

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 391**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07859469 .4**
96 Fecha de presentación: **20.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2125823**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina**

30 Prioridad:
22.12.2006 WO PCT/IB2006/055019

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2012

73 Titular/es:
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:
**AISSAOUI, Hamed;
BOSS, Christoph;
GUDE, Markus;
KOBBERSTEIN, Ralf y
SIFTERLEN, Thierry**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 380 391 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina de fórmula (I) y su uso como productos farmacéuticos. La invención también concierne aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), y especialmente a su uso como antagonistas del receptor orexina.

Las orexinas (orexina A u OX-A y orexina B u OX-B) son nuevos neuropéptidos encontrados en 1998 por dos grupos de investigadores, la orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido con 28 aminoácidos (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas se producen en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se unen a los receptores acoplados a la proteína G (receptores OX₁ y OX₂). El receptor orexina 1 (OX₁) es selectivo para OX-A, y el receptor orexina-2 (OX₂) es capaz de unirse a OX-A así como también a OX-B. Se sabe que las orexinas estimulan el consumo de alimento en ratas, lo que sugiere un papel fisiológico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo de retroalimentación central, que regulan el comportamiento de alimentación (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Por otra parte, también se observó que las orexinas regulan los estados del sueño y desvelo, que abre procedimientos terapéuticos potencialmente nuevos a narcolepsia, así como insomnio y otros trastornos del sueño (Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451).

Los receptores de orexina se encuentran en el cerebro del mamífero y pueden tener numerosas implicaciones en patologías, como se conoce de la bibliografía.

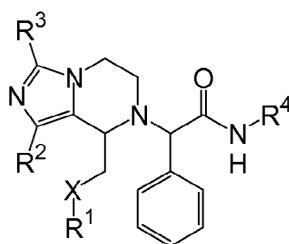
Hasta ahora, se conocen algunos compuestos de bajo peso molecular que tienen un potencial para antagonizar ya sea específicamente OX₁ u OX₂, o ambos receptores al mismo tiempo. En el documento WO01/85693, Banyu Pharmaceuticals, reivindica derivados de N-aciltetrahidroisoquinolina. Se divulgan otros antagonistas del receptor orexina, tal como nuevos derivados de benzazepina en el documento WO02/051838. Se conocen derivados de pirazol-tetrahidropiridina como antagonistas del receptor orexina a partir del documento WO07/122591.

Además, se ha reportado el uso de química solución-fase para conducir la optimización de derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como antagonistas potenciales del receptor de orexina potencial (Chimia, 2003, 57, 270-275).

La presente invención proporciona nuevos derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituidos, los cuales son antagonistas no peptídicos de receptores de orexina OX₁ y/o OX₂ humano. Estos compuestos son en particular, de uso potencial en el tratamiento de por ejemplo, trastornos alimenticios, trastornos por bebida, trastornos del sueño, o disfunciones cognitivas en trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Varias realizaciones de la invención son presentadas aquí posteriormente:

- 1) Un primer aspecto de la invención se refiere a derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina de fórmula (I),



Fórmula (I)

En la que

X representa CH₂ o O;

R¹ representa un grupo fenilo, en el cual el grupo es independientemente mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;

R² representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), halógeno, ciano, hidroximetilo, trifluorometilo, C(O)NR⁵R⁶ o ciclopropilo;

R³ representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi-metilo (C₁₋₄) o halógeno;

R⁴ representa alquilo (C₁₋₄);

R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

5 En otra realización de la invención, compuestos de fórmula (I) y (II; véase abajo), también abarcan enantiómeros puros, mezclas de enantiómeros, diastereoisómeros puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, mezclas de racematos diastereoisoméricos, sales farmacéuticamente aceptables y complejos de solvatación de los mismos. En realizaciones preferidas de la invención, los compuestos de fórmula (I) y (II) también abarcan sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Como se menciona anteriormente, la presente invención también abarca complejos de solvatación de compuestos de fórmula (I) y (II). La solvatación puede ser efectuada en el curso del procedimiento de manufacturación o puede tener lugar separadamente, por ejemplo, como una consecuencia de propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula (I) y (II).

En la presente descripción, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

15 Para el sustituyente R¹, el término "halógeno" significa flúor, cloro, o bromo, y preferiblemente flúor o cloro. Más preferido, el término "halógeno" significa flúor.

Para el sustituyente R², el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, y preferiblemente cloro.

Para el sustituyente R³, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, y preferiblemente cloro.

20 El término "alquilo (C₁₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena ramificada o cadena lineal con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₄) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; el término "alquilo (C₁₋₂)" significa un grupo metilo o etilo. Preferidos son metilo y etilo.

Para el sustituyente R¹, el término "alquilo (C₁₋₄)" significa preferiblemente metilo o etilo. Más preferido, el término "alquilo (C₁₋₄)" significa metilo.

Para el sustituyente R², el término "alquilo (C₁₋₄)" significa preferiblemente metilo o etilo.

25 Para el sustituyente R³, el término "alquilo (C₁₋₄)" significa preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. Más preferido, el término "alquilo (C₁₋₄)" significa metilo o etilo. Más preferido, el término "alquilo (C₁₋₄)" significa etilo.

Para el sustituyente R⁴, el término "alquilo (C₁₋₄)" significa preferiblemente metilo.

Para el sustituyente R⁵, el término "alquilo (C₁₋₄)" significa preferiblemente metilo.

Para el sustituyente R⁶, el término "alquilo (C₁₋₄)" significa preferiblemente metilo.

30 El término "alquenilo (C₂₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada, con 2 a 4 átomos de carbono, preferiblemente vinilo y alilo.

El término "alcoxi (C₁₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquilo (C₁₋₄)-O-, en la cual el término "alquilo (C₁₋₄)", tiene el significado previamente dado, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Preferidos son metoxi y etoxi.

Para el sustituyente R¹, el término "alcoxi (C₁₋₄)" significa preferiblemente metoxi.

35 Para el sustituyente R², el término "alcoxi (C₁₋₄)" significa preferiblemente metoxi.

El término "metilo-alcoxi (C₁₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alcoxi (C₁₋₄)-CH₂-, en el cual el término "alcoxi (C₁₋₄)", tiene el significado dado previamente. Un ejemplo es metoximetilo.

40 Para el sustituyente R¹, el término grupo fenilo es preferiblemente independientemente mono, di o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo. Ejemplos son trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo), trifluorometoxi-fenilo (por ejemplo, 4-trifluorometoxi-fenilo), cloro-fenilo (por ejemplo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo y 4-cloro-fenilo), metil-fenilo (por ejemplo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo), ciano-fenilo (por ejemplo, 4-ciano-fenilo), dimetil-fenilo (por ejemplo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo), dimetoxi-fenilo (por ejemplo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo), fluoro-metoxi-fenilo (por ejemplo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo), fluoro-trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo), dicloro-fenilo (por ejemplo, 2,4-dicloro-fenilo), difluoro-fenilo (por ejemplo, 3,4-difluoro-fenilo), fluoro-metil-fenilo (por

ejemplo, 3-fluoro-4-metil-fenilo), cloro-trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo), difluoro-metil-fenilo (por ejemplo, 3,5-difluoro-4-metil-fenilo, 2,4-difluoro-3-metil-fenilo), difluoro-metoxi-fenilo (por ejemplo, 3,5-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,5-difluoro-4-metoxi-fenilo), difluoro-trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenilo), trifluoro-fenilo (por ejemplo, 2,3,5-trifluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo), y cloro-difluoro-fenilo (por ejemplo, 4-cloro-3,5-difluoro-fenilo). Ejemplos especialmente son, trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 4-trifluorometil-fenilo), cloro-fenilo (por ejemplo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo y 4-cloro-fenilo), metil-fenilo (por ejemplo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo), dimetil-fenilo (por ejemplo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo), dimetoxi-fenilo (por ejemplo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo), fluoro-metoxi-fenilo (por ejemplo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo), dicloro-fenilo (por ejemplo, 2,4-dicloro-fenilo), difluoro-fenilo (por ejemplo, 3,4-difluoro-fenilo), fluoro-metil-fenilo (por ejemplo, 3-fluoro-4-metil-fenilo), difluoro-metil-fenilo (por ejemplo, 3,5-difluoro-4-metil-fenilo), fluoro-trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo) y difluoro-trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenilo). En otra realización, los ejemplos son trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo), trifluorometoxi-fenilo (por ejemplo, 4-trifluorometoxi-fenilo), cloro-fenilo (por ejemplo, 3-cloro-fenilo), metil-fenilo (por ejemplo, 4-metil-fenilo), ciano-fenilo (por ejemplo, 4-ciano-fenilo), dimetil-fenilo (por ejemplo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo), dimetoxi-fenilo (por ejemplo, 2,4-dimetoxi-fenilo), fluoro-metoxi-fenilo (por ejemplo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo), fluoro-trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo), dicloro-fenilo (por ejemplo, 2,4-dicloro-fenilo), difluoro-fenilo (por ejemplo, 3,4-difluoro-fenilo), fluoro-metil-fenilo (por ejemplo, 3-fluoro-4-metil-fenilo), cloro-trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo), difluoro-metil-fenilo (por ejemplo, 3,5-difluoro-4-metil-fenilo, 2,4-difluoro-3-metil-fenilo), difluoro-metoxi-fenilo (por ejemplo, 3,5-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,5-difluoro-4-metoxi-fenilo), difluoro-trifluorometil-fenilo (por ejemplo, 3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenilo), trifluoro-fenilo (por ejemplo, 2,3,5-trifluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo), y cloro-difluoro-fenilo (por ejemplo, 4-cloro-3,5-difluoro-fenilo).

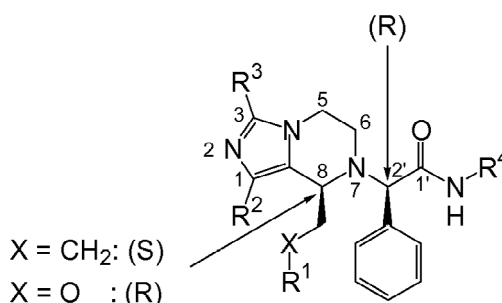
El término " $C(O)NR^5R^6$ " significa por ejemplo $C(O)N(CH_3)_2$. También como parte de la invención, están los compuestos de la fórmula (I) y/o (Ia) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases orgánicas o inorgánicas, no tóxicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Los compuestos de la fórmula general (I) y (II), pueden contener dos o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como dos o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace o un anillo, pueden estar presentes en la forma cis o trans, a menos que se indique de otro modo. Los compuestos de fórmula (I) y (II) pueden de este modo, estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferiblemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas en una manera conocida por una persona experta en la técnica.

ii) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de conformidad con la realización i), en donde, en caso de que, X represente CH_2 , la configuración absoluta es [(R)-2'; (S)-8] o [(R)-2'; (R)-8]; o, en caso de que X represente O, la configuración absoluta es [(R)-2'; (S)-8] o [(R)-2'; (R)-8].

iii) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) de conformidad con la realización i) o ii), los cuales también son compuestos de fórmula (II), en donde en caso de que X represente CH_2 , la configuración absoluta es [(R)-2'; (S)-8]; o, en caso de que X represente O, la configuración absoluta es [(R)-2'; (R)-8]:



Fórmula (II),

iv) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en donde

R^1 representa un grupo fenilo, el cual es independientemente mono, di o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, trifluorometoxi y trifluorometilo;

R² representa alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano o trifluorometilo; y

R³ representa alquilo (C₁₋₄) o halógeno.

v) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a iv), en donde

- 5 R¹ representa un grupo fenilo, el cual es independientemente mono, di, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo.

vi) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a iv), en donde

- 10 R¹ representa un grupo fenilo, el cual es independientemente di, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor, cloro y trifluorometilo.

vii) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en donde

R¹ representa un grupo fenilo, el cual es independientemente di, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en metilo, flúor y trifluorometilo.

- 15 viii) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en donde

R² representa alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano o trifluorometilo.

ix) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en donde

- 20 R² representa metoxi, cloro, ciano o trifluorometilo.

x) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en donde

R² representa metoxi, cloro o ciano.

- 25 xi) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a x), en donde R² representa cloro.

xii) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en donde R³ representa alquilo (C₁₋₄) o halógeno.

xiii) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), en donde

- 30 R³ representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o cloro.

xiv) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en donde R³ representa metilo o etilo.

xv) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en donde R³ representa etilo.

- 35 xvi) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a xv), en donde R⁴ representa metilo.

xvii) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en donde R⁵ representa hidrógeno o metilo; y R⁶ representa hidrógeno o metilo.

- 40 xviii) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a xvii), en donde X representa CH₂.

xix) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a xvii), en donde X representa O.

xx) En otra realización de la invención, compuestos de fórmula (I) de conformidad con la realización i), son seleccionados

a partir del grupo que consiste en:

- (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 10 (R)-2'-[1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 15 (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 20 (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 25 (R)-2'-[1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 30 (R)-2'-[1-cloro-3-isopropil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-isopropil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[3-isopropil-1-metoxi-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 35 (R)-2'-[(S)-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[(R)-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1,3-dimetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[3-etil-1-metil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 40 (R)-2'-[8-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1,3-dimetil-8-(2-p-tolil-etil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

- (R)-2'-[8-[2-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[8-[2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[8-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2'-[8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[(S)-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-ciano-3-etil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 10 (R)-2'-[3-etil-1-hidroximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[3-etil-1-trifluorometil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[3-etil-1-trifluorometil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 15 (R)-2'-[1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- Metilamida del ácido 3-etil-7-(metilcarbamoil-fenil-metil)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico;
- 20 (R)-2'-[1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 25 (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 30 (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 35 (R)-2'-[1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-ciano-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-[1-cloro-3-propil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 40 (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

- (R)-2'-{1-ciclopropil-3-metil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 10 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(R)-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida; y
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- en donde los primeros 42 compuestos de la lista anterior son especialmente preferidos.
- xxi) En otra realización de la invención compuestos de fórmula (I) de conformidad con la realización i), son seleccionados a
- 15 partir del grupo que consiste en:
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 20 (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 25 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 30 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 35 (R)-2'-{1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{3-isopropil-1-metoxi-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 40 (R)-2'-{(S)-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

- (R)-2'-(1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(3-etil-1-trifluorometil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2'-(1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 10 (R)-2'-(1-cloro-3-isopropil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-cloro-3-isopropil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(3-etil-1-metil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 15 (R)-2'-(8-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1,3-dimetil-8-(2-p-tolil-etil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(8-[2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(R)-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 20 Metilamida del ácido 3-etil-7-(metilcarbamoil-fenil-metil)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazine-1-carboxílico;
- (R)-2'-(S)-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 25 (R)-2'-(1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-cloro-(S)-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 30 (R)-2'-(1-cloro-(S)-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-cloro-(S)-8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-(1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 40 (R)-2'-(1-ciano-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-(1-cloro-3-propil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-(1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

5 (R)-2'-(1-ciclopropil-3-metil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-(1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-(1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

10 (R)-2'-(1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-(1-cloro-3-etil-(R)-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-(1-cloro-3-etil-(R)-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

15 (R)-2'-(1-cloro-(R)-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida; y

(R)-2'-(1-cloro-3-etil-(R)-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

en donde los primeros 34 compuestos de la lista anterior son especialmente preferidos.

Los compuestos de fórmula general (I) y (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser usados como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral.

20 Un aspecto adicional de la invención, es una composición farmacéutica que contiene al menos, un compuesto de conformidad con la fórmula (I) y/o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un material vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La producción de las composiciones farmacéuticas puede ser efectuada en una manera que será familiar a cualquier persona experta en la técnica (véase por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Edición 21 (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]), llevando los compuestos descritos de Fórmula (I) y (II) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículo sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, adecuados, y si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

30 Los compuestos de fórmula general (I) y (II), son útiles para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Mientras la forma plural es usada para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, esta también pretende significar un compuesto individual, sal, enfermedad o similar.

35 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas en la presente, dicho procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula general (I) y (II).

40 Los compuestos de conformidad con la fórmula general (I) y (II), pueden ser usados para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas a partir del grupo que consiste en trastornos distímicos que incluyen, depresiones principales y ciclotimia, neurosis afectiva, todos los tipos de trastornos depresivos maníacos, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, esquizofrenia catatónica, paranoia ilusoria, trastornos de ajuste y todos los agrupamientos de trastornos de personalidad; trastornos esquizoafectivos; trastornos de ansiedad que incluyen ansiedad generalizada, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés post-traumático, ataques de dolor, todos los tipos de ansiedad fóbica y evasión; ansiedad de separación; todos los usos, abusos, pretención y rehabilitación, de sustancias de abuso psicoactivas; todos los tipos de adicciones físicas o psicológicas, trastornos disociativos que incluyen síndromes de personalidad múltiple y amnesias psicogénicas; disfunción sexual y reproductiva; adicción y disfunción psicosexual; tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos; riesgo anestésico incrementado; sensibilidad anestésica; disfunciones hipotalámicas-adrenales; ritmos circadianos y biológicos alterados; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos que incluyen dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; apnea del sueño; narcolepsia; síndrome de fatiga crónica; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; todos los tipos de insomnios y parasomnios idiopáticos; trastornos de programa de sueño-vigilia que

incluyen, diferencias de horario; todas las demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales de envejecimiento; todos los tipos de amnesia; retardo mental severo; disquinesias y enfermedades musculares; espasticidad muscular; temblores, trastornos de movimiento; disquinesias inducidas por medicación y espontáneas; trastornos neurodegenerativos que incluyen, enfermedad de Huntington, Creutzfeld-Jacobs, Alzheimer y síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson; síndrome Cushing; lesiones traumáticas; trauma de médula espinal; trauma craneal; hipoxia perinatal; pérdida auditiva; tinito; enfermedad desmielinante; enfermedades del nervio craneal y espinal; daño ocular; retinopatía; epilepsia; trastornos de epilepsia; ausencia típica; ataques generalizados y parciales complejos; síndrome Lennox-Gastaut; migraña y cefálea; trastornos de dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad mejorada o exagerada al dolor, tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor quemante; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor de lesión por deportes; dolor dental; dolor relacionado con infección por ejemplo, por VIH; dolor post-quimioterapia; dolor post-apoplejía; dolor post-operatorio; neuralgia; osteoartritis; condiciones asociadas con dolor visceral tal como síndrome de estómago irritable; trastornos alimenticios; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos que incluyen, anoxia cerebral, neuropatías diabéticas y alcoholismo; trastornos de apetito, gusto, comer o beber; trastornos somatomorfos que incluyen hipocondriasis; vómito/náuseas; mareos; disquinesia; úlceras gástricas; síndrome de Kallman (anosmia); tolerancia a la glucosa deteriorada; disquinesias de motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas; enfermedades de hipófisis; síndrome de hipertermia, pirexia, ataques de fiebre, deficiencia de crecimiento idiopático; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores cerebrales, adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata; cáncer endometrial, mama, colon; todos los tipos de disfunciones testiculares, control de fertilidad; anomalías de hormona reproductiva; bochornos; hipogonadismo hipotalámico, amenorrea funcional o psicogénica; incontinencia de vejiga urinaria; asma; alergias; todos los tipos de dermatitis, acné y quistes, disfunciones de glándula sebácea; trastornos cardiovasculares; enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; dislipidemias, hiperlipidemias, resistencia a la insulina; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; arritmias, enfermedades coronarias, hipertrofia ventricular izquierda; apoplejía isquémica o hemorrágica; todos los tipos de trastornos cerebrovasculares que incluyen hemorragia subaracnoide, apoplejía hemorrágica e isquémica y demencia vascular; insuficiencia renal crónica y otras enfermedades renales; gota; cáncer renal; incontinencia urinaria; y otras enfermedades relacionadas con las disfunciones del sistema de orexina general.

Los compuestos de fórmula general (I) y (II), son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados a partir del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de síndrome relacionado con estrés, de uso y abuso de sustancia psicoactiva de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos neurológicos y psiquiátricos de trastornos alimenticios y de bebida. Los trastornos alimenticios pueden ser definidos por comprender disfunción metabólica; control de apetito disregulado; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa. La absorción de alimento patológicamente modificada, puede resultar a partir de apetito alterado (atracción o aversión para alimentos); equilibrio de energía alterado (absorción contra gasto); percepción alterada de calidad de alimento (alto en grasa o carbohidratos, alta palatabilidad); disponibilidad de alimento alterada (dieta no restringida o privación) o equilibrio de agua alterado. Trastornos de bebida que incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los otros tipos de absorción de fluido excesiva. Trastornos del sueño incluyen todos los tipos de parasomnias, insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonias relacionadas con sueño; síndrome de piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de cambio de horario; síndrome de ajuste de trabajo, síndrome de fase de sueño retardada o avanzada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos. Los insomnios son definidos por comprender trastornos del sueño asociados con envejecimiento; tratamiento intermitente de insomnio crónico; insomnio temporal situacional (nuevo ambiente, ruido) o insomnio de corto plazo debido a estrés; aflicción; dolor o enfermedad. El insomnio también puede incluir síndromes relacionados con estrés que incluyen, trastornos de estrés post-traumático así como también otros tipos y subtipos de trastornos de ansiedad tales como ansiedad generalizada, trastorno compulsivo obsesivo, ataques de pánico y todos los tipos de ansiedad fóbica y evasión; uso, abuso, pretensión y rehabilitación de sustancias psicoactivas, son definidos como todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y su tolerancia relacionada y componentes de dependencia. Las disfunciones cognitivas incluyen déficits en todos los tipos de atención, funciones de la memoria y aprendizaje que ocurren temporalmente o crónicamente en la población normal, sana, jóvenes, adultos, o ancianos, y también que se originan naturalmente o crónicamente en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunes.

En una realización adicional de la invención, los compuestos de fórmula general (I) y (II), son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados a partir del grupo que consiste en trastornos del sueño que comprenden todos los tipos de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonias relacionadas con sueño, síndrome de piernas inquietas, apneas de sueño, síndrome de cambio de horario, síndrome de ajuste de trabajo, síndrome de fase de sueño avanzada o retardada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) y (II), son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados a partir del grupo que consiste en disfunciones cognitivas que comprenden déficits en todos los tipos de funciones de atención, aprendizaje y memoria que

ocurren temporalmente o crónicamente en la población normal, sana, joven, adulta o anciana, y también que se originan temporalmente o crónicamente en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunes.

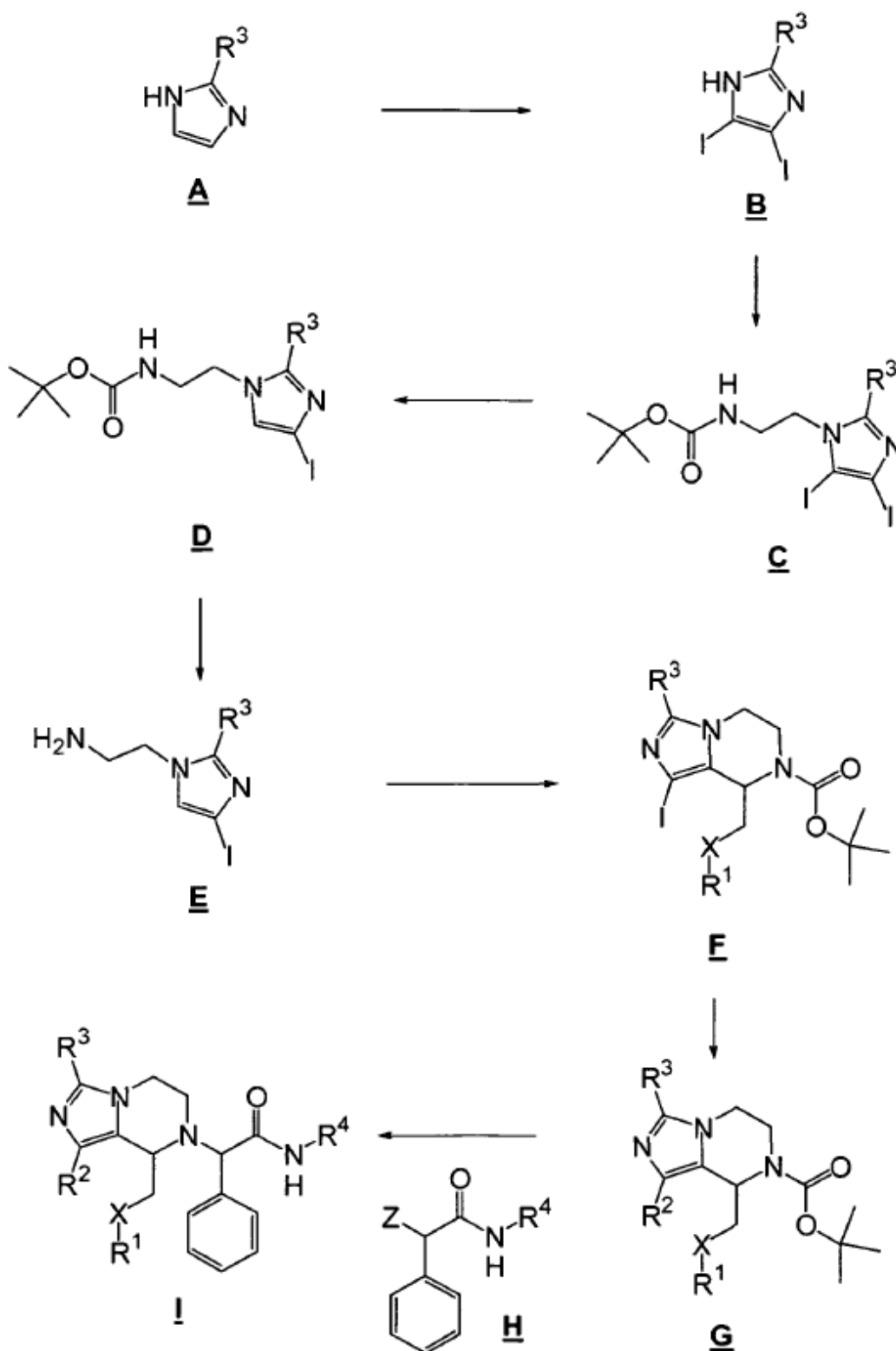
En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) y (II), son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados a partir del grupo que consiste en trastornos alimenticios que comprenden, disfunción metabólica; control de apetito disregulado; obesidades compulsivas; emetobulimia o anorexia nerviosa.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) y (II) son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados a partir del grupo que consiste en uso y abuso de sustancia que comprende todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de dependencia y tolerancia relacionados.

Los compuestos de la fórmula general (I) y (II) que pertenecen a esta invención, podrían ser preparados de conformidad con varias vías sintéticas descritas abajo (esquemas de reacción 1 a 13). Todas las transformaciones químicas pueden ser realizadas de conformidad con metodologías estándares bien conocidas como se describe en la bibliografía o como se describe en los procedimientos abajo. Los materiales de partida son comercialmente disponibles o preparados de conformidad con los procedimientos conocidos en la bibliografía o como se ilustra en la presente. Algunos de los ejemplos pueden ser además modificados por manipulación de sustituyentes para resultar en ejemplos adicionales. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis, las cuales son comúnmente conocidas por aquellos expertos en la técnica. El orden para llevar a cabo los esquemas de reacción mencionados anteriormente puede ser variado para facilitar la reacción o evitar productos secundarios.

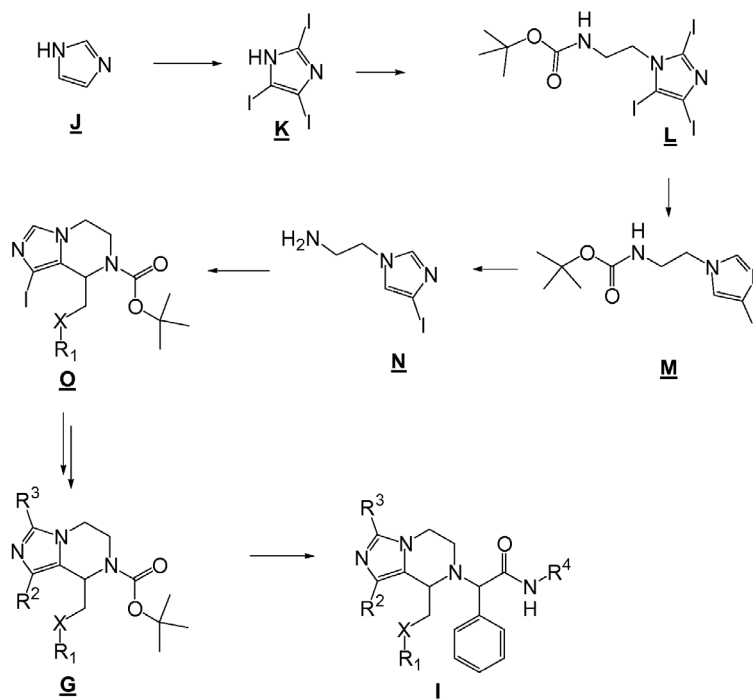
Una revisión de la vía sintética general se presenta en el esquema 1. Se contemplan derivados imidazol tri-sustituídos representados por intermediarios clave en esta síntesis y por lo tanto, su preparación regioselectiva. De este modo, la emisión de tautomerismo asociada con imidazoles (y que conducen a mezclas isoméricas), fue evadida en este procedimiento a través del uso de derivados 4,5-diiodimidazol pseudosimétricos. La diiodinación (I_2/Na_2CO_3) de imidazoles 2-sustituídos **A** (de fuentes comerciales o de síntesis regioselectiva como se describe en el esquema 5), dio los 4,5-diiodimidazoles correspondientes **B**. La desprotonación de pseudosimétricos **B** (NaH/DMF) y subsiguiente N-alquilación con éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etil)carbámico, proporcionó exclusivamente el producto **C**. La etapa fundamental de esta vía sintética fue la preparación eficiente de los 4-yodoimidazoles correspondientes **D**, usando un intercambio regioselectivo del resto 5-yodo de $MgBr$ ($EtMgBr/THF/40^\circ C$) seguida por atrapamiento del carbaión con agua. Este procedimiento mostró ser altamente regioselectivo y solamente los derivados 4-yodoimidazol **D** esperados, podrían ser detectados (como se evidencia por 1H -RMN). Además, este procedimiento proporciona una síntesis operacional, conveniente y rápida de estos sustratos claves y podría ser realizada en una escala de multigramo (véase parte experimental). La desprotección Boc de **D**, conduce suavemente a las aminas primarias **E** correspondientes, las cuales se dejan reaccionar con aldehídos R^1-X-CH_2-CHO en una reacción similar a Pictet-Spengler asistida por microondas. La protección Boc y purificación subsiguientes proporcionan los derivados 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina **F** esperados, con rendimientos totales buenos a altos. La versatilidad del sustituyente yodo permitió el acceso a una variedad de derivados **G** (véase esquema 6 para la introducción de diversos grupos funcionales y sustituyentes). La desprotección Boc de **G**, seguida por N-alquilación con electrófilos **H** (véase esquemas de reacción 4 y 13) proporcionó los compuestos de fórmula (I) y (II).

El bloque de construcción adicional **O**, se sintetizó (esquema 2), para preparar algunos compuestos específicos de fórmula (I) y (II) que contienen ya sea sustituyentes R^3 los cuales podían ser también sensibles y por lo tanto, incompatibles con las condiciones de reacción casi ásperas de la reacción similar a Pictet-Spengler asistida por microondas o que contienen combinaciones específicas R^2/R^3 , las cuales no podrían ser convenientemente incorporadas por aplicación de la síntesis general representada en el esquema 1. La yodinación de imidazol **J** (I_2/Na_2CO_3), conduce suavemente a 2,4,5-triiodo-1H-imidazol **K**, el cual fue N-alquilado ($NaH/BrCH_2CH_2NHBoc$), proporcionando el compuesto **L**. La eliminación de un crisol regioselectivo de dos sustituyentes yodo con bromuro de etilmagnesio (primero en la posición-2 y segundo en la posición-5), proporcionó exclusivamente el derivado 4-yodoimidazol **M**, el cual fue deprotegido con Boc (HCl en dioxano). La amina primaria obtenida **N**, entonces se dejó reaccionar con aldehídos R^1-X-CH_2-CHO en una reacción similar a Pictet-Spengler asistida por microondas. La protección Boc y purificación subsiguientes proporcionaron los derivados 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina **O**. Con este bloque de construcción **O** a mano, las combinaciones específicas planeadas de sustituyentes R^2/R^3 , podrían ser introducidas por intercambio de yodo/metal y atrapamiento del carbaión resultante con electrófilos apropiados, por reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición (principalmente reacciones de acoplamiento cruzado Stille), y por sustitución electrofílica aromática realizadas en la porción imidazol (esquema 2). Esta vía sintética fue particularmente apropiada para la preparación de compuestos de fórmula (I) y (II) con R^3 que representa halógeno.



en donde X, R¹, R², R³, R⁴, son como se describe anteriormente, y Z es Br u OTs.

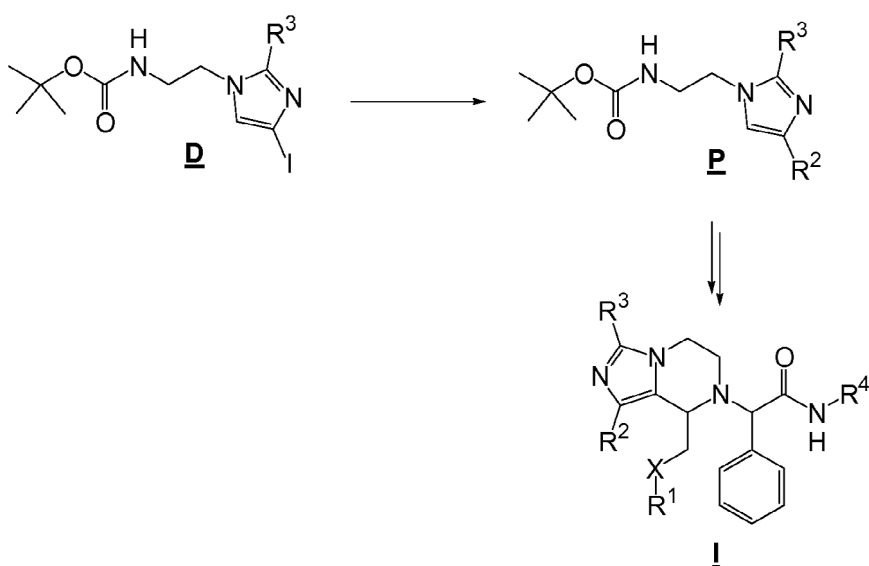
Esquema 1: Vía sintética general que permite la preparación de compuestos de fórmula (I) y (II).



en donde X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen anteriormente.

5 *Esquema 2: Preparación de bloque de construcción **O** permitiendo la introducción de sustituyentes R²/R³ específicos.*

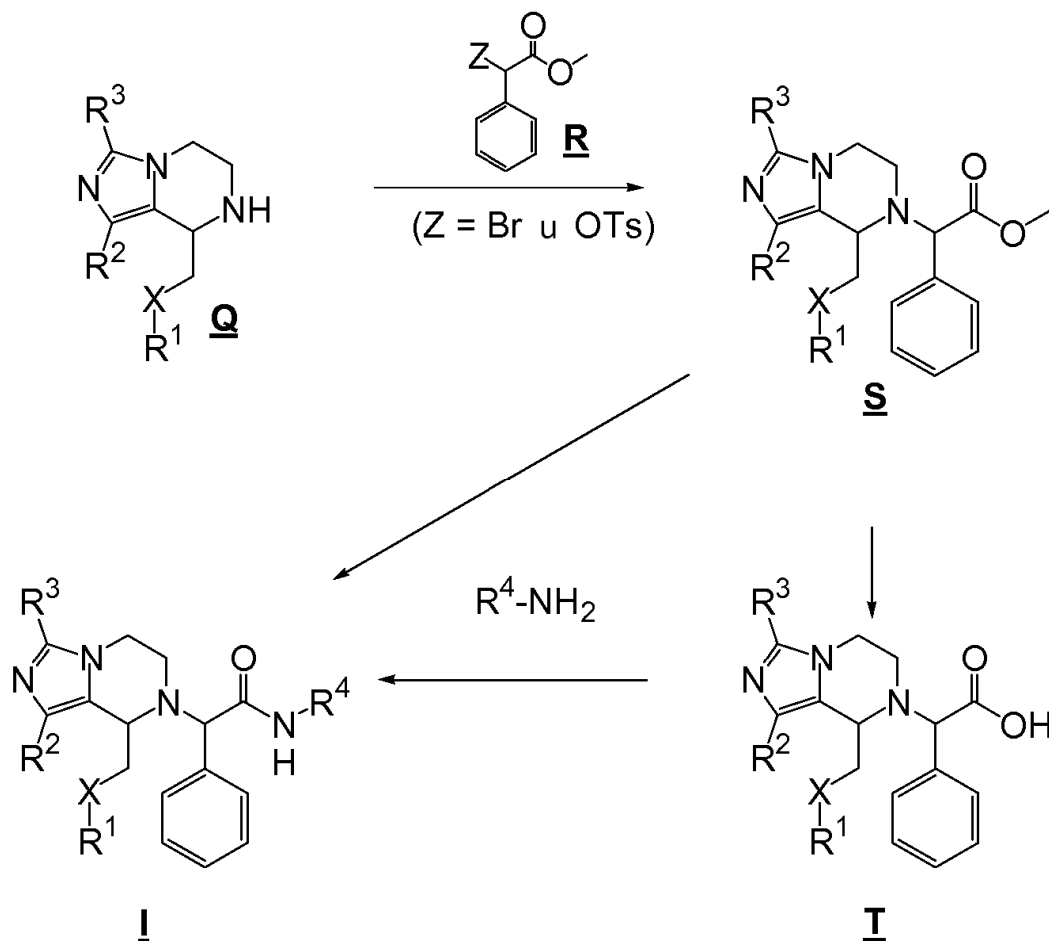
Como se muestra en el esquema 3, los sustituyentes específicos R², podrían ser también ventajosamente introducidos en la etapa anterior del derivado imidazol **D**, para evitar reacciones secundarias susceptibles de ocurrir en las etapas restantes (por ejemplo, reacciones de sustitución nucleofílica aromática con algunos residuos R¹ específicamente sustituidos). Las etapas restantes que proporcionan compuestos de la fórmula general (I) y (II), fueron como se describe previamente en el esquema 1.



en donde X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen anteriormente.

Esquema 3: Introducción temprana de algunos sustituyentes R² específicos.

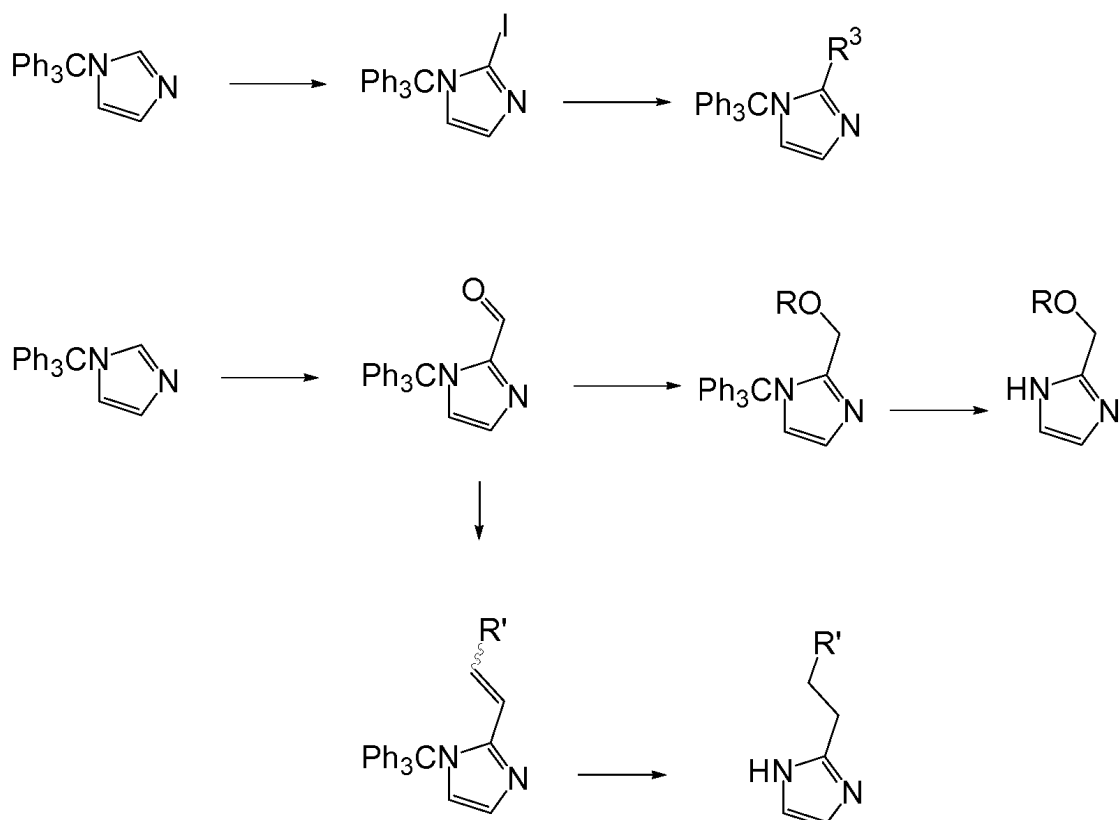
- 5 En una vía sintética ligeramente diferente, la amina secundaria **Q** podría ser N-alquilada con el derivado éster **R** (en lugar de derivado de amida **H**), proporcionando el intermediario **S**, el cual puede ser ya sea directamente transformado en compuestos diana **I** (por reacción con la amina R⁴-NH₂), o el cual puede ser primero hidrolizado al ácido carboxílico correspondiente **T**, seguido por acoplamiento con la amina R⁴-NH₂ (esquema 4).



en donde X, R¹, R², R³, y R⁴ son como se describen anteriormente.

Esquema 4: N-alquilación de 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5a]pirazinas.

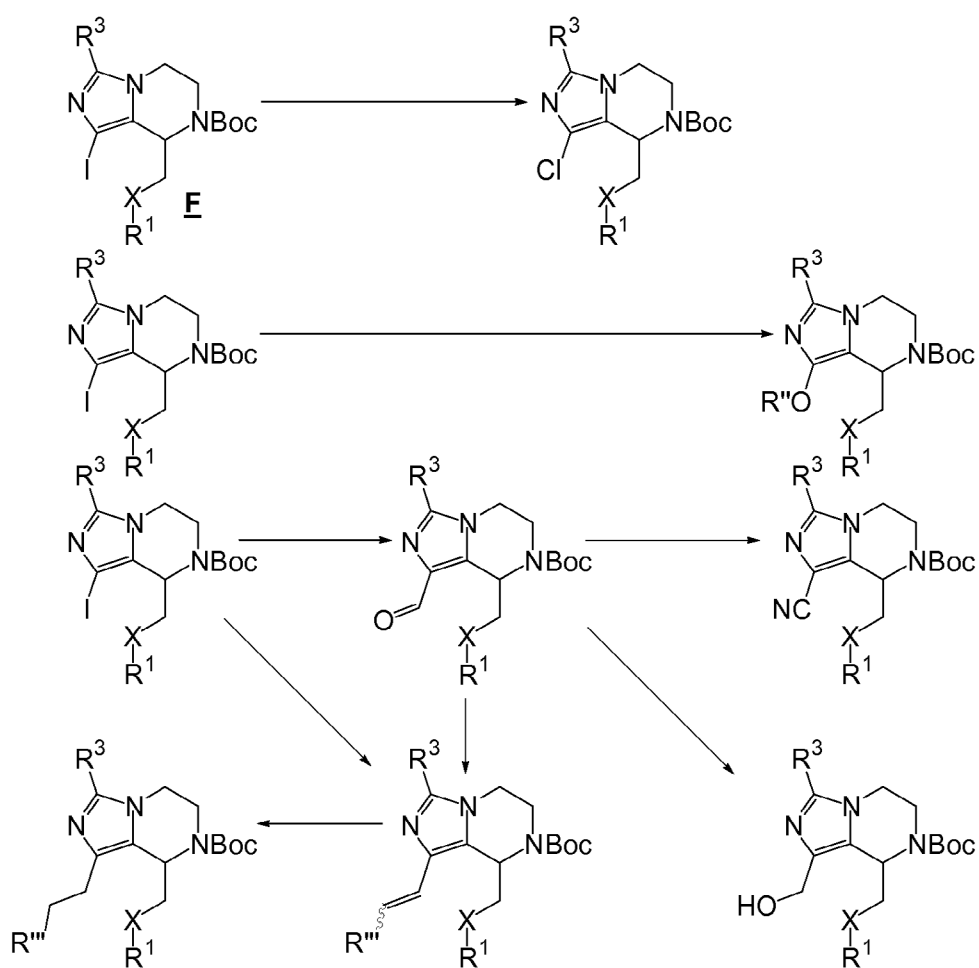
- 10 Se obtuvieron convenientemente una variedad de imidazoles 2-sustituídos **A**, de ya sea fuentes comerciales o a partir de síntesis regioselectiva (esquema 5). El tratamiento de 1-tritil-1H-imidazol con n-butilio, permitió la abstracción de la mayoría de hidrógeno H-2 ácido y la generación del carbanión correspondiente. En una siguiente etapa, este carbanión puede reaccionar con electrófilos para formar 1-tritil-E-imidazoles. El grupo trifenilmetil podría ser suavemente eliminado por hidrólisis ácida (AcOH/MeOH) para proporcionar los imidazoles 2-sustituídos esperados **A**. Las preparaciones seleccionadas son ejemplificadas en el esquema 5, pero no se limitan a estos ejemplos. Todos los grupos funcionales introducidos y sustituyentes, podrían ser usados para derivación adicional (elaboración de sustituyentes R³). De este modo, el yodo constituye un electrófilo útil para la síntesis eficiente de derivados 2-yodoimidazol. Además, el 2-yodo-1-tritil-1H-imidazol representa un material de partida versátil para la preparación de imidazoles 2-sustituídos adicionales a través de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (principalmente reacciones de acoplamiento cruzado
- 15 Stille). El 1-tritil-1H-imidazol-2-carbaldehído podría también obtenerse regioselectivamente y eficientemente (después de atrapamiento con DMF), permitiendo las interconversiones del grupo funcional adicional y posteriormente, accediendo a 2-alcoximetil-1H-imidazol (después de la reducción del resto aldehído y subsiguiente O-alquilación).
- 20



en donde R^3 es como se describe anteriormente, R es alquilo (C_{1-4}) y R' es alquilo (C_{1-2}).

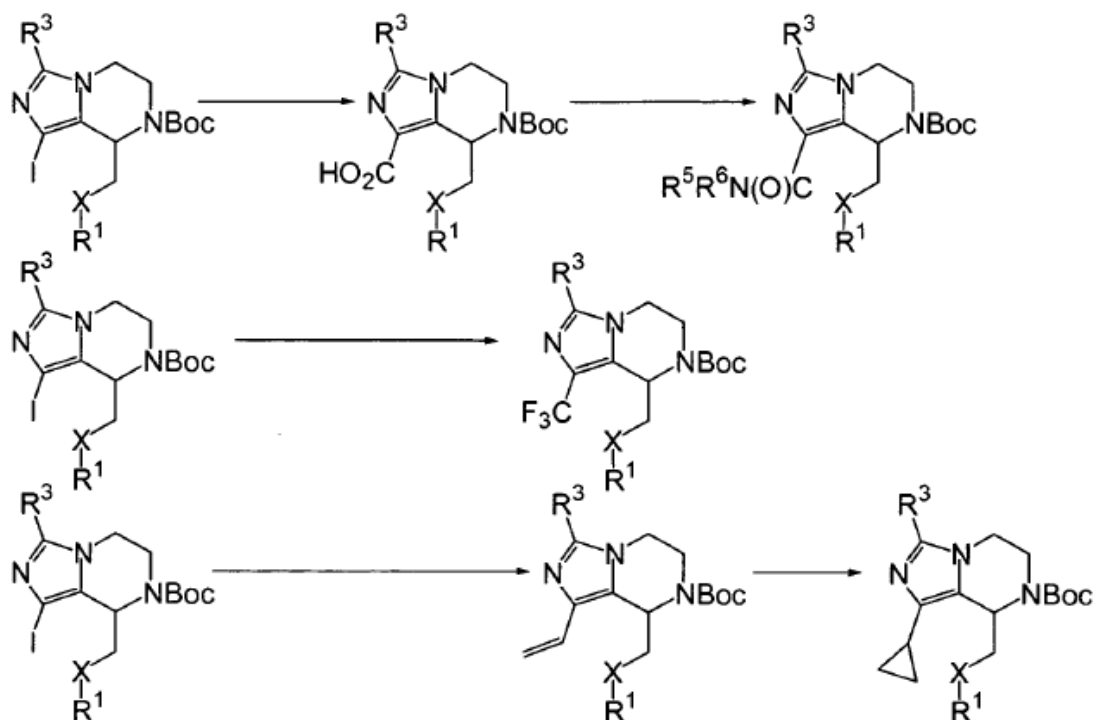
Esquema 5: Preparación regioselectiva de imidazoles 2-sustituídos.

- La versatilidad del sustituyente yodo en 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazinas **E**, permite el acceso a una variedad de derivados, como se ejemplifica en el esquema 6. De este modo, el tratamiento de **E** con *n*-butilitio seguido por atrapamiento del carbanión resultante con hexacloroetano, proporcionó el derivado cloro. Los residuos alcoxi podrían ser introducidos por alcoximación asistida por microondas y catalizada por cobre (I) de **E** (ROH/CuI/1,10-fenantrolina(CS_2CO_3)). El carbanión generado después del intercambio de yodo/metal podría ser suavemente atrapado con *N,N*-dimetilformamida y el resto formilo introducido podría ser adicionalmente manipulado para la preparación de varios derivados (esquema 6a y 6b). Además, el atrapamiento del carbanión previo con CO_2 , permite la preparación directa de derivados de ácido carboxílico los cuales en cambio, podrían ser convertidos a amidas. El sustituyente yodo también permite la introducción de un grupo trifluorometilo a través de trifluorometilación catalizada por cobre (I) ($FSO_2CF_2CO_2Me/CuI$). Las reacciones de acoplamiento Stille realizadas con yodo-imidazoles fueron bien documentadas en la bibliografía, y en este caso, se hacen reaccionar suavemente 5,6,7,8-tetrahidroimidaz[1,5a]pirazinas **E** en tales reacciones con una variedad de derivados organoestaño (por ejemplo, con *n*-tributil(vinil)estaño).



en donde X , R^1 , R^3 , R^5 y R^6 son como se describen anteriormente, R'' representa alquilo (C_{1-4}) y R''' representa alquilo (C_{1-2}).

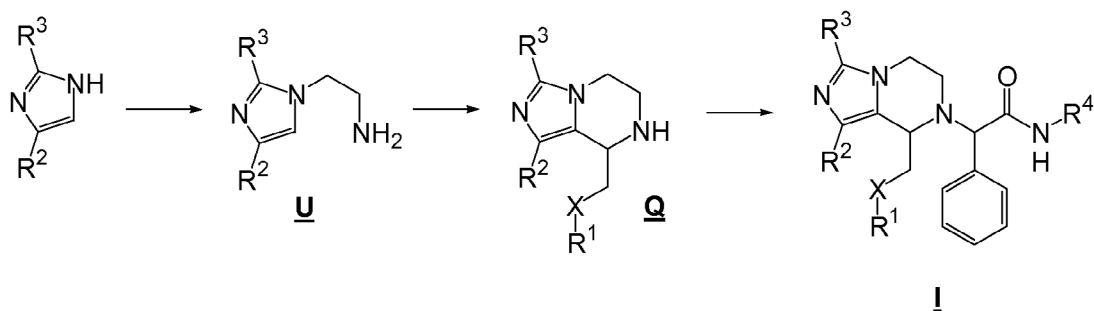
5 *Esquema 6a:* Uso de la versatilidad del sustituyente yodo para la preparación de derivados.



en donde X, R^1 , R^3 , R^6 y R^6 son como se describen anteriormente, R'' representa alquilo (C_{1-4}) y R''' representa alquilo (C_{1-2}).

Esquema 6b: Uso de la versatilidad del sustituyente yodo para la preparación de derivados

- 5 La preparación de algunos compuestos de fórmula (I) y (II) podría ser directamente emprendida partiendo con imidazoles apropiadamente disustituídos (comercialmente disponibles o sintetizados; esquema 7). De este modo, la N-alkilación de imidazoles 2,4-sustituídos con clorhidrato de 2-cloroetilamina (en presencia de NaOH en polvo, y cantidades catalíticas de hidrogensulfato de tetrabutilamonio), proporciona una mezcla de productos isoméricos que incluyen el compuesto esperado **U**. La reacción similar a Pictet-Spengler asistida por microondas, subsiguiente, con aldehídos R^1 -X-CH₂-CHO, proporciona los derivados 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazinas **Q** esperados, los cuales podrían ser transformados a compuestos de fórmula (I) y (II) de conformidad con los procedimientos previamente descritos.
- 10

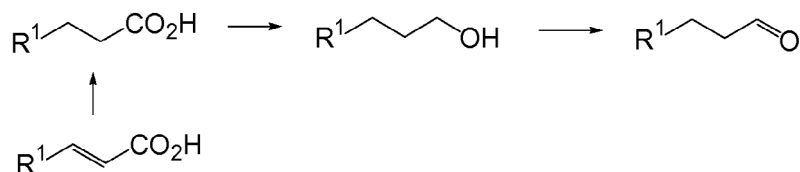


en donde X, R¹, R², R³ y R⁴, son como se describen anteriormente.

Esquema 7: Preparación de compuestos de fórmula (I) y (II) partiendo con imidazoles 2,4-sustituídos.

Los aldehídos R¹-X-CH₂-CHO son reactivos fundamentales para la preparación de compuestos de fórmula (I) y (II) y varios procedimientos sintéticos permiten su preparación eficiente.

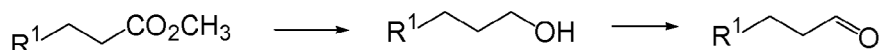
- 5 De este modo, los aldehídos R¹-CH₂-CH₂-CHO (X=CH₂) se preparan fácilmente por reducción de los ácidos hidrocinámicos correspondientes (BH₃, THF), y oxidación subsiguiente de los alcoholes obtenidos con PCC (esquema 8). La hidrogenación preliminar de ácidos cinámicos comercialmente disponibles proporciona un acceso conveniente a los precursores de ácido hidrocinámico no disponibles (esquema 8).



- 10 en donde R¹ es como se describe anteriormente.

Esquema 8: Síntesis de aldehídos R¹-CH₂-CH₂-CHO a partir de ácidos cinámicos o hidrocinámicos.

Estrechamente relacionado a este procedimiento de preparación, otra síntesis corta y conveniente de derivados propanol diversamente sustituidos, es la reducción de metilésteres del ácido propiónico correspondientes (esquema 9).

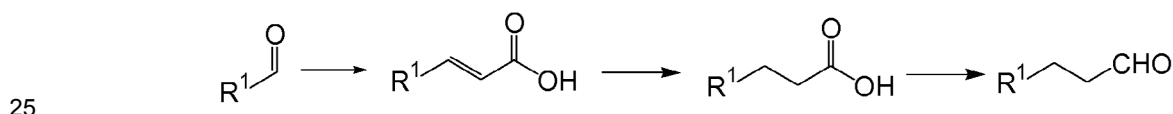


- 15

en donde R¹ es como se describe anteriormente.

Esquema 9: Síntesis de aldehídos R¹-CH₂-CH₂-CHO a partir de metilésteres del ácido propiónico.

- 20 En el caso en que ni los ácidos cinámicos ni los ácidos hidrocinámicos sean comercialmente disponibles, las vías sintéticas adicionales permiten su preparación con éxito. De este modo, una síntesis conveniente se basa en una condensación Knoevenagel como se representa en el esquema 10. La condensación Knoevenagel entre aldehídos de arilo R¹CHO y ácido malónico (en piridina y en presencia de piperidina) proporciona los derivados de ácido cinámico esperados. La hidrogenación catalítica bajo condiciones estándares (1 atm. de H₂; Pd(C) al 10%; MeOH; ta) proporciona los ácidos hidrocinámicos correspondientes, los cuales se convierten a los aldehídos correspondientes R¹-CH₂-CH₂-CHO por el esquema de reducción/oxidación previamente descrito (esquema 10).

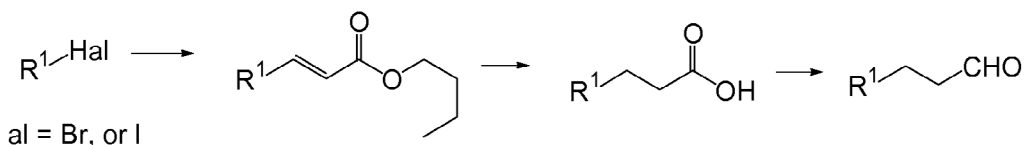


- 25

en donde R¹ es como se describe anteriormente.

Esquema 10: Preparación de ácidos hidrocinámicos y aldehídos R¹-CH₂-CH₂-CHO a través de condensación Knoevenagel.

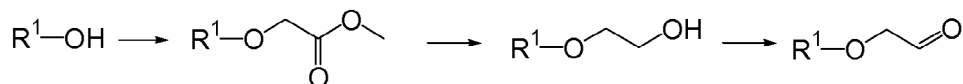
- 30 Una preparación alternativa de ácidos hidrocinámicos se basa en una reacción Heck entre haluros de arilo y n-butil acrilato (con Pd(OAc)₂/DABCO, como sistema catalítico; esquema 11). La hidrogenación catalizada por paladio y subsiguiente saponificación, proporciona los ácidos hidrocinámicos los cuales se convierten nuevamente a los aldehídos esperados R¹-CH₂-CH₂-CHO, por medio de la secuencia de reducción/oxidación previamente descrita (esquema 11).



Hal = Br o I

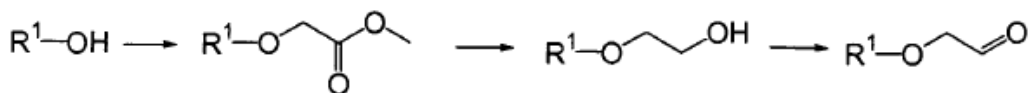
en donde R^1 es como se describe previamente.

Esquema 11: Preparación de ácidos hidrocinámicos y aldehídos $R^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$ a través de reacción Heck.



5

Los aldehídos $R^1\text{-O-CH}_2\text{-CHO}$ ($X = O$) se prepararon fácilmente de conformidad con la vía sintética representada en el esquema 12. De este modo, la alquilación de derivados fenol $R^1\text{OH}$ con bromoacetato de metilo, y reducción subsiguiente proporcionaron los precursores alcohol los cuales podrían ser oxidados bajo condiciones Swern para obtener los derivados aldehído esperados (esquema 12).



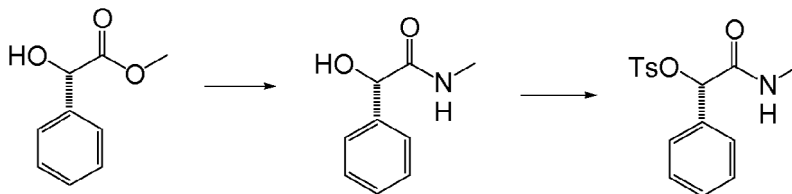
10

en donde R^1 es como se describe anteriormente

Esquema 12: Preparación de aldehídos $R^1\text{-O-CH}_2\text{-CHO}$.

La síntesis de éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico enantioméricamente puro se ejemplifica en el esquema 13. El tratamiento de (S)-(+)-mandelato de metilo con una solución amina alcohólica proporciona la amida correspondiente, la cual podría ser convertida a éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico después de la reacción con cloruro de p-toluensulfonilo.

15



Esquema 13: Preparación de éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico.

Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtengan en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser preparados usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica: por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como columna Regis Whelk-O1(R,R)(10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak 1A (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como TEA, dietilamina) y eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min.

20

25 PARTE EXPERIMENTAL

ABREVIATURAS (COMO SE USAN AQUÍ Y EN LA DESCRIPCIÓN ANTERIOR)

AcOH	ácido acético
anh.	anhidro
ac.	acuoso
30 BH ₃ .THF	complejo borano-tetrahidrofurano
Boc	terc-butoxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo

	Br(CH ₂) ₂ NHBoc	éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico
	n-BuLi	n-butilio
	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DCM	diclorometano
5	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N-etildiisopropilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
	EA	acetato de etilo
10	ELSD	Detección de Dispersión de Luz Evaporativa
	eq.	equivalente
	Et	etilo
	EtMgBr	bromuro de etilmagnesio
	Éter	dietiléter
15	EtOH	etanol
	FC	cromatografía instantánea sobre gel de sílice
	FLIPR	lector de placa de imagen fluorescente
	FSO ₂ CF ₂ CO ₂ Me	2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo
	h	hora(s)
20	HCl	cloruro de hidrógeno
	¹ H-RMN	resonancia magnética nuclear del protón
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	HV	alto vacío
	LC-MS	Cromatografía Líquida-Espectroscopia de Masas
25	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	MsCl	Cloruro de metansulfonylo
	min.	minuto(s)
	Ms	metansulfonylo
30	MS	Espectroscopia de Masas
	PBS	salina amortiguada de fosfato
	PCC	clorocromato de piridinio
	Pd(C)	paladio sobre carbono
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
35	Ph	fenilo

- p-TsOH ácido para-toluensulfónico
- ta temperatura ambiente
- sat. saturado
- TBTU tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio
- 5 TEA trimetilamina
- TFA ácido trifluoroacético
- THF tetrahidrofurano
- TLC cromatografía de capa delgada
- t_R tiempo de retención
- 10 Ts toluensulfonilo
- TsCl cloruro de p-toluensulfonilo
- UV ultravioleta
- Vis visibl
- W Watt.
- 15 I. QUÍMICA: EJEMPLOS Y PROCEDIMIENTOS GENERALES
- Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos farmacológicamente activos de la invención, pero no limitan en absoluto el alcance de la misma.
- Todas las temperaturas se indican en °C.
- 20 Las mediciones de RMN se hicieron con un Instrumento Varian Mercury 300 o un Instrumento Bruker Avance 400; los cambios químicos se dan en ppm en relación con el solvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, b = amplio, las constantes de acoplamiento se dan en Hz.
- Condiciones de HPLC:
- Analítica: Columna Zorbax 59 SB Aqua, 4,6 x 50 mm de Agilent Technologies. Eluyentes: A: MeCN; B: H₂O + TFA al 0,04%. Gradientes: B al 90% → B al 5% durante 2 minutos. Flujo: 4,5 ml/min. Detección: UV/Vis + MS.
- 25 Preparativa: Columna Waters Xterra RP18 (grande), 75 x 30 mm. Eluyente: A: MeCN; B: H₂O + NH₄OH al 0,05% (25% ac.). Gradiente: B al 90% → B al 10% durante 6,5 min. Flujo: 75 ml/min. Detección: UV + ELSD.
- A. Síntesis de ácidos carboxílicos R^1 -X-CH₂-CO₂H, alcoholes R^1 -X-CH₂OH y aldehídos R^1 -X-CH₂-CHO**
- A.1 Síntesis de ácidos carboxílicos R^1 -CH₂-CH₂-CO₂H**
- A.1.1 Síntesis de ácidos carboxílicos R^1 -CH₂-CH₂-CO₂H a través de condensación Knoevenagel.**
- 30 **3-(3,4-dimetil-fenil)-acrílico ácido [procedimiento general para condensación Knoevenagel (GP1)]**
- Una suspensión de 3,4-dimetilbenzaldehído (15,000 g; 111,793 mmol) y ácido malónico (22,103 g; 212,410 mmol) en piridina (85 ml) se calentó a 50°C, bajo nitrógeno. Entonces la piperidina (8,5 ml; 86,079 mmol) se agregó por goteo (durante 5 minutos) y la suspensión resultante se calentó a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se vertió en una solución enfriada con hielo de ácido clorhídrico concentrado (12 N; 96 ml) en agua (1200 ml). El
- 35 producto incoloro precipitado se filtró, y se lavó con agua (3 x 100 ml). El agua restante se evaporó bajo presión reducida, después bajo HV para dar el producto seco ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (19,230 g; 98%). LC-MS: t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: sin ionización.
- 2,4-difluoro-3-metil -benzaldehído**
- 40 Una solución enfriada (-78°C) de 2,4-difluoro-3-metilbromobenceno (2,000 g; 9,661 mmol) en THF anhidro (36 ml) se trató por goteo (durante 10 minutos) con una solución de n-BuLi 1,6 M en hexanos (6,04 ml; 9,661 mmol) mientras se mantiene la temperatura debajo de -70°C. Esta mezcla se agitó adicionalmente a -78°C durante 2 minutos antes de DMF anhidro

(1,49 ml; 19,326 mmol) se agregó por goteo (durante 10 minutos) mientras se mantiene la temperatura debajo de -70°C . Después de terminada la adición, la solución resultante marrón clara se agitó adicionalmente a -78°C durante 1 hora 30 minutos. La mezcla resultante después se interrumpió a -78°C con NH_4Cl saturado acuoso (10 ml), y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregaron éter (50 ml) y agua (20 ml), y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida (precaución: baño de evaporación rotatoria a 30°C debido a que el aldehído es volátil). El producto bruto se purificó por FC (DCM) para dar el producto puro 2,4-difluoro-3-metil-benzaldehído en forma de un aceite amarillo pálido (1,250 g; 83%).

Ácido 3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP1), la condensación Knoevenagel (75°C ; 3 horas 30 minutos) entre 2,4-difluoro-3-metil-benzaldehído (1,560 g; 9,744 mmol) y ácido malónico (1,926 g; 18,515 mmol) dio el producto ácido 3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-acrílico en forma de un sólido amarillo pálido (1,600 g; 83%). LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP1), la condensación Knoevenagel (75°C ; 3 horas 20 minutos) entre 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (5,000 g; 26,027 mmol) y ácido malónico (5,145 g; 49,451 mmol) dio el producto ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (5,030 g; 82,5%). LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP1), la condensación Knoevenagel (75°C ; 3 horas 20 minutos) entre 3-fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído (9,000 g; 46,848 mmol) y ácido malónico (9,262 g; 89,012 mmol) dio el producto ácido 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (9,520 g; 87%). LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP1), la condensación Knoevenagel (75°C ; 3 horas 30 minutos) entre 2,4-dimetil-benzaldehído (10,000 g; 74,528 mmol) y ácido malónico (14,735 g; 141,607 mmol) dio el producto ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (9,720 g; 74%). LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP1), Condensación Knoevenagel (75°C ; 2 horas 30 minutos) entre 3-fluoro-4-metil-benzaldehído (10,519 g; 76,154 mmol) y ácido malónico (15,056 g; 144,694 mmol) dio el producto ácido 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (11,860 g; 86%), LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP1), Condensación Knoevenagel (75°C ; 3h) entre 3,4,5-trifluorobenzaldehído (7,000 g; 43,724 mmol) y ácido malónico (8,644 g; 83,076 mmol) dio el producto ácido 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-acrílico en forma de un sólido amarillo (8,600 g; 97%), LC-MS: $t_R = 0,91$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP1), Condensación Knoevenagel (75°C ; 6h) entre 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (10,000 g; 52,598 mmol) y ácido malónico (10,399 g; 99,937 mmol) dio el producto ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (12,080 g; 99%), LC-MS: $t_R = 0,96$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP1), Condensación Knoevenagel (75°C ; 3h20) entre 2,3,5-trifluorobenzaldehído (9,730 g; 60,777 mmol) y ácido malónico (12,016 g; 115,477 mmol) dio el producto ácido 3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (8,310 g; 68%), LC-MS: $t_R = 0,84$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP1), Condensación Knoevenagel (75°C ; 3h) entre 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (6,080 g; 39,445 mmol) y ácido malónico (7,798 g; 74,946 mmol) dio el producto ácido 3-(3-

fluoro-4-metoxi-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (7,530 g; 97%), LC-MS: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-propiónico [procedimiento general para hidrogenación de derivados de ácido cinámico (GP2)]

- 5 Se colocó una mezcla de ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-acrílico (19,269 g; 109,355 mmol) y paladio al 10% sobre carbón activado (1,920 g) bajo nitrógeno antes de añadir cuidadosamente MeOH (300 ml). La suspensión resultante se colocó bajo vacío, después bajo hidrógeno (1 atm), y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celita, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto esperado ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-propiónico en forma de un sólido gris el cual se secó adicionalmente bajo HV (19,070 g; 98%). LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

10 Ácido 3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP2), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 3 horas) de ácido 3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-acrílico (1,568 g; 7,916 mmol) dio el producto esperado de ácido 3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-propiónico en forma de un sólido gris (1,600 g; 100%), LC-MS: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico

- 15 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP2), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 4 horas) de ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (5,937 g; 25,356 mmol) dio el producto esperado ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico en forma de un sólido gris (4,590 g; 77%), LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico

- 20 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP2), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 3 horas 30 minutos) de ácido 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (9,510 g; 40,615 mmol) dio el producto esperado ácido 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico en forma de un sólido gris (9,420 g; 98%), LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico

- 25 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP2), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 3 horas) de ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-acrílico (9,720 g; 55,160 mmol) dio el producto esperado ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico en forma de un sólido gris (9,830 g; 100%), LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-propiónico

- 30 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP2), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 4 horas) de ácido 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-acrílico (11,859 g; 65,824 mmol) dio el producto esperado ácido 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-propiónico en forma de un sólido gris (11,740 g; 98%), LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP2), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 5 horas) de ácido 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-acrílico (8,600 g; 42,547 mmol) dio el producto esperado ácido 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propiónico en forma de un sólido incoloro (8,620 g; 99%), LC-MS: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

35 Ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP2), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 5 horas 30 minutos) de ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrílico (14,000 g; 60,304 mmol) dio el producto esperado ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico en forma de un sólido beige (14,120 g; 100%), LC-MS: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

40 Ácido 3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP2), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 3 horas 30 minutos) de ácido 3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-acrílico (8,310 g; 41,112 mmol) dio el producto esperado ácido 3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-propiónico en forma de un sólido gris (8,020 g; 96%), LC-MS: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico

- 45 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP2), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 2 horas 30 minutos) de ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acrílico (3,090 g; 15,751 mmol) dio el producto esperado ácido 3-(3-

fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico en forma de un sólido incoloro (3,080 g; 99%), LC-MS: t_R = 0,85 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A.1.2 Síntesis de ácidos carboxílicos $R^1-CH_2-CH_2-CO_2H$ a través de reacción Heck.

A.1.2.1 Síntesis de bromuros de arilo

5 5-bromo-1,3-difluoro-2-metil-benceno

Una solución de cloruro de sulfonilo (4,72 ml; 60,794 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se agregó por goteo (durante 5 minutos) a una solución enfriada con hielo de alcohol 4-bromo-2,6-difluorobencílico (11,300 g; 50,669 mmol) y TEA (14,1 ml; 101,338 mmol) en DCM (200 ml). La solución resultante se agitó a 0°C, bajo nitrógeno, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EA (200 ml), y se agregó agua (100 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N acuoso (100 ml), $NaHCO_3$ saturado acuoso (100 ml), y finalmente con salmuera (100 ml). La fase orgánica después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un sólido anaranjado el cual adicionalmente se secó bajo HV (15,170 g; 99,5%), LC-MS para el mesilato: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A una solución enfriada con hielo del derivado de mesilato obtenido (15,170 g; 50,381 mmol) en THF anhidro (90 ml) se agregó por goteo una solución de superhidruro $LiEt_3BH$ (1N en THF; 106 ml; 106 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos, y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0°C antes de la adición de agua por goteo (100 ml), y adición de éter (200 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y cuidadosamente se concentró bajo presión reducida (PRECAUCIÓN: producto con bajo punto de ebullición, por lo tanto el baño de calentamiento del evaporador rotatorio a 30°C). Purificación por FC (DCM) dio el producto puro 5-bromo-1,3-difluoro-2-metil-benceno en forma de un aceite incoloro (6,910 g; 66%). LC-MS: t_R = 1,00 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

1-bromo-2,5-difluoro-4-trifluorometil-benceno

Una solución ligeramente amarilla de 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)anilina (10,0 ml; 76,708 mmol) en MeCN (90 ml) se trató con bromuro de cobre(II) (17,133 g; 76,708 mmol), y la mezcla heterogénea verde se calentó a 45°C. Después se agregó por goteo una solución de nitrito de terc-butilo (10,0 ml; 84,379 mmol) en MeCN (20 ml) durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 45°C por 2 horas 30 minutos. La mezcla de reacción heterogénea verde oscuro se dejó enfriar a temperatura ambiente, y directamente se purificó por FC (DCM). Después de la concentración a sequedad bajo presión reducida, se obtuvo el producto esperado 1-bromo-2,5-difluoro-4-trifluorometil-benceno en forma de un aceite anaranjado (10,290 g; 51 %). LC-MS: t_R = 1,07 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

4-bromo-2-cloro-1-trifluorometil-benceno

Una solución de 4-amino-2-clorobenzotrifluoruro (9,780 g; 50,007 mmol) en MeCN (65 ml) se trató con bromuro de cobre(II) (11,169 g; 50,007 mmol), y la mezcla heterogénea verde se calentó a 45°C. Después se agregó por goteo una solución de nitrito de terc-butilo (6,53 ml; 55,008 mmol) en MeCN (10 ml) durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 45°C por 2 horas 20 minutos. La mezcla de reacción heterogénea oscura se dejó enfriar a temperatura ambiente, y directamente se purificó por FC (DCM). Después de la concentración a sequedad bajo presión reducida, el producto esperado 4-bromo-2-cloro-1-trifluorometil-benceno se obtuvo en forma de un aceite amarillo (12,820 g; 50%). LC-MS: t_R = 1,10 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A.1.2.2 Reacción Heck entre bromuros de arilo y acrilato de butilo

Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-acrílico [procedimiento general para reacción Heck (GP3)]

A una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-metil-benceno (6,910 g; 33,379 mmol) en DMF anhidro (200 ml) se agregaron sucesivamente acrilato de butilo (7,15 ml; 50,062 mmol), DABCO (157 mg; 1,333 mmol), carbonato de potasio (4,612 g; 33,379 mmol), y acetato de paladio (150 mg; 0,669 mmol). La suspensión marrón resultante se calentó a 120°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de añadir éter (400 ml). Esta mezcla después se lavó con agua (2 x 200 ml), y las fases acuosas mezcladas se extrajeron adicionalmente con éter (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y concentraron a sequedad bajo presión reducida. Purificación por FC (DCM/heptano = 1/1 => DCM) dio el producto puro éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-acrílico en forma de un aceite amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (4,690 g; 55%). LC-MS: t_R = 1,10 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP3), 3,5-difluoro-4-(trifluorometil)bromobenceno (10,000 g; 38,316 mmol) y acrilato de butilo (8,2 ml; 57,474 mmol) dio después de la Reacción Heck (120°C; 2 horas 30 minutos) y purificación por FC (DCM/heptano = 1/1) el producto puro éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-

fenil)-acrílico en forma de un sólido ligeramente beige (10,120 g; 86%). LC-MS: t_R = 1,12 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP3), 5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxi-benceno (10,670 g; 47,849 mmol) y acrilato de butilo (10,23 ml; 71,774 mmol) dio después de la Reacción Heck (120°C; 2 horas) y purificación por FC (DCM/heptano = 1/1) el producto puro éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-acrílico en forma de un aceite ligeramente beige (2,410 g; 19%). LC-MS: t_R = 1,13 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP3), 5-bromo-2-cloro-1,3-difluoro-benceno (10,000 g; 43,969 mmol) y acrilato de butilo (9,40 ml; 65,953 mmol) dio después de la Reacción Heck (120°C; 2 horas) y purificación por FC (DCM/heptano = 1/1) el producto puro éster butílico del ácido 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (10,870 g; 90%). LC-MS: t_R = 1,09 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP3), 4-bromo-2-cloro-1-trifluorometil-benceno (12,820 g; 49,412 mmol) y acrilato de butilo (10,56 ml; 74,118 mmol) dio después de la Reacción Heck (120°C; 2 horas 30 minutos) y purificación por FC (DCM/heptano = 1/1) el producto puro éster butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico en forma de un sólido amarillo (7,030 g; 46%). LC-MS: t_R = 1,19 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP3), 1-bromo-2,5-difluoro-4-trifluorometil-benceno (10,290 g; 39,427 mmol) y acrilato de butilo (8,43 ml; 59,141 mmol) dio después de la Reacción Heck (120°C; 15 horas) y purificación por FC (DCM/heptano = 1/1) el producto puro éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico en forma de un sólido beige (6,410 g; 53%). LC-MS: t_R = 1,18 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-acrílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP3), 1-bromo-2,5-difluoro-4-metoxi-benceno (16,020 g; 71,834 mmol) y acrilato de butilo (15,36 ml; 107,750 mmol) dio después de la Reacción Heck (120°C; 16 horas 30 minutos) y purificación por FC (DCM/heptano = 1/1) el producto puro éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-acrílico en forma de un sólido incoloro (6,183 g; 32%). LC-MS: t_R = 1,13 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A.1.2.3 Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propiónico [procedimiento general para hidrogenación de ésteres cinámicos (GP4)]

Se colocó una mezcla de éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-acrílico (7,651 g; 30,089 mmol) y paladio al 10% sobre carbón activado (0,760 g) bajo nitrógeno antes de agregar cuidadosamente MeOH (100 ml). La suspensión resultante se colocó bajo vacío, después bajo hidrógeno (1 atm), y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 2 horas 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celita, y concentró bajo presión reducida para dar el producto esperado éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propiónico en forma de un aceite amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (6,960 g; 90%). LC-MS: t_R = 1,10 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP4), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 3 horas 30 minutos) de éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (8,849 g; 28,710 mmol) dio el producto esperado éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico en forma de un aceite amarillo (8,622 g; 97%). LC-MS: t_R = 1,11 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP4), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 2 horas) de éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-acrílico (2,410 g; 8,917 mmol) dio el producto esperado éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico en forma de un aceite incoloro (2,410 g; 99%).

Éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP4), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 4 horas) de éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (6,340 g; 20,568 mmol) dio el producto esperado éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico en forma de un aceite amarillo/verde (6,160

g; 97%). LC-MS: t_R = 1,15 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP4), hidrogenación (1 atm; temperatura ambiente; 3 horas) de éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-acrílico (6,180 g; 22,866 mmol) dio el producto esperado éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico en forma de un aceite incoloro (5,980 g; 96%). LC-MS: t_R = 1,10 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-propiónico

Se colocó una mezcla de éster butílico del ácido 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-acrílico (5,000 g; 18,202 mmol), bromuro de zinc (0,819 g; 3,640 mmol), y paladio al 10% sobre carbón activado (0,320 g) bajo nitrógeno antes de añadir EA (140 ml). La suspensión resultante se colocó bajo vacío, después bajo hidrógeno (1 atm), y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celita, y concentró bajo presión reducida para dar el producto esperado éster butílico del ácido 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-propiónico en forma de un aceite ligeramente amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (5,020 g; 98%). LC-MS: t_R = 1,14 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Éster butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico

Una mezcla de éster butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (7,030 g; 22,921 mmol), bromuro de zinc (1,031 g; 4,584 mmol), y paladio al 10% sobre carbón activado (0,403 g) se colocó bajo nitrógeno antes de añadir EA (150 ml). La suspensión resultante se colocó bajo vacío, después bajo hidrógeno (1 atm), y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 9 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celita, y concentró bajo presión reducida para dar el producto esperado éster butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico en forma de un aceite amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (8,430 g; 100%). LC-MS: t_R = 1,16 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A.1.2.5 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propiónico [procedimiento general para saponificación de ésteres (GP5)]

A una solución de éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propiónico (6,960 g; 27,157 mmol) en MeOH (150 ml) y agua (25 ml) se agregó a temperatura ambiente NaOH acuoso 1 N (68 ml; 68 mmol). La solución resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se removió MeOH bajo presión reducida. Se agregó agua (25 ml), y la mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 N (68 ml) para alcanzar pH = 2. Se agregó DCM (150 ml), y las fases se agitaron y se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (50 ml). Las fases orgánicas mezcladas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y concentraron a sequedad bajo presión reducida. El producto ácido 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propiónico se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido el cual se secó adicionalmente bajo HV (5,090 g; 94%). LC-MS: t_R = 0,86 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP5), saponificación (temperatura ambiente; 45 minutos) de éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico (7,658 g; 24,682 mmol) proporcionó el producto ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico en forma de un sólido incoloro (6,216 g; 99%). LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP5), saponificación (temperatura ambiente; 1 hora) de éster butílico del ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico (7,070 g; 22,901 mmol) proporcionó el producto ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico en forma de un sólido amarillo (5,670 g; 98%). LC-MS: t_R = 0,97 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

Ácido 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP5), saponificación (temperatura ambiente; 1 hora 30 minutos) de éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico (6,130 g; 19,758 mmol) proporcionó el producto ácido 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico en forma de un sólido beige (5,011 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,96 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A.2 Síntesis de alcoholes $R^1-CH_2-CH_2-CH_2OH$

A.2.1 Síntesis de alcoholes $R^1-CH_2-CH_2-CH_2OH$ a través de reducción de ácidos carboxílicos

3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol [procedimiento general para reducción de ácidos carboxílicos a alcoholes (GP6)]

A una solución homogénea enfriada con hielo de ácido 4-(trifluorometil)hidrocinámico (9,800 g; 44,918 mmol) en THF anhidro (250 ml) se agregó por goteo una solución de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1M (67,4 ml; 67,4 mmol) durante 20 minutos. La solución homogénea resultante se agitó adicionalmente a 0°C, bajo nitrógeno, durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción homogénea incolora se enfrió a 0°C, y cuidadosamente se agregó MeOH (100 ml) seguido por agua (100 ml). Después se retiraron MeOH y THF bajo vacío. Después de la extracción con DCM (3 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 9/1) para dar el producto puro 3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite incoloro el cual se secó adicionalmente bajo HV (9,180 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,89 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(2,4- difluoro-3-metil-fenil)-propiónico (1,569 g; 7,838 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 12/1) el producto 3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo pálido (1,260 g; 86%). LC-MS: t_R = 0,86 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

3-(2,4-dimetil-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(2,4- dimetil-fenil)-propiónico (9,830 g; 55,153 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 12/1) el producto 3-(2,4-dimetil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo pálido (8,280 g; 91%). LC-MS: t_R = 0,86 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico (9,609 g; 40,692 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo pálido (7,100 g; 78,5%). LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

3-(3,4-dimetil-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-propiónico (12,900 g; 72,378 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(3,4-dimetil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo pálido (11,660 g; 98%). LC-MS: t_R = 0,86 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico (9,430 g; 39,930 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo pálido (8,340 g; 94%). LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

3-(3,4-difluoro-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico (5,000 g; 26,859 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(3,4-difluoro-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite incoloro (4,490 g; 97%). LC-MS: t_R = 0,82 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

3-p-tolil-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-p-tolil- propiónico (10,200 g; 62,118 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-p-tolil-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo pálido (9,270 g; 99%). LC-MS: t_R = 0,82 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(3-fluoro-4- metil-fenil)-propiónico (12,679 g; 69,596 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo pálido (11,010 g; 94%). LC-MS: t_R = 0,85 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: sin ionización.

3-(3-cloro-fenil)-propan-1-ol

preparado por reducción de ácido 3-(3-cloro-fenil)-propiónico.

LC-MS: t_R = 0,84 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,4-dicloro-fenil)-propan-1-ol

preparado por reducción de 3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico ácido.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 300 MHz): δ = 7,38 (s, 1 H), 7,18 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 1,92 (tt, 2H).

3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propiónico (8,620 g; 42,225 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo (7,130 g; 89%).

- 10 **3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol**

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico (3,000 g; 10,498 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite incoloro (2,430 g; 97%). LC-MS: t_R = 0,98 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

- 15 **3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol**

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico (2,590 g; 10,191 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite ligeramente amarillo (2,154 g; 88%). LC-MS: t_R = 0,97 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

- 20 **3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propan-1-ol**

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico (7,000 g; 29,893 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite incoloro (5,090 g; 77%). LC-MS: t_R = 0,96 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

- 25 **3-(4-bromo-fenil)-propan-1-ol**

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(4-bromo-fenil)-propiónico (15,000 g; 64,172 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(4-bromo-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite incoloro (13,700 g; 99%). LC-MS: t_R = 0,81 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-propan-1-ol

- 30 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-propiónico (8,019 g; 39,285 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo pálido (7,470 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,83 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol

- 35 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico (3,820 g; 19,274 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite incoloro (3,550 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,85 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A.2.2 Síntesis de alcoholes $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ a través de la reducción de ésteres 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propan-1-ol [procedimiento general para reducción de ésteres a alcoholes (GP7)]

- 40 A una solución enfriada con hielo de éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propiónico (2,200 g; 8,584 mmol) en THF anhidro (20 ml) se agregó por goteo una solución 1 N de complejo BH_3THF en THF (13 ml; 13 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C , bajo nitrógeno, durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se detuvo por medio de adición por goteo de MeOH (5 ml) seguido por agua (10 ml). Los compuestos volátiles se retiraron bajo vacío, y el producto se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron a sequedad bajo presión reducida.
- 45 El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 12/1) para dar el producto puro 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propan-1-ol en forma de un aceite amarillo pálido (1,440 g; 90%). LC-MS: t_R = 0,87 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP7), éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico (4,110 g; 13,247 mmol) se redujo a 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol (2,716 g; 85%; aceite amarillo pálido). LC-MS: t_R = 0,91 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

5 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP7), éster butílico del ácido 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico (2,420 g; 8,888 mmol) se redujo a 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (1,573 g; 88%; aceite incoloro).

3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-propan-1-ol

- 10 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP7), éster butílico del ácido 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-propiónico (5,020 g; 18,142 mmol) se redujo a 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-propan-1-ol (3,090 g; 82%; aceite amarillo). LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol

- 15 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP7), éster butílico del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico (5,980 g; 21,962 mmol) se redujo a 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (4,440 g; 100%; sólido incoloro). LC-MS: t_R = 0,88 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,3-dimetil-fenil)-propan-1-ol

preparado por reducción de éster metílico del ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico.

LC-MS: t_R = 0,86 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

20 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol

preparado por reducción de éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico.

LC-MS: t_R = 0,80 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propan-1-ol

preparado por reducción de éster metílico del ácido 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propiónico.

- 25 LC-MS: t_R = 0,81 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A.3 Síntesis de aldehídos $R^1-CH_2-CH_2-CHO$ **3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído [procedimiento general para la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos (GP8)]**

- 30 A una suspensión anaranjada enfriada con hielo de clorocromato de piridinio (3,659 g; 16,896 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se agregó por goteo una solución de 3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol (2,300 g; 11,264 mmol) en DCM anhidro (35 ml). La suspensión negra resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción directamente se filtró sobre gel de sílice usando DCM. Después de la concentración a sequedad bajo presión reducida, el producto 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído se aisló en forma de un aceite amarillo pálido (1,970 g; 86,5%), LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$: sin ionización,

35

3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-propionaldehído

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-propan-1-ol (0,250 g; 1,342 mmol) dio 3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 0,232 g; 94%). LC-MS: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

40 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol (1,730 g; 7,203 mmol) dio 3-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 1,180 g; 69%). LC-MS: t_R = 0,97 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propionaldehído

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propan-1-ol (245 mg; 1,315 mmol) dio 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 206,7 mg; 85%). LC-MS: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

5 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol (330 mg; 1,485 mmol) dio 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 220,2 mg; 67%). LC-MS: t_R = 0,97 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3,4-dimetil-fenil)-propionaldehído

- 10 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3,4-dimetil-fenil)-propan-1-ol (250 mg; 1,522 mmol) dio 3-(3,4-dimetil-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 211,4 mg; 86%). LC-MS: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3,4-difluoro-fenil)-propionaldehído

- 15 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3,4-difluoro-fenil)-propan-1-ol (245 mg; 1,422 mmol) dio 3-(3,4-difluoro-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 228,7 mg; 94%). LC-MS: t_R = 0,87 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído

- 20 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol (330 mg; 1,485 mmol) dio 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 260,4 mg; 80%). LC-MS: t_R = 0,97 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-p-tolil-propionaldehído

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-p-tolil-propan-1-ol (225,3 mg; 1,500 mmol) dio 3-p-tolil-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 123 mg; 55%). LC-MS: t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

25 3-(2,4-dimetil-fenil)-propionaldehído

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(2,4-dimetil-fenil)-propan-1-ol (492 mg; 3,000 mmol) dio 3-(2,4-dimetil-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 340 mg; 70%). LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-propionaldehído

- 30 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-propan-1-ol (250 mg; 1,486 mmol) dio 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 202 mg; 82%). LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3-cloro-fenil)-propionaldehído

preparado por oxidación de 3-(3-cloro-fenil)-propan-1-ol.

- 35 LC-MS: t_R = 0,84 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,3-dimetil-fenil)-propionaldehído

preparado por oxidación de 3-(2,3-dimetil-fenil)-propan-1-ol.

LC-MS: t_R = 0,86 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,4-dicloro-fenil)-propionaldehído

- 40 preparado por oxidación de 3-(2,4-dicloro-fenil)-propan-1-ol.

LC-MS: t_R = 0,91 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído

preparado por oxidación de 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol.

LC-MS: t_R = 0,79 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propionaldehído

preparado por oxidación de 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propan-1-ol.

5 LC-MS: t_R = 0,80 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propionaldehído

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3,4,5- trifluoro-fenil)-propan-1-ol (2,500 g; 13,147 mmol) dio 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propionaldehído (aceite incoloro; 1,393 g; 56%).

LC-MS: t_R = 0,97 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

10 **3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído**

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3,5- difluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (1,555 g; 7,693 mmol) dio 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo; 1,034 g; 67%).

3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-propionaldehído

15 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-propan-1-ol (2,500 g; 12,100 mmol) dio 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 1,030 g; 42%).

LC-MS: t_R = 1,00 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído

20 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol (2,430 g; 10,183 mmol) dio 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 1,060 g; 44%).

LC-MS: t_R = 1,04 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído

25 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ol (2,140 g; 8,910 mmol) dio 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (aceite ligeramente amarillo; 1,510 g; 71 %).

3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionaldehído

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(4- trifluorometoxi-fenil)-propan-1-ol (5,000 g; 22,708 mmol) dio 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 3,360 g; 68%).

3-(4-bromo-fenil)-propionaldehído

30 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(4-bromo-fenil)-propan-1-ol (7,631 g; 35,480 mmol) dio 3-(4-bromo-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo; 6,350 g; 84%).

3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-propionaldehído

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(2,3,5- trifluoro-fenil)-propan-1-ol (0,633 g; 3,330 mmol) dio 3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-propionaldehído (aceite amarillo pálido; 0,600 g; 96%).

35 **3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído**

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (3,575 g; 19,407 mmol) dio 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído (aceite incoloro; 2,516 g; 71 %).

LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído

40 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP8), la oxidación de 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-

propan-1-ol (3,000 g; 14,837 mmol) dio 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído (aceite incoloro; 2,120 g; 71 %).

LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A.4 Síntesis de alcoholes $R^1-O-CH_2-CH_2OH$

2-(3-trifluorometil-fenoxi)-etanol

- 5 Una mezcla de 3-trifluorometil-fenol (5,000 g; 30,843 mmol), carbonato de potasio (5,328 g; 38,554 mmol), y bromoacetato de metilo (3,54 ml; 38,554 mmol) en butanona (210 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La filtración, concentración a sequedad bajo presión reducida, y purificación por FC (heptano/EA, 4/1) proporcionó éster metílico del ácido (3-trifluorometil-fenoxi)-acético en forma de un aceite amarillo pálido (7,220 g; 99%). LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.
- 10 Una solución de éster metílico del ácido (3-trifluorometil-fenoxi)-acético (7,220 g; 30,832 mmol) en MeOH (100 ml) se trató con acuoso NaOH 1 N (46,3 ml; 1,5 eq.), y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se removió MeOH bajo presión reducida, se agregó agua (100 ml) seguido por HCl acuoso 1 N (75 ml). La filtración del sólido precipitado, y secado bajo HV proporcionó ácido (3-trifluorometil-fenoxi)-acético en forma de un sólido incoloro (6,020 g; 89%). LC-MS: t_R = 0,85 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.
- 15 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), la reducción de ácido (3-trifluorometil-fenoxi)-acético (6,020 g; 27,346 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 2-(3-trifluorometil-fenoxi)-etanol en forma de un aceite amarillo (5,270 g; 93%). LC-MS: t_R = 0,84 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

2-(3,4-dimetil-fenoxi)-etanol

- 20 Una mezcla de 3,4-dimetil-fenol (5,000 g; 40,928 mmol), carbonato de potasio (7,070 g; 51,160 mmol), y bromoacetato de metilo (4,70 ml; 51,160 mmol) en butanona (280 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La filtración, concentración a sequedad bajo presión reducida, y purificación por FC (heptano/EA, 4/1) proporcionaron éster metílico del ácido (3,4-dimetil-fenoxi)-acético en forma de un aceite amarillo pálido (7,400 g; 93%). LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.
- 25 Una solución de éster metílico del ácido (3,4-dimetil-fenoxi)-acético (7,399 g; 38,099 mmol) en MeOH (100 ml) se trató con NaOH 1 N acuoso (57 ml; 1,5 eq.), y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se retiró MeOH bajo presión reducida, se agregó agua (100 ml) seguido de HCl 1 N acuoso (75 ml). La filtración del sólido precipitado, y secado bajo HV proporcionó ácido (3,4-dimetil-fenoxi)-acético en forma de un sólido incoloro (6,070 g; 88%). LC-MS: t_R = 0,81 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.
- 30 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), reducción de ácido (3,4-dimetil-fenoxi)-acético (6,770 g; 37,985 mmol) dio después de la purificación por FC (heptano/EA = 1/1) el producto 2-(3,4-dimetil-fenoxi)-etanol en forma de un aceite amarillo pálido (4,510 g; 71 %). LC-MS: t_R = 0,80 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

2-(4-trifluorometil-fenoxi)-etanol

- 35 Una mezcla de 4-trifluorometil-fenol (10,000 g; 61,687 mmol), carbonato de potasio (9,377 g; 67,856 mmol), y bromoacetato de metilo (5,67 ml; 61,687 mmol) en acetona (250 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora 30 minutos. La filtración, concentración a sequedad bajo presión reducida, y purificación por FC (DCM) proporcionaron éster metílico del ácido (4-trifluorometil-fenoxi)-acético en forma de un aceite incoloro (14,100 g; 98%). LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.
- 40 A una suspensión enfriada con hielo de hidruro de litio y aluminio (0,972 g; 25,622 mmol) en THF anhidro (60 ml) se agregó por goteo una solución de éster metílico del ácido (4-trifluorometil-fenoxi)-acético (3,000 g; 12,811 mmol) en THF anhidro (40 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente a 0°C durante 20 minutos. Después se agregaron sucesivamente agua (1 ml), NaOH acuoso al 15% (1 ml), y agua (3 ml). La filtración, concentración a sequedad bajo presión reducida, y purificación por FC (DCM/MeOH, 19/1) proporcionaron 2-(4-trifluorometil-fenoxi)-etanol en forma de un sólido incoloro (2,370 g; 90%). LC-MS: t_R = 0,84 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-etanol

- 45 Una mezcla de 4-fluoro-3-trifluorometil-fenol (10,000 g; 55,525 mmol), carbonato de potasio (9,591 g; 69,406 mmol), y bromoacetato de metilo (6,38 ml; 69,406 mmol) en butanona (380 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora 30 minutos. La filtración, concentración a sequedad bajo presión reducida, y purificación por FC (heptano/EA, 4/1) proporcionaron éster metílico del ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-acético en forma de un aceite incoloro (13,300 g; 95%). LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.
- 50 Una solución de éster metílico del ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-acético (13,300 g; 52,744 mmol) en MeOH (150 ml) se trató con NaOH acuoso 1 N (79 ml; 1,5 eq.), y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente

durante 20 minutos. Después se eliminó MeOH bajo presión reducida, se agregó agua (150 ml) seguido de HCl acuoso 1 N (100 ml). La filtración del sólido precipitado, y secado bajo HV proporcionó ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-acético en forma de un sólido incoloro (10,030 g; 80%). LC-MS: t_R = 0,85 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

- 5 De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP6), reducción de ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-acético (10,030 g; 42,119 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH = 9/1) el producto 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-etanol en forma de un sólido incoloro (8,900 g; 94%). LC-MS: t_R = 0,85 min.; $[M+H]^+$: sin ionización.

A.5 Síntesis de aldehídos R^1-O-CH_2-CHO

(3-trifluorometil-fenoxi)-acetaldehído [procedimiento general para la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos de conformidad con el procedimiento Swern]

- 10 Una solución enfriada (-78°C) de cloruro de oxalilo (0,49 ml; 5,821 mmol) en DCM anhidro (25 ml) se trató por goteo con una solución de sulfóxido de dimetilo (0,91 ml; 11,641 mmol) en DCM anhidro (4 ml). Después 10 minutos, una solución de 2-(3-trifluorometil-fenoxi)-etanol (0,800 g; 3,880 mmol) en DCM (8 ml) se agregó por goteo, y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -78°C por 30 min. Después se agregó por goteo TEA (2,70 ml; 19,402 mmol), y después de 10 minutos la mezcla resultante se dejó calentar a 0°C antes de agregar una mezcla de agua (2,5 ml) y DCM (25 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml), y después se lavaron las fases orgánicas mezcladas con NaHCO_3 saturado
- 15 acuoso (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar (3-trifluorometil-fenoxi)-acetaldehído en forma de un aceite amarillo (0,792 g; 99%). Este aldehído se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(3,4-dimetil-fenoxi)-acetaldehído

- 20 Una solución enfriada (-78°C) de cloruro de oxalilo (0,76 ml; 9,000 mmol) en DCM anhidro (40 ml) se trató por goteo con una solución de sulfóxido de dimetilo (1,40 ml; 18,000 mmol) en DCM anhidro (6 ml). Después de 10 minutos, se agregó una solución de 2-(3,4-dimetil-fenoxi)-etanol (0,997 g; 6,000 mmol) en DCM (12 ml) por goteo, y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -78°C durante 30 minutos. Después se agregó por goteo TEA (4,17 ml; 30,000 mmol), y después de 10 minutos la mezcla resultante se dejó calentar a 0°C antes se agregó una mezcla de agua (4 ml) y DCM (40 ml). La
- 25 fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml), y después se lavaron las fases orgánicas mezcladas con NaHCO_3 saturado acuoso (30 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar (3,4-dimetil-fenoxi)-acetaldehído en forma de un aceite amarillo (0,985 g; 99%).

(4-trifluorometil-fenoxi)-acetaldehído

- 30 De conformidad con el procedimiento general descrito anteriormente para la oxidación de alcoholes bajo condiciones Swern, la oxidación de 2-(4-trifluorometil-fenoxi)-etanol (0,800 g; 3,880 mmol) proporcionó el aldehído diana, (4-trifluorometil-fenoxi)-acetaldehído (0,792 g; 99%) en forma de un aceite amarillo el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-acetaldehído

- 35 De conformidad con el procedimiento general descrito anteriormente para la oxidación de alcoholes bajo condiciones Swern, la oxidación de 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-etanol (0,450 g; 2,008 mmol) proporcionó el aldehído diana, (4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-acetaldehído (0,446 g; 100%) en forma de un aceite amarillo el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

B Síntesis de imidazoles sustituidos

B.1 Síntesis de imidazoles en base a una desionización regioselectiva

40 4,5-diiodo-2-etil-1H-imidazol

- A una solución homogénea ligeramente amarilla de 2-etilimidazol (15,000 g; 156,035 mmol) en dioxano (250 ml) y se agregó sucesivamente agua destilada (250 ml) a temperatura ambiente (en una porción), carbonato de potasio (49,614 g; 468,104 mmol), y yoduro (87,126 g; 343,276 mmol). La mezcla de reacción heterogénea marrón resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 24 horas. Después se agregó EA (500 ml) seguido por
- 45 una solución acuosa de tiosulfato de sodio (45 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en 300 ml de agua). La fase orgánica homogénea amarilla se separó y adicionalmente se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (30 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en 300 ml de agua), y finalmente con salmuera (200 ml). La fase orgánica amarilla después se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar el producto puro 4,5-diiodo-2-etil-1H-imidazol en forma de un sólido amarillo pálido el cual se secó adicionalmente bajo HV (49,76 g; 92%). LC-MS: t_R = 0,55 min.; $[M+H]^+$ = 349,18 g/mol.

50 Éster terc-butílico del ácido [2-(2-etil-4,5-diiodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

A una solución de 4,5-diiodo-2-etil-1H-imidazol (10,000 g; 28,743 mmol) en DMF anhidro (140 ml) se agregó en porciones, a temperatura ambiente, hidruro de sodio al 55-65% humedecido con aceite (1,379 g; 34,491 mmol). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 20 minutos. La mezcla después se calentó a 100°C, y se agregó por goteo una solución homogénea incolora de 2-(Boc-amino)-etilbromuro (7,085 g; 31,617 mmol) en DMF anhidro (100 ml), durante 1 hora, con un embudo de adición. Después de terminada la adición, la mezcla homogénea anaranjada oscura resultante se calentó adicionalmente a 100°C durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó lentamente agua (300 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (7 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, y concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar un aceite amarillo (13,020 g). El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 25/1) para dar el producto puro [2-(2-etil-4,5-diiodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico éster terc-butílico del ácido en forma de un sólido amarillo pálido el cual se secó adicionalmente bajo HV (9,950 g; 70,5%). LC- MS: t_R = 0,78 min.; [M+H]⁺ = 492,33 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido [2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

Una solución de éster terc-butílico del ácido [2-(2-etil-4,5-diiodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (22,990 g; 46,813 mmol) en THF anhidro (280 ml), bajo nitrógeno, se enfrió a -40°C, y después se agregó por goteo una solución de EtMgBr 3M en éter (15,6 ml; 46,8 mmol) durante 15 minutos. Después de la adición, la solución resultante se agitó entre -40°C y -30°C durante 10 minutos (conversión = 55% de conformidad con LC-MS), y se agregó EtMgBr 3M en éter adicional (10 ml; 30 mmol) hasta que la reacción se terminó. La mezcla de reacción después se trató con agua (10 ml) a -40°C, y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó éter (300 ml), y la solución resultante se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un sólido amarillo (16,95 g). El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 20/1) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido [2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un sólido amarillo (15,500 g; 91%). LC-MS: t_R = 0,65 min.; [M+H]⁺ = 366,39 g/mol.

2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina

A una solución enfriada con hielo de éster terc-butílico del ácido [2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (5,720 g; 15,662 mmol) en DCM (125 ml), se agregó lentamente HCl 4N en dioxano (78 ml; 312 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Los compuestos volátiles se retiraron bajo presión reducida, después bajo HV. El producto 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina se obtuvo en forma de un sólido beige pálido (5,96 g; 100%; presencia de 3 eq. de HCl). LC-MS: t_R = 0,14 min.; [M+H]⁺ = 266,24 g/mol.

Para generar la amina libre por reacción Pictet-Spengler, la sal de clorhidrato previamente secada (5,96 g; con 3 eq. de HCl) se suspendió en etanol anhidro (20 ml) y se agregó N-etilidiisopropilamina (12,1 ml; 70,680 mmol; 4,5 eq.). La solución homogénea resultante después era adecuada para reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas.

4,5-diiodo-2-metil-1H-imidazol

A una solución homogénea ligeramente amarilla de 2-metilimidazol (15,000 g; 182,680 mmol) en dioxano (305 ml) y agua destilada (305 ml), se agregó sucesivamente a temperatura ambiente (en una porción) carbonato de potasio (58,086 g; 548,040 mmol) y yoduro (102,005 g; 401,896 mmol). La mezcla de reacción heterogénea marrón resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 24 horas. Después se agregó EA (900 ml) seguido por una solución acuosa de tiosulfato de sodio (54 g Na₂S₂O₃ en 540 ml de agua). La fase orgánica homogénea amarilla se separó y adicionalmente se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (36 g Na₂S₂O₃ en 300 ml de agua), y finalmente con salmuera (300 ml). La fase orgánica amarilla después se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad bajo presión reducida para dar el producto puro 4,5-diiodo-2-metil-1H-imidazol en forma de un sólido amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (61,000 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,52 min.; [M+H]⁺ = 335,14 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido [2-(2-metil-4,5-diiodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

A una solución amarilla de 4, 5-diiodo-2-metil-1H-imidazol (5,000 g; 14,975 mmol) en DMF anhidro (75 ml) se agregó en porciones a temperatura ambiente, hidruro de sodio al 55-65% humedecido con aceite (719 mg; 17,975 mmol). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 20 minutos. La mezcla después se calentó a 100°C, y se agregó por goteo una solución homogénea incolora de 2-(Boc-amino)-etilbromuro (3,691 g; 16,473 mmol) en DMF anhidro (50 ml) durante 1 hora, con un embudo de adición. Después de terminada la adición, la mezcla homogénea anaranjada oscura resultante se calentó adicionalmente a 100°C durante 1 hora 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó lentamente agua (300 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (4 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar un aceite anaranjado (6,570 g). El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto puro [2-(2-metil-4,5-diiodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico éster terc-butílico del ácido en forma de un sólido amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (4,400 g; 62%). LC-MS: t_R = 0,74 min.; [M+H]⁺ = 478,28 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido [2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

Una solución de éster terc-butilico del ácido [2-(2-metil-4,5-di-yodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (13,300 g; 27,878 mmol) en THF anhidro (160 ml), bajo nitrógeno, se enfrió a -40°C , y después se agregó por goteo una solución de EtMgBr en 1 M THF (27,9 ml; 27,9 mmol) durante 20 minutos. Después de la adición, la solución resultante se agitó entre -40°C y -30°C durante 10 minutos (conversión = 64% de conformidad con LC-MS), y se agregó EtMgBr 1 M en THF adicional (11,15 ml; 11,15 mmol) hasta que la reacción se terminó. La mezcla de reacción después se trató con agua (8 ml) a -40°C , y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó éter (150 ml) y la solución resultante se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un aceite anaranjado (11,1 g). El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 15/1) para dar el producto puro éster terc-butilico del ácido [2-(2-metil-4-yodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un sólido amarillo (7,270 g; 74%). LC-MS: t_R = 0,62 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 352,34 g/mol.

2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-etilamina

A una solución enfriada con hielo de éster terc-butilico del ácido [2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (2,800 g; 7,973 mmol) en DCM (45 ml) se agregó lentamente HCl 4N en dioxano (28,25 ml; 113,000 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Los compuestos volátiles se retiraron bajo presión reducida, después bajo HV. El producto 2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-etilamina se obtuvo en forma de un sólido beige pálido (2,880 g; 100%; presencia de 3 eq. de HCl). LC-MS: t_R = 0,14 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 251,92 g/mol.

Para generar la amina libre por reacción Pictet-Spengler, la sal de clorhidrato previamente secada (2,880 g; con 3 eq. HCl) se suspendió en etanol anhidro (9 ml) y se agregó N-etildisopropilamina (6,2 ml; 36,216 mmol; 4,5 eq.). La solución homogénea resultante era después apropiada para reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas.

4,5-di-yodo-2-isopropil-1H-imidazol

A una solución homogénea ligeramente amarilla de 2-isopropilimidazol (10,000 g; 90,778 mmol) en dioxano (155 ml) y agua destilada (155 ml) se agregó sucesivamente a temperatura ambiente (en una porción), carbonato de potasio (28,865 g; 272,333 mmol) y yoduro (50,688 g; 199,711 mmol). La mezcla de reacción heterogénea marrón resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 24 horas. Después se agregó EA (450 ml) seguido por una solución acuosa de tiosulfato de sodio (27 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en 270 ml de agua). La fase orgánica homogénea amarilla se separó y adicionalmente se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (18 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en 180 ml de agua), y finalmente con salmuera (130 ml). La fase orgánica amarilla después se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar el producto puro 4,5-di-yodo-2-isopropil-1H-imidazol en forma de un sólido amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (31,810 g; 97%). LC-MS: t_R = 0,62 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 363,19 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido [2-(4,5-di-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

A una solución amarilla de 4,5-di-yodo-2-isopropil-1H-imidazol (10,000 g; 27,629 mmol) en DMF anhidro (140 ml), se agregaron porciones a temperatura ambiente, hidruro de sodio al 55-65% humedecido con aceite (1,326 g; 33,154 mmol). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente bajo nitrógeno, durante 20 minutos. La mezcla después se calentó a 100°C , y se agregó por goteo una solución homogénea incolora de 2-(Boc-amino)-etilbromuro (6,810 g; 30,391 mmol) en DMF anhidro (100 ml) durante 1 hora, con un embudo de adición. Después de terminada la adición, la mezcla resultante se calentó adicionalmente a 100°C durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C , y se agregó lentamente agua (300 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (5 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar un aceite anaranjado. El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 30/1) para dar el producto puro éster terc-butilico del ácido [2-(4,5-di-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un sólido amarillo, el cual se secó adicionalmente bajo HV (9,720 g; 70%). LC-MS: t_R = 0,82 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 506,32 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido [2-(4-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

Una solución de éster terc-butilico del ácido [2-(4,5-di-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (22,930 g; 45,394 mmol) en THF anhidro (280 ml), bajo nitrógeno, se enfrió a -40°C , y después se agregó por goteo una solución de EtMgBr 3M en éter (15,2 ml; 45,600 mmol) durante 10 minutos. Después de la adición, la solución resultante se agitó entre -40°C y -30°C durante 10 minutos (conversión = 55% de conformidad con LC-MS) y después se agregó EtMgBr 3M adicional en éter (7,6 ml; 22,800 mmol). Finalmente para completar esta reacción, se realizó una última adición de EtMgBr 3M en éter (2,9 ml; 8,700 mmol). La mezcla de reacción después se trató con agua (10 ml) a -40°C , y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó éter (300 ml) y la solución resultante se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un sólido amarillo (16,950 g). El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 20/1) para dar el producto puro éster terc-butilico del ácido [2-(4-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un sólido amarillo (15,800 g; 92%). LC-MS: t_R = 0,67 min.;

$[M+H]^+ = 380,39$ g/mol.

2-(4-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-etilamina

A una solución enfriada con hielo de éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (3,011 g; 7,941 mmol) en DCM (75 ml), se agregó lentamente HCl 4N en dioxano (40 ml; 160 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después a temperatura ambiente durante 2 horas 45 minutos. Los compuestos volátiles se retiraron bajo presión reducida, después bajo HV. El producto 2-(4-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-etilamina se obtuvo en forma de un sólido incoloro (2,720 g; 100%; presencia de 2 eq. de HCl). LC-MS: $t_R = 0,19$ min.; $[M+H]^+ = 280,17$ g/mol.

Para generar la amina libre por reacción Pictet-Spengler, la sal de clorhidrato previamente secada (2,720 g; con 2 eq. HC) se suspendió en etanol anhidro (8 ml) y se agregó N-etildiisopropilamina (4,0 ml; 23,300 mmol; 3 eq.). La solución homogénea resultante después era adecuada para reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas.

4,5-diyodo-2-propil-1H-imidazol

A una solución homogénea ligeramente amarilla de 2-propilimidazol (10,000 g; 86,239 mmol) en dioxano (155 ml) y agua destilada (155 ml), se agregó sucesivamente a temperatura ambiente (en una porción), carbonato de potasio (27,559 g; 258,716 mmol) y yoduro (48,154 g; 189,725 mmol). La mezcla de reacción heterogénea marrón resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 24 horas. Después se agregó EA (350 ml) seguido por una solución acuosa de tiosulfato de sodio (30 g $Na_2S_2O_3$ en 200 ml de agua). La fase orgánica homogénea amarilla se separó y adicionalmente se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (30 g $Na_2S_2O_3$ en 200 ml de agua) y finalmente con salmuera (2 x 200 ml). La fase orgánica amarilla después se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar el producto puro 4,5-diyodo-2-propil-1H-imidazol en forma de un sólido amarillo, el cual se secó adicionalmente bajo HV (30,660 g; 98%). LC-MS: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 362,73$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido [2-(4,5-diyodo-2-propil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

A una solución de 4,5-diyodo-2-propil-1H-imidazol (15,000 g; 41,443 mmol) en DMF anhidro (260 ml), se agregó en porciones a temperatura ambiente, hidruro de sodio al 55-65% humedecido con aceite (1,989 g; 49,732 mmol). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente, bajo nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla después se calentó a 100°C, y se agregó por goteo una solución homogénea incolora de 2-(Boc-amino)-etilbromuro (10,216 g; 45,587 mmol) en DMF anhidro (100 ml) durante 1 hora, con un embudo de adición. Después de terminada la adición, la mezcla homogénea anaranjada oscura resultante se calentó adicionalmente a 100°C durante 1 hora 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó lentamente agua (300 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar a aceite amarillo. El producto bruto se purificó por FC (heptano/EA = 1/1) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido [2-(4,5-diyodo-2-propil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un sólido amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (8,690 g; 42%). LC-MS: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 505,77$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-2-propil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

Una solución de éster terc-butílico del ácido [2-(4,5-diyodo-2-propil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (8,690 g; 17,204 mmol) en THF anhidro (100 ml) bajo nitrógeno, se enfrió a -40°C y después se agregó por goteo una solución de $EtMgBr$ 1 M en THF (20,5 ml; 20,5 mmol; 1,2 eq.) durante 15 minutos. Después de la adición, la solución resultante se agitó entre -40°C y -30°C durante 10 minutos (conversión = 55% de conformidad con LC-MS), y se agregó $EtMgBr$ 1M en THF adicional (13,9 ml; 13,9 mmol; 0,8 eq.) para completar la reacción. La mezcla de reacción después se trató con agua (5 ml) a -40°C, y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó éter (200 ml), y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 20/1) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-2-propil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un aceite amarillo (6,110 g; 94%). LC-MS: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 380,00$ g/mol.

2-(4-yodo-2-propil-imidazol-1-il)-etilamina

A una solución enfriada con hielo de éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-2-propil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (6,110 g; 16,111 mmol) en DCM (100 ml), se agregó lentamente HCl 4N en dioxano (80,5 ml; 322 mmol; 20 eq.). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Los compuestos volátiles se retiraron bajo presión reducida, después bajo HV. El producto 2-(4-yodo-2-propil-imidazol-1-il)-etilamina se obtuvo en forma de un sólido incoloro (5,620 g; 100%; presencia de 2 eq. de HCl). LC-MS: $t_R = 0,24$ min.; $[M+H]^+ = 279,96$ g/mol.

Para generar la amina libre 2-(4-yodo-2-propil-imidazol-1-il)-etilamina por reacción Pictet-Spengler, la sal de clorhidrato previamente secada (5,620 g; con 2 eq. HCl) se suspendió en etanol anhidro (35 ml) y se agregó N-etildiisopropilamina (10

ml; 58,413 mmol; 3,6 eq.). La solución homogénea resultante después era adecuada para reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas.

1-tritil-1H-imidazol-2-carbaldehído

- 5 Una solución amarilla enfriada (-78°C) de 1-(trifenilmetil)imidazol (25,000 g; 80,542 mmol) en THF anhidro (750 ml) se trató por goteo (durante 55 minutos) con una solución de butilio 1,6M en hexanos (55,35 ml; 88,560 mmol). Después de la adición, la solución homogénea rosa resultante se agitó adicionalmente a -78°C, bajo nitrógeno, durante 30 minutos antes de agregar por goteo a solución de DMF anhidro (6,8 ml; 88,186 mmol) en THF anhidro (40 ml) (durante 40 minutos). La mezcla resultante adicionalmente se agitó a -78°C, bajo nitrógeno durante 1 hora antes de agregar por goteo NH₄Cl saturado acuoso (50 ml). Se agregaron sucesivamente éter (300 ml) y agua (400 ml), y esta mezcla se dejó
- 10 calentar a temperatura ambiente. La fase orgánica amarilla se lavó adicionalmente con agua (300 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 30/1) para dar el producto puro 1-tritil-1H-imidazol-2- carbaldehído en forma de un sólido amarillo pálido el cual se secó adicionalmente bajo HV (20,660 g; 76%). LC-MS: t_R = 1,03 min.; [M+H]⁺: sin ionización.

(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-MeOH

- 15 Una mezcla heterogénea de 1 -tritil-1H-imidazol-2-carbaldehído (6,310 g; 18,646 mmol) en MeOH anhidro (150 ml) se calentó a 45°C, y se trató porciones con borohidruro de sodio (2,116 g; 55,938 mmol). Después de terminada la adición, el calentamiento a 45°C se continuo durante 2 horas. La mezcla de reacción después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el sólido incoloro desechado se lavó adicionalmente con cloroformo. Lo filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida proporcionando el producto esperado (1-tritil-1H-imidazol-2-il)-MeOH en forma de un
- 20 sólido incoloro el cual se secó adicionalmente bajo HV (6,340 g; 99%). Este producto seco se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: t_R = 0,80 min.; [M+H]⁺: sin ionización.

2-metoximetil-1-tritil-1H-imidazol

- 25 Una solución homogénea incolora enfriada (0°C) de (1-tritil-1H-imidazol-2-il)-MeOH (6,340 g; 18,624 mmol) en THF anhidro (100 ml), se trató con hidruro de sodio (2,234 g; 55,871 mmol; NaH al 60% humedecido con aceite). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 minutos y se enfrió nuevamente (0°C) antes de agregar por goteo una solución homogénea incolora de yodometano (2 ml; 32,055 mmol) en THF anhidro (18 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora 30 minutos. Después se agregó agua por goteo (50 ml), seguida por éter (100 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos mezclados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad bajo
- 30 presión reducida. La purificación por FC (DCM/MeOH = 50/1) dio el producto puro 2-metoximetil-1-tritil-1H-imidazol en forma de un sólido gris el cual se secó adicionalmente bajo HV (3,370 g; 51 %). LC-MS: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺: sin ionización.

2-metoximetil-1H-imidazol

- 35 Una mezcla heterogénea de 2-metoximetil-1-tritil-1H-imidazol (3,892 g; 10,980 mmol) en MeOH anhidro (320 ml) se trató con ácido acético (16 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 2 horas. La solución homogénea amarilla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se agregó DCM (30 ml) y esta fase orgánica se extrajo con agua (3 x 10 ml). Las fases acuosas mezcladas se concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar el producto esperado 2-metoximetil-1H-imidazol en forma de un aceite amarillo el cual se secó adicionalmente bajo alto vacío (1,230 g; 99%). LC-MS: t_R = 0,15 min.; [M+H]⁺: sin ionización.

4,5-diyodo-2-metoximetil-1H-imidazol

- 40 Una solución homogénea de 2-metoximetil-1H-imidazol (1,230 g; 10,969 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se trató sucesivamente a temperatura ambiente con carbonato de potasio (3,487 g; 32,908 mmol) y yoduro (6,125 g; 24,132 mmol). La mezcla de reacción heterogénea marrón resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente bajo nitrógeno, durante 24 horas. Después se agregó EA (60 ml) seguido por una solución acuosa de tiosulfato de sodio (3,5 g
- 45 Na₂S₂O₃ en 35 ml de agua). La fase orgánica homogénea amarilla se separó y adicionalmente se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (2,3 g Na₂S₂O₃ en 23 ml de agua), y finalmente con salmuera (25 ml). La fase orgánica amarilla después se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar el producto puro 4,5-diyodo-2-metoximetil-1H-imidazol en forma de un sólido amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (3,006 g; 75%). LC-MS: t_R = 0,66 min.; [M+H]⁺ = 365,09 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido [2-(4,5-diyodo-2-metoximetil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

A una solución de 4,5-diyodo-2-metoximetil-1H-imidazol (3,000 g; 8,244 mmol) en DMF anhidro (35 ml), se agregaron porciones a temperatura ambiente hidruro de sodio al 55-65% humedecido con aceite (395 mg; 9,895 mmol). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente, bajo nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla después se

calentó a 100°C, y se agregó por goteo una solución homogénea incolora de 2-(Boc-amino)-etilbromuro (2,032 g; 9,068 mmol) en DMF anhidro (30 ml), durante 15 minutos, con un embudo de adición. Después de terminada la adición, la mezcla homogénea anaranjada oscura resultante se calentó adicionalmente a 100°C durante 1 hora 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente agua (175 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (4 x 120 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 50/1) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido [2-(4,5-diiodo-2-metoximetil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un sólido amarillo pálido el cual se secó adicionalmente bajo HV (3,050 g; 73%). LC-MS: t_R = 0,87 min.; [M+H]⁺ = 508,16 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-2-metoximetil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

Una solución de [2-(4,5-diiodo-2-metoximetil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico éster terc-butílico del ácido (3,050 g; 6,015 mmol) en THF anhidro (30 ml), bajo nitrógeno, se enfrió a -40°C, y después se agregó por goteo una solución de EtMgBr 1M en THF (6,02 ml; 6,02 mmol) durante 10 minutos. Después de la adición, la solución resultante se agitó entre -40°C y -30°C durante 10 minutos (conversión = 53% de conformidad con LC-MS) y se agregó EtMgBr 1 M adicional (3 ml; 3 mmol). Se continuó la agitación a -40°C durante 20 minutos adicionales. (Reacción terminada). La mezcla de reacción después se trató con agua (2 ml) a -40°C, y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó éter (40 ml) y la solución resultante se lavó con agua (25 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 50/1) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-2-metoximetil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un sólido amarillo (1,645 g; 72%). LC-MS: t_R = 0,70 min.; [M+H]⁺ = 382,29 g/mol.

2-(4-yodo-2-metoximetil-imidazol-1-il)-etilamina

A una solución enfriada con hielo de éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-2-metoximetil-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (3,051 g; 6,015 mmol) en DCM (60 ml), se agregó lentamente HCl 4N en dioxano (40 ml; 160 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después a temperatura ambiente durante 2 horas. Los compuestos volátiles se retiraron bajo presión reducida, después bajo HV. El producto 2-(4-yodo-2-metoximetil-imidazol-1-il)-etilamina se obtuvo en forma de un sólido beige pálido (2,750 g; 100%; presencia de 2 eq. de HCl). LC-MS: t_R = 0,21 min.; [M+H]⁺ = 282,24 g/mol.

Para generar la amina libre por reacción Pictet-Spengler, la sal de clorhidrato previamente secada (2,750 g; con 2 eq. HCl) se suspendió en etanol anhidro (9 ml) y se agregó N-etildiisopropilamina (4,1 ml; 23,949 mmol; 3 eq.). La solución homogénea resultante después era adecuada para reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas.

2,4,5-triiodo-1 H-imidazol

A una solución homogénea ligeramente amarilla de imidazol (5,000 g; 73,444 mmol) en dioxano (135 ml) y agua destilada (135 ml), se agregó sucesivamente a temperatura ambiente (en una porción), carbonato de sodio (35,029 g; 330,500 mmol) y yoduro (61,515 g; 242,366 mmol). La mezcla de reacción heterogénea marrón resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 24 horas. Después se agregó EA (250 ml) seguido por una solución acuosa de tiosulfato de sodio (22,50 g Na₂S₂O₃ en 150 ml de agua). La fase orgánica homogénea amarilla después se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar el producto puro 2,4,5-triiodo-1H-imidazol en forma de un sólido amarillo el cual se secó adicionalmente bajo HV (32,700 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,78 min.; [M+H]⁺ = 447,03 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido [2-(2,4,5-triiodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

A una solución amarilla de 2,4,5-triiodo-1H-imidazol (15,295 g; 34,313 mmol) en DMF anhidro (200 ml), se agregaron porciones, a temperatura ambiente de hidruro de sodio al 55-65% humedecido con aceite (2,058 g; 51,469 mmol). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente bajo nitrógeno, durante 20 minutos. La mezcla después se calentó a 100°C, y se agregó por goteo una solución homogénea incolora de 2-(Boc-amino)-etilbromuro (11,534 g; 51,469 mmol) en DMF anhidro (100 ml) durante 1 hora, con un embudo de adición. Después de terminada la adición, la mezcla resultante se calentó adicionalmente a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó lentamente agua (200 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (5 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar a aceite amarillo. El producto bruto se purificó por FC (heptano/EA = 3/2) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido [2-(2,4,5-triiodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un sólido incoloro el cual se secó adicionalmente bajo HV (8,540 g; 42%). LC-MS: t_R = 0,93 min.; [M+H]⁺ = 589,89 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico

Una solución de éster terc-butílico del ácido [2-(2,4,5-triiodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (8,120 g; 13,787 mmol) en THF anhidro (100 ml) bajo nitrógeno, se enfrió a -40°C, y después se agregó por goteo una solución de EtMgBr 1M en THF

(27,6 ml; 27,6 mmol) durante 15 minutos. Después de la adición, la mezcla lechosa resultante se agitó entre -40°C y -30°C durante 10 minutos (reacción terminada de conformidad con LC-MS). La mezcla de reacción después se trató con agua (5 ml) at -40°C, y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó éter (100 ml), y la solución resultante se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un aceite púrpura (5,480 g). El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 20/1) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico en forma de un sólido incoloro (2,940 g; 63%). LC-MS: t_R = 0,62 min.; $[M+H]^+$ = 338,07 g/mol.

2-(4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina

A una solución enfriada con hielo de éster terc-butílico del ácido [2-(4-yodo-imidazol-1-il)-etil]-carbámico (6,154 g; 18,253 mmol) en DCM (200 ml), se agregó lentamente HCl 4N en dioxano (91 ml; 364 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Los compuestos volátiles se retiraron bajo presión reducida, después bajo HV. El producto 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina se obtuvo en forma de un sólido incoloro (5,690 g; 100%; presencia de 2 eq. de HCl). LC-MS: t_R = 0,15 min.; $[M+H]^+$ = 238,14 g/mol.

Para generar la amina libre por reacción Pictet-Spengler, la sal de clorhidrato previamente secada (5,690 g; con 2 eq. HCl) se suspendió en etanol anhidro (80 ml) y se agregó N-etildisopropilamina (9,37 ml; 54,759 mmol; 3 eq.). La solución homogénea resultante después era adecuada para reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas.

B.2 Síntesis de imidazoles partiendo con imidazoles disustituidos

Síntesis de derivados de 2-imidazol-1-il-etilamina por N-alquilación de imidazoles disustituidos [procedimiento general (GP9)]

Se agregaron sucesivamente hidróxido de sodio (180 mmol; polvo) y hidrogensulfato de tetrabutilamonio (1,80 mmol) a una solución del derivado de imidazol respectivo (45,00 mmol) en MeCN (100 ml). Después 30 minutos, se agregó clorhidrato de 2-cloroetilamina (54,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a reflujo. La suspensión obtenida se filtró y lo filtrado se concentró *in vacuo* para dar un aceite bruto, el cual se usó sin purificación adicional.

2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina

Preparada por N-alquilación de 2,4-dimetil-1H-imidazol de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP9).

¹H-RMN (CDCl₃; 300 MHz): δ = 6,50 (s; 1H), 3,76 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H).

2-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-etilamina

Preparada por N-alquilación de 2-etil-4-metil-1H-imidazol de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP9).

¹H-RMN (CDCl₃; 300 MHz): δ = 6,43 (s; 1H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,52 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

C Síntesis de derivados 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

C.1 Síntesis de derivados 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina a través de la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas seguido por protección Boc

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico [procedimiento general por reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (GP10)]

Una solución homogénea de 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (518 mg; 1,954 mmol) en etanol anhidro (2,5 ml), se trató con una solución de 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (395 mg; 1,954 mmol) en etanol anhidro (2,5 ml). La mezcla se selló y colocó en el horno de microondas (70 W; 110°C; 13 bares; 10 minutos). Esta reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas se repitió tres veces adicionales con la misma cantidad del material de partida. Las mezclas de reacción brutas resultantes finalmente se mezclaron y concentraron a sequedad bajo presión reducida dando la 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina bruta (aceite marrón; 5,370 g). LC-MS: t_R = 0,72 min.; $[M+H]^+$ = 450,28 g/mol.

La 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina bruta (cantidad teórica: 7,815 mmol) se disolvió en DCM anhidro (10 ml), y se agregó N-etildisopropilamina (2,67 ml; 15,630 mmol). La mezcla resultante después se enfrió a 0°C, y se agregó en una porción una solución de dicarbonato de di-terc-butilo BoC₂O (2,046 g; 9,378 mmol) en DCM anhidro (5 ml). Después de terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 15 minutos, y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante después se lavó con salmuera

(2 x 100 ml), y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 25/1) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo, el cual se secó adicionalmente bajo HV (2,820 g; 66%). LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 550,41 g/mol.

5 Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP10), se realizó la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas proporcionando 8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (LC-MS: t_R = 0,75 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 486,38 g/mol) en tres experimentos (70 W; 110°C; 11 bares; 10 minutos) con la misma cantidad del material de partida 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (439 mg; 1,656 mmol).

Después de protección por Boc y purificación por FC (DCM/MeOH = 30/1), se obtuvo éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico puro (2,450 g; 84%) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: t_R = 0,96 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 586,29 g/mol.

15 Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 100°C; 8 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (355,2 mg; 1,340 mmol) y 3-(3,4-difluoro-fenil)-propionaldehído (228,7 mg; 1,340 mmol), proporcionó 8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por HPLC.

El producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (387,2 mg; 0,748 mmol; 56%). LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 518,08 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 100°C; 8 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (296,9 mg; 1,120 mmol) y 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propionaldehído (206,7 mg; 1,120 mmol) proporcionó 8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por HPLC.

El producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (349,3 mg; 0,657 mmol; 59%). LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 532,10 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 100°C; 8 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (265,1 mg; 1,000 mmol) y 3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (220,2 mg; 1,000 mmol) proporcionó 3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por HPLC.

El producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (396,3 mg; 0,698 mmol; 70%). LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 568,32 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 100°C; 8 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (320,7 mg; 1,210 mmol) y 3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-propionaldehído (202 mg; 1,210 mmol) proporcionó 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por HPLC.

El producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (394,8 mg; 0,769 mmol; 64%). LC-MS: t_R = 0,91 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 514,37 g/mol.

50 Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-

carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 100°C; 8 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (344,6 mg; 1,300 mmol) y 3-(3,4-dimetil-fenil)-propionaldehído (211,4 mg; 1,300 mmol) proporcionó 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por HPLC.

El producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (393,5 mg; 0,772 mmol; 59%). LC-MS: t_R = 0,91 min.; $[M+H]^+$ = 510,39 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 100°C; 8 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (312,8 mg; 1,180 mmol) y 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (260,4 mg; 1,180 mmol) proporcionó 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por HPLC.

El producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (365,3 mg; 0,643 mmol; 54,5%). LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$ = 568,32 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 100°C; 8 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (334,0 mg; 1,260 mmol) y 3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-propionaldehído (232,7 mg; 1,260 mmol) proporcionó 8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por HPLC.

El producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (403,8 mg; 0,759 mmol; 60%). LC-MS: t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$ = 532,33 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-yodo-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 100°C; 8 bares; 10 minutos) entre 2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-etilamina (373,8 mg; 1,489 mmol) y 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (301 mg; 1,489 mmol) proporcionó 1-yodo-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por FC (DCM/MeOH = 25/1).

El producto puro éster terc-butílico del ácido 1-yodo-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (389 mg; 0,726 mmol; 49%). LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$ = 536,11 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 110°C; 6 bares; 10 minutos) entre 2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-etilamina (758 mg; 3,020 mmol) y 3-(3,4-dimetil-fenil)-propionaldehído (490 mg; 3,020 mmol) proporcionó 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por FC (DCM/MeOH = 25/1).

El producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (1,177 g; 2,375 mmol; 79%). LC-MS: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$ = 496,17 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 110°C; 5 bares; 10 minutos) entre 2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-etilamina (696 mg; 2,774 mmol) y 3-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-propionaldehído (510 mg; 2,774 mmol) proporcionó 8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por FC (DCM/MeOH = 25/1).

El producto puro éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (582 mg; 1,124 mmol; 41%). LC-MS: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$ = 518,12 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-yodo-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 95°C; 9 bares; 10 minutos) entre 2-(4-yodo-2-metoximetil-imidazol-1-il)-etilamina (596 mg; 2,119 mmol) y 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (428 mg; 2,119 mmol) proporcionó 1-yodo-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por FC (DCM/MeOH = 30/1).

El producto puro éster terc-butilico del ácido 1-yodo-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (720 mg; 1,273 mmol; 60%). LC-MS: t_R = 1,03 min.; $[M+H]^+$ = 566,31 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-yodo-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

Una solución homogénea de 2-(4-yodo-2-isopropil-imidazol-1-il)-etilamina (541 mg; 1,938 mmol) en etanol anhidro (2 ml), se trató con una solución de 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (481 mg; 2,379 mmol) en etanol anhidro (2,5 ml). La mezcla se selló y colocó en el horno de microondas (60 W; 100°C; 8 bares; 10 minutos). Esta reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas se repitió tres veces adicionales con la misma cantidad del material de partida. Las mezclas de reacción brutas resultantes finalmente se mezclaron y concentraron a sequedad bajo presión reducida dando la 1-yodo-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina bruta en forma de un aceite marrón. LC-MS: t_R = 0,75 min.; $[M+H]^+$ = 464,27 g/mol.

La 1-yodo-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina bruta (cantidad teórica: 7,752 mmol) se disolvió en DCM anhidro (20 ml), y se agregó N-etildiisopropilamina (2,65 ml; 15,510 mmol). La mezcla resultante después se enfrió a 0°C, y se agregó en una porción una solución de dicarbonato de di-terc-butilo BOC₂O (2,030 g; 9,306 mmol) en DCM anhidro (10 ml). Después de terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante 15 minutos, y a temperatura ambiente durante la noche. Después de la reacción, la mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida.

El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 25/1) para dar el producto puro éster terc-butilico del ácido 1-yodo-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido, el cual se secó adicionalmente bajo HV (3,580 g; 82%). LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$ = 564,45 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (70 W; 130°C; 10 bares; 10 minutos) entre 2-(4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (4,326 g; 18,253 mmol) y 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (3,690 g; 18,253 mmol) proporcionó 1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina la cual es protegida por Boc y finalmente purificada por FC (DCM/MeOH = 25/1).

El producto puro éster terc-butilico del ácido 1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se aisló en forma de un sólido amarillo (3,720 g; 7,135 mmol; 39%). LC-MS: t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$ = 522,15 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (7,394 mmol) y 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propionaldehído (1,391 g; 7,394 mmol) proporcionó 3-etil-1-yodo-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: t_R = 0,74 min.; $[M+H]^+$ = 435,86 g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria, y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido incoloro (2,010 g; 51 %). LC-MS: t_R = 0,97 min.; $[M+H]^+$ = 535,87 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-etilamina (51,840 mmol) y 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (13,125 g; 59,616 mmol) proporcionó 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: t_R = 0,76 min.; $[M+H]^+$ = 453,93 g/mol.

- 5 La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 20/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (15,450 g; 54%). LC-MS: t_R = 0,97 min.; $[M+H]^+$ = 554,84 g/mol.

10 **Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico**

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (5,168 mmol) y 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído (1,034 g; 5,168 mmol) proporcionó 8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: t_R = 0,73 min.; $[M+H]^+$ = 448,42 g/mol.

- 15 La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (1,440 g; 62%). LC-MS: t_R = 0,96 min.; $[M+H]^+$ = 547,97 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

- 20 De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (4,012 mmol) y 3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-propionaldehído (1,030 g; 5,034 mmol) proporcionó 8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: t_R = 0,78 min.; $[M+H]^+$ = 451,76 g/mol.

- 25 La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (1,790 g; 81 %). LC-MS: t_R = 0,99 min.; $[M+H]^+$ = 551,80 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

- 30 De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (4,497 mmol) y 3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (1,064 g; 4,497 mmol) proporcionó 8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: t_R = 0,81 min.; $[M+H]^+$ = 483,73 g/mol.

- 35 La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 20/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (2,070 g; 79%). LC-MS: t_R = 1,00 min.; $[M+H]^+$ = 583,70 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

- 40 De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (6,340 mmol) y 3-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (1,509 g; 6,340 mmol) proporcionó 8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: t_R = 0,79 min.; $[M+H]^+$ = 485,87 g/mol.

- 45 La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 50/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido ligeramente beige (1,890 g; 51%). LC-MS: t_R = 0,99 min.; $[M+H]^+$ = 585,78 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

- 50 De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (5,621 mmol) y 3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionaldehído (1,206 g; 5,528 mmol) proporcionó 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahydro-

imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 465,87$ g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 40/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (1,680 g; 53%). LC-MS: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 565,80$ g/mol.

5 Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (26,610 mmol) y 3-(4-bromo-fenil)-propionaldehído (6,350 g; 29,803 mmol) proporcionó 8-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 460,01$ g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 15/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido ligeramente beige (7,610 g; 51 %). LC-MS: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 562,09$ g/mol.

15 Éster terc-butílico del ácido 1-yodo-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(4-yodo-2-propil-imidazol-1-il)-etilamina (9,260 mmol) y 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (2,730 g; 13,503 mmol) proporcionó 1-yodo-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: $t_R = 0,80$ min.; $[M+H]^+ = 463,88$ g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 1-yodo-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (4,540 g; 87%). LC-MS: $t_R = 1,00$ min.; $[M+H]^+ = 563,79$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(4-yodo-2-propil-imidazol-1-il)-etilamina (6,840 mmol) y 3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído (2,195 g; 9,970 mmol) proporcionó 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-3-propil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 481,75$ g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria, y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (3,500 g; 88%). LC-MS: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+ = 581,87$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (2,331 mmol) y 3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-propionaldehído (0,600 g; 3,189 mmol) proporcionó 3-etil-1-yodo-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 436,23$ g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido incoloro (0,917 g; 90%). LC-MS: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 536,12$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (11,500 mmol) y 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído (2,514 g; 13,800 mmol) proporcionó 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 429,88$ g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (3,870 g; 64%). LC-MS: $t_R = 0,94$ min.; $[M+H]^+ = 529,88$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (9,700 mmol) y 3-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído (2,135 g; 10,670 mmol) proporcionó 8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: t_R = 0,72 min.; $[M+H]^+$ = 447,67 g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (3,850 g; 73%). LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$ = 547,79 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (1,540 mmol) y (4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-acetaldehído (0,342 g; 1,540 mmol) proporcionó 3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina.

La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 60/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (0,412 g; 47%). LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$ = 570,37 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (3,880 mmol) y (4-trifluorometil-fenoxi)-acetaldehído (0,792 g; 3,880 mmol) proporcionó 3-etil-1-yodo-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: t_R = 0,73 min.; $[M+H]^+$ = 452,12 g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria, y purificación por FC (DCM/MeOH = 90/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (0,890 g; 42%). LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$ = 552,13 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (6,000 mmol) y (3,4-dimetil-fenoxi)-acetaldehído (0,985 g; 6,000 mmol) proporcionó 8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-1-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina. LC-MS: t_R = 0,70 min.; $[M+H]^+$ = 412,12 g/mol.

La protección subsiguiente de la amina secundaria, y purificación por FC (DCM/MeOH = 60/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (0,919 g; 30%). LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[M+H]^+$ = 512,18 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP10), la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (60 W; 140°C; 6,5 bares; 10 minutos) entre 2-(2-etil-4-yodo-imidazol-1-il)-etilamina (3,880 mmol) y (3-trifluorometil-fenoxi)-acetaldehído (0,792 g; 3,880 mmol) proporcionó 3-etil-1-yodo-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina.

La protección subsiguiente de la amina secundaria y purificación por FC (DCM/MeOH = 80/1) permitió el aislamiento del producto puro éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido anaranjado (1,272 g; 59%). LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$ = 552,30 g/mol.

C.2 Síntesis de derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina a través de la reacción Pictet-Spengler con derivados 2-imidazol-1-il-etilamina isoméricos [segundo procedimiento general para la reacción Pictet-Spengler con ayuda de microondas (GP11)]

Una mezcla de la 2-imidazol-1-il-etilamina respectiva (2,200 mmol) y el aldehído respectivo (2,500 mmol) en tolueno (4 ml) se calentó en un horno de microondas durante 7 minutos a 120°C (135-150 W). El solvente se eliminó *in vacuo* y el

residuo se purificó por HPLC preparativa o se usó sin purificación adicional.

1,3-dimetil-8-(2-p-tolil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-p-tolil-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 270$ g/mol.

5 **1,3-dimetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina**

Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 324$ g/mol.

8-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

10 Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-(3-cloro-fenil)-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 290$ g/mol.

8-[2-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-(2,3-dimetil-fenil)-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 284$ g/mol.

8-[2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

15 Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-(2,4-dimetil-fenil)-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 284$ g/mol.

8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-(3,4-difluoro-fenil)-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 292$ g/mol.

20 **8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina**

Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-(2,4-dicloro-fenil)-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 324$ g/mol.

8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

25 Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 304$ g/mol.

8-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 316$ g/mol.

3-etil-1-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

30 Se preparó de conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP11) por reacción de 2-(2-etil-4-metil-imidazol-1-il)-etilamina con 3-(4-trifluorometil-fenil)-propionaldehído. LC-MS: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 338$ g/mol.

D Funcionalización y derivación de derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

D.1 Cloración

35 **Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico [primer procedimiento general por cloración del anillo de imidazol (GP12)]**

40 Una solución enfriada (-78°C) de éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (300 mg; 0,546 mmol) en THF anhidro (4 ml), se trató por goteo con una solución de n-BuLi 1,6M en hexanos (0,34 ml; 0,546 mmol). La solución resultante adicionalmente se agitó a -78°C durante 10 minutos, y después se trató por goteo con una solución de hexacloroetano (517 mg; 2,184 mmol; 4 eq.) en THF anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -78°C durante 1 hora. La mezcla después se apagó con agua (0,2 ml), se diluyó con éter (30 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por FC ($\text{DCM/MeOH} = 100/3$) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-

7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (143 mg; 57%). LC-MS: $t_R = 1,02$ min.; $[M+H]^+ = 458,49$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (500 mg; 0,854 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 100/3) dio el producto éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (179 mg; 42%). LC-MS: $t_R = 1,05$ min.; $[M+H]^+ = 494,37$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (387,2 mg; 0,748 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) dio el producto éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (143 mg; 45%). LC-MS: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+ = 426,28$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (349,3 mg; 0,657 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) dio el producto éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (136,8 mg; 47%). LC-MS: $t_R = 1,03$ min.; $[M+H]^+ = 440,36$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (396,3 mg; 0,698 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) dio el producto éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (153,6 mg; 46%). LC-MS: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 476,32$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (394,8 mg; 0,769 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) dio el producto éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (191,4 mg; 59%). LC-MS: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+ = 422,32$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (393,5 mg; 0,772 mmol) y la purificación por FC (heptano/EA = 2/3) dio el producto éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (225 mg; 70%). LC-MS: $t_R = 1,02$ min.; $[M+H]^+ = 418,34$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (365,3 mg; 0,643 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) dio el producto éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (135,3 mg; 44%). LC-MS: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 476,32$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (403,8 mg; 0,759 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) dio el producto éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (213,9 mg; 64%). LC-MS: t_R = 1,02 min.; $[M+H]^+$ = 440,35 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (582 mg; 1,125 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 40/1) dio el producto éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (49 mg; 0,115 mmol). LC-MS: t_R = 1,02 min.; $[M+H]^+$ = 426,45 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butílico del ácido 1-yodo-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (389 mg; 0,727 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 20/1) dio el producto éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite anaranjado (33 mg; 0,074 mmol). LC-MS: t_R = 1,02 min.; $[M+H]^+$ = 444,44 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,061 g; 2,142 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 40/1) dio el producto éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite anaranjado (157 mg; 0,388 mmol). LC-MS: t_R = 1,01 min.; $[M+H]^+$ = 404,50 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butílico del ácido 1-yodo-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (720 mg; 1,274 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 60/1) dio el producto esperado éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite anaranjado (254 mg; 42%). LC-MS: t_R = 1,09 min.; $[M+H]^+$ = 474,42 g/mol.

También se aisló éster terc-butílico del ácido 3-Metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (177 mg) después por FC para ser convertido en el producto diana (cloración con N-clorosuccinimida).

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (844 mg; 1,482 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 60/1) dio el producto esperado éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido anaranjado (186 mg; 26%). LC-MS: t_R = 1,04 min.; $[M+H]^+$ = 478,39 g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,272 g; 2,307 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 60/1) dio el producto esperado éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (0,403 g; 38%). LC-MS: t_R = 1,03 min.;

$[M+H]^+ = 460,37$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico [segundo procedimiento general por cloración del anillo de imidazol (GP12B)]

Una mezcla de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,890 g; 3,229 mmol), paladio al 10% sobre carbón activado (567 mg) y carbonato de potasio anhidro (1,115 g; 8,072 mmol; 2,5 eq.) en MeOH anhidro (75 ml), se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atm) durante 3 horas 15 minutos. La filtración sobre un lecho de celita y subsiguiente concentración a sequedad proporcionó un residuo heterogéneo bruto el cual se disolvió en DCM (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica después se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar éster terc-butilico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (1,400 g; 94%). LC-MS: $t_R = 0,94$ min.; $[M+H]^+ = 460,04$ g/mol.

A una solución homogénea amarilla de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,400 g; 3,047 mmol) en MeCN anhidro (50 ml), se agregó por goteo a temperatura ambiente, una solución de N-clorosuccinimida (0,407 g; 3,047 mmol; 1 eq.) en MeCN anhidro (25 ml). La solución resultante después se calentó a 70°C, bajo nitrógeno durante 3 horas 30 minutos. La concentración a sequedad proporcionó un residuo aceitoso amarillo, el cual se disolvió en EA (150 ml) y esta fase orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado acuoso (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y después se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. La purificación por FC (DCM/MeOH = 50/1) dio el éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico esperado en forma de un sólido amarillo (0,711 g; 47%). LC-MS: $t_R = 1,10$ min.; $[M+H]^+ = 493,93$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 1 hora) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,010 g; 3,755 mmol) proporcionó éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido (1,530 g; 97%). LC-MS: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 410,14$ g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 3 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,070 g; 5,056 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (1,220 g; 54%). LC-MS: $t_R = 1,06$ min.; $[M+H]^+ = 444,00$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), hidrogenación (temperatura ambiente; 1 hora 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (10,910 g; 19,717 mmol) proporcionó éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (8,280 g; 98%). LC-MS: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 428,07$ g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 4 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (8,080 g; 18,903 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 50/1) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (4,730 g; 54%). LC-MS: $t_R = 1,08$ min.; $[M+H]^+ = 461,98$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 1 hora) de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,440 g; 2,631 mmol) proporcionó éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,050 g; 95%). LC-MS: $t_R = 0,91$ min.; $[M+H]^+ = 422,04$ g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 3 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,330 g; 3,156 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (0,730 g; 51 %). LC-MS: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 456,05$ g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 4 horas) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,680 g; 2,972 mmol) proporcionó éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,200 g; 92%). LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$ = 440,03 g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 4 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,200 g; 2,731 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 50/1) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (0,810 g; 63%). LC-MS: t_R = 1,08 min.; $[M+H]^+$ = 473,97 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 1 hora) de éster terc-butilico del ácido 1-yodo-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (5,450 g; 9,673 mmol) proporcionó éster terc-butilico del ácido 3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,940 g; 69%). LC-MS: t_R = 0,96 min.; $[M+H]^+$ = 438,05 g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 3 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,940 g; 6,720 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (1,550 g; 49%). LC-MS: t_R = 1,09 min.; $[M+H]^+$ = 472,00 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 1 hora) de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (3,500 g; 6,020 mmol) proporcionó éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,310 g; 84%). LC-MS: t_R = 0,97 min.; $[M+H]^+$ = 456,02 g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 3 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,310 g; 5,071 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 50/1) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (1,130 g; 45%). LC-MS: t_R = 1,10 min.; $[M+H]^+$ = 489,94 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 1 hora) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,917 g; 1,713 mmol) proporcionó éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,570 g; 81 %). LC-MS: t_R = 0,88 min.; $[M+H]^+$ = 410,40 g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 3 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,570 g; 1,392 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (0,373 g; 60%). LC-MS: t_R = 1,01 min.; $[M+H]^+$ = 444,35 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 1 hora) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (3,870 g; 7,310 mmol) proporcionó éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,920 g; 99%). LC-MS: t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$ = 404,01 g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 4 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,920 g; 7,237 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-

7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (1,790 g; 56%). LC-MS: $t_R = 1,02$ min.; $[M+H]^+ = 438,01$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 1 hora) de éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,470 g; 4,512 mmol) proporcionó éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,830 g; 96%). LC-MS: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+ = 422,05$ g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 3 horas 45 minutos) de éster terc-butílico del ácido 8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,640 g; 6,264 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 1/1) proporcionó éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (1,601 g; 56%). LC-MS: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 456,00$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 14 horas) de éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,890 g; 1,614 mmol) proporcionó éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,664 g; 97%). LC-MS: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 426,24$ g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 3 horas) de éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,664 g; 1,561 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH = 80/1) proporcionó éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (0,381 g; 53%). LC-MS: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 460,23$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12B), la hidrogenación (temperatura ambiente; 4 horas) de éster terc-butílico del ácido 8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,919 g; 1,797 mmol) proporcionó éster terc-butílico del ácido 8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,600 g; 87%). LC-MS: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 386,43$ g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 5 horas) de éster terc-butílico del ácido 8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,600 g; 1,556 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 2/3) proporcionó éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (0,328 g; 50%). LC-MS: $t_R = 1,02$ min.; $[M+H]^+ = 420,38$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico [tercer procedimiento general para cloración del anillo de imidazol (GP12C)]

Una solución enfriada (-30°C) de éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,790 g; 3,244 mmol) en THF anhidro (90 ml), se trató por goteo con una solución de 1 M bromuro de etilmagnesio en THF (14,6 ml; 14,6 mmol; 4,5 eq.) hasta que se completó la remoción del sustituyente yoduro. La mezcla después se apagó con agua (10 ml), se diluyó con éter (100 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Esta solución se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 15/1) para dar el producto puro éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (1,150 g; 83%). LC-MS: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 426,01$ g/mol.

A una solución homogénea amarilla de éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,150 g; 2,700 mmol) en MeCN anhidro (40 ml), se agregó por goteo a temperatura ambiente una solución de N-clorosuccinimida (0,367 g; 2,700 mmol; 1 eq.) en MeCN anhidro (10 ml). La solución resultante después se calentó a 70°C, bajo nitrógeno por 3 horas 30 minutos. La concentración a sequedad proporcionó un residuo aceitoso amarillo el cual se disolvió en EA (80 ml) y esta fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (2 x 120 ml), después se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. Purificación por FC (heptano/EA = 2/3) dio el éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico esperado en forma de un sólido amarillo (0,724 g; 58%). LC-MS: $t_R = 1,08$ min.; $[M+H]^+ = 461,94$ g/mol.

Éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general previamente descrito (GP12C), el tratamiento de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,070 g; 3,546 mmol) con bromuro de etilmagnesio en THF 1 M (15,6 ml; 15,6 mmol; 4,4 eq.) proporcionó éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,170 g; 72%) en forma de un aceite amarillo pálido. LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$ = 457,98 g/mol.

La cloración subsiguiente (70°C; 3 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,170 g; 2,555 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 1/1) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (0,684 g; 54%). LC-MS: t_R = 1,10 min.; $[M+H]^+$ = 491,95 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

Una solución enfriada (-30°C) de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (2,200 g; 3,927 mmol) en THF anhidro (90 ml) se trató por goteo con una solución de bromuro de etilmagnesio en THF 1 M (10,25 ml; 10,25 mmol; 2,6 eq.) hasta que se completó la remoción del sustituyente yoduro. La mezcla después se apagó con agua (5 ml), se diluyó con éter (100 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Esta solución se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por FC (DCM/MeOH = 15/1) para dar el producto puro éster terc-butilico del ácido 8-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (1,570 g; 92%). LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$ = 435,98 g/mol.

A una mezcla de cianuro de potasio (0,482 g; 4,075 mmol), hidróxido de calcio (0,207 g; 2,717 mmol), diacetato de paladio (91 mg; 0,407 mmol), y trifenilfosfina (0,213 g; 0,815 mmol) se agregó una solución de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,180 g; 2,717 mmol) en DMF anhidro (12 ml). La suspensión amarilla pálida resultante se agitó a 120°C, bajo nitrógeno durante 1 hora 45 minutos. Después se agregó éter (100 ml) y esta solución se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado acuoso (100 ml) y con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. La purificación por FC (DCM/MeOH, 25/1) proporcionó el compuesto puro diana éster terc-butilico del ácido 8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (0,700 g; 68%). LC-MS: t_R = 0,87 min.; $[M+H]^+$ = 381,07 g/mol.

A una solución de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,700 g; 1,840 mmol) en MeCN anhidro (20 ml) se agregó por goteo, a temperatura ambiente, una solución de N-clorosuccinimida (0,250 g; 1,840 mmol; 1 eq.) en MeCN anhidro (5 ml). La solución resultante después se calentó a 70°C, bajo nitrógeno por 4 horas. La concentración a sequedad proporcionó un residuo aceitoso, el cual se disolvió en EA (80 ml), y esta fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (2 x 100 ml), después se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y finalmente se concentró a sequedad bajo presión reducida. La purificación por FC (heptano/EA = 2/3) dio el éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico esperado en forma de un sólido amarillo (0,417 g; 55%). LC-MS: t_R = 1,00 min.; $[M+H]^+$ = 414,94 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

Una solución enfriada (-78°C) de éster terc-butilico del ácido 1-yodo-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (379 mg; 0,673 mmol) en THF anhidro (6 ml), se trató por goteo con una solución de butyllitio en hexanos 1,6N (1,05 ml; 1,680 mmol). La mezcla resultante adicionalmente se agitó a -78°C, bajo nitrógeno durante 15 minutos. Después se agregó agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con éter (30 ml), la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. La purificación por FC (DCM/MeOH = 25/1) dio el producto bruto éster terc-butilico del ácido 3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (229 mg; 78%). LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$ = 438,43 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

A una solución de N-clorosuccinimida (87,3 mg; 0,628 mmol) en cloroformo (1 ml), se agregó una solución de éster terc-butilico del ácido 3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (229 mg; 0,523 mmol) en cloroformo (2 ml) y la solución resultante se calentó a 70°C por 5 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio el producto bruto éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (97 mg; 39%). LC-MS: t_R = 1,04 min.; $[M+H]^+$ = 472,51 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 3-cloro-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

A una solución de éster terc-butilico del ácido 1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,000 g; 1,918 mmol) en cloroformo (30 ml), se agregó N-clorosuccinimida (307 mg; 2,298 mmol; 1,2 eq.) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (70°C) durante 2 horas 30 minutos. Después se agregó N-clorosuccinimida adicional (120 mg; 0,898 mmol; 0,46 eq.) y la mezcla resultante se sometió a reflujo adicionalmente durante 2 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con salmuera (80 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. La purificación por FC (heptano/EA = 1/1) proporcionó el producto esperado éster terc-butilico del ácido 3-cloro-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (475 mg; 45%). LC-MS: t_R = 1,13 min.; $[M+H]^+$ = 556,24 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

De conformidad con el procedimiento general (GP12), la cloración de éster terc-butilico del ácido 3-cloro-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (522 mg; 0,939 mmol) y purificación por FC (heptano/EA = 1/1) dio el producto esperado éster terc-butilico del ácido 1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (185,7 mg; 43%). LC-MS: t_R = 1,13 min.; $[M+H]^+$ = 464,22 g/mol.

D.2 Alcoxilación**Éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico**

Una solución de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,500 g; 2,944 mmol) en MeOH anhidro (30 ml), se trató sucesivamente con yoduro de cobre(I) (56 mg; 0,294 mmol), 1,10-fenantrolina (116,7 mg; 0,589 mmol) y carbonato de cesio (1,535 g; 4,711 mmol). La suspensión marrón resultante se selló y colocó en el horno de microondas (150 W; 150°C; 13 bares; 1 hora 30 minutos). La suspensión marrón resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por FC (EA/heptano: 2/3 hasta 3/2). El producto esperado éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se obtuvo en forma de un aceite amarillo (260,6 mg; 21%). LC-MS: t_R = 0,91 min.; $[M+H]^+$ = 414,35 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 3-isopropil-1-metoxi-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

Una solución de éster terc-butilico del ácido 1-yodo-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (150 mg; 0,266 mmol) en MeOH anhidro (3 ml), se trató sucesivamente con yoduro de cobre(I) (5 mg; 0,026 mmol), 1,10-fenantrolina (10,5 mg; 0,053 mmol) y carbonato de cesio (138,8 mg; 0,426 mmol). La suspensión marrón resultante se selló y colocó en el horno de microondas (35 W; 100°C; 6 bares; 1 hora). Esto con ayuda de microondas metoxilación se repitió dos veces adicionales con la misma cantidad del material de partida. La suspensión marrón mezclada resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa. El producto esperado éster terc-butilico del ácido 3-isopropil-1-metoxi-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico se obtuvo en forma de un aceite amarillo (107,5 mg; 29%). LC-MS: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$ = 468,55 g/mol.

D.3 Derivación a través de reacciones de acoplamiento cruzado Stille**Éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico**

Una solución homogénea ligeramente amarilla de éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (619,7 mg; 1,128 mmol) en DMF anhidro (6 ml), se trató sucesivamente a temperatura ambiente con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (33 mg; 0,036 mmol), trifenilfosfina (37 mg; 0,141 mmol) y finalmente con tributil(vinil)estaño (0,66 ml; 2,256 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C, bajo nitrógeno, por 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó EA (75 ml) y la solución resultante se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica amarilla resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un aceite anaranjado (1,230 g). La purificación por FC (DCM/MeOH = 40/1) dio el producto bruto éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (384 mg; 76%). LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$ = 450,22 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-

carboxílico

Una solución homogénea ligeramente amarilla de éster terc-butilico del ácido 1-yodo-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,500 g; 2,802 mmol) en DMF anhidro (15 ml), se trató sucesivamente a temperatura ambiente con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (82 mg; 0,090 mmol), trifenilfosfina (91 mg; 0,350 mmol) y finalmente con tributil(vinil)estaño (1,63 ml; 5,604 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C, bajo nitrógeno, por 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó EA (200 ml) y la solución resultante se lavó con agua (2 x 125 ml). La fase orgánica amarilla resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un aceite anaranjado. La purificación por FC (DCM/MeOH = 40/1) dio el producto bruto éster terc-butilico del ácido 3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo (0,936 g; 77%). LC-MS: t_R = 0,88 min.; [M+H]⁺ = 436,48 g/mol.

D.4 Trifluorometilación**Éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-trifluorometil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico**

Una solución homogénea ligeramente amarilla de éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (500 mg; 0,910 mmol) en DMF anhidro (25 ml), se trató sucesivamente a temperatura ambiente con yoduro de cobre(I) (866,6 mg; 4,551 mmol), hexametilfosforamida (1,58 ml; 9,101 mmol) y finalmente con metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil) acetato (0,75 ml; 5,916 mmol). La mezcla heterogénea beige resultante se calentó a 80°C, bajo nitrógeno por 6 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se agregaron agua (100 ml) y éter (150 ml). La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (3 x 75 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un aceite amarillo (438 mg). La purificación por FC (DCM/MeOH = 40/1) dio el producto bruto éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-trifluorometil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (253,6 mg; 57%). LC-MS: t_R = 1,09 min.; [M+H]⁺ = 492,46 g/mol.

D.5 Formilación**Éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-formil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico**

Una solución enfriada (-30°C) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,000 g; 1,820 mmol) en THF anhidro (10 ml), se trató por goteo con bromuro de etilmagnesio en THF 1 M (4,0 ml; 4,0 mmol) y la suspensión resultante después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después del enfriamiento a -35°C, se agregó por goteo una mezcla de DMF anhidro (2,0 ml; 25,831 mmol) y anhidro THF (2 ml), y la mezcla resultante después se dejó calentar a temperatura ambiente (durante 30 minutos) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. Agua (2 ml) y EA se agregaron sucesivamente agua y esta mezcla se lavó con NH₄Cl saturado acuoso. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida (aceite amarillo; 950 mg). La purificación por FC (EA/heptano = 1/9 hasta 1/1) dio el producto bruto éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-formil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite incoloro (640 mg; 78%). LC-MS: t_R = 1,01 min.; [M+H]⁺ = 452,12 g/mol.

D.6 Introducción de sustituyente ciano**Éster terc-butilico del ácido 1-ciano-3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico**

A una solución de éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-formil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (6,000 g; 13,289 mmol) en piridina (100 ml), se agregó clorhidrato de hidroxilamina (1,015 g; 14,618 mmol). La mezcla resultante primero se agitó a temperatura ambiente (4 horas) y después se calentó a 60°C durante 1 hora antes de agregar anhídrido acético (1,9 ml; 20,099 mmol; 1,5 eq.) a esta temperatura. Después del calentamiento adicional a 60°C (30 minutos), la mezcla de reacción después se calentó a 80°C por 16 horas. Se realizó una segunda adición de acético anhídrido (0,3 ml; 3,173 mmol) a 60°C, y la mezcla resultante adicionalmente se agitó a 80°C por 10 horas. La solución amarilla resultante después se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de agua se agregó. Las extracciones con DCM, lavado con acuoso HCl 2N, secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración a sequedad bajo presión reducida proporcionó el producto bruto (aceite amarillo; 7,50 g). La purificación por FC (EA/heptano = 4/1) dio el producto puro esperado éster terc-butilico del ácido 1-ciano-3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un aceite amarillo (5,000 g; 84%). LC-MS: t_R = 1,09 min.; [M+H]⁺ = 449,40 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-ciano-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

Una solución enfriada (-78°C) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,040 g; 1,833 mmol) en THF anhidro (50 ml), se trató por goteo con n-BuLi en hexanos 1,6M (1,6 ml; 2,560 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente a -78°C, bajo nitrógeno por 3 minutos y después se agregó por goteo una solución de cianuro para-toluensulfonilo (0,576 g; 3,025 mmol) en THF anhidro (5 ml). Se continuó la agitación a -78°C durante 20 minutos antes de agregar NH₄Cl saturado acuoso (2 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agregaron agua (50 ml) seguido por éter (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. La purificación por FC (DCM/MeOH, 25/1) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-ciano-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (0,233 g; 27%). LC-MS: t_R = 1,12 min.; [M+H]⁺ = 467,23 g/mol.

Éster terc-butilico del ácido 1-ciano-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

Una solución enfriada (-78°C) de éster terc-butilico del ácido 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-yodo-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,666 g; 1,204 mmol) en THF anhidro (20 ml), se trató por goteo con n-BuLi en hexanos 1,6M (0,76 ml; 1,204 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente a -78°C, bajo nitrógeno durante 15 minutos y después se agregó por goteo una solución de cianuro de para-toluensulfonilo (0,379 g; 1,987 mmol) en THF anhidro (5 ml). La agitación continuó a -78°C durante 20 minutos antes de agregar NH₄Cl saturado acuoso (2 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agregaron agua (50 ml) seguido por éter (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. Purificación por FC (DCM/MeOH, 50/1) proporcionó éster terc-butilico del ácido 1-ciano-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (0,271 g; 50%). LC-MS: t_R = 0,96 min.; [M+H]⁺ = 453,31 g/mol.

D.7 Introducción de sustituyente de hidroximetilo

Éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-hidroximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

A una solución incolora enfriada (-78°C) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-formil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (19,9 mg; 0,044 mmol) en tolueno anhidro (2 ml), se agregó por goteo DIBAL en THF 1 M (88 µl; 2 eq.). La solución homogénea amarilla resultante se agitó adicionalmente a -78°C durante 10 minutos, y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla bruta resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el producto puro éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-hidroximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (16 mg; 0,035 mmol; 80%). LC-MS: t_R = 0,91 min.; [M+H]⁺ = 454,27 g/mol.

D.8 Introducción de sustituyente amida

Éster 7-terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-1,7-dicarboxílico

A una solución enfriada (-30°C) de éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (500 mg; 0,910 mmol) en THF anhidro (10 ml), se agregó por goteo bromuro de etilmagnesio en THF 1 M (2,0 ml; 2 mmol). La suspensión incolora resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se enfrió nuevamente -35°C antes de inyección continua de dióxido de carbono durante 2 horas. Después se agregaron agua y EA, y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó adicionalmente con NH₄Cl saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida para dar el producto esperado éster 7-terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-1,7-dicarboxílico como una espuma incolora (350 mg; 0,748 mmol; 82%).

Éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-metilcarbamoil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

A una solución de éster 7-terc-butilico del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-1,7-dicarboxílico (47 mg; 0,100 mmol) en DMF anhidro (1 ml), se agregó sucesivamente TBTU (35 mg; 0,110 mmol), DIPEA (51 µl; 0,300 mmol) y finalmente metilamina en THF 2M (0,15 ml; 0,300 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente, bajo nitrógeno por 16 horas, y después se purificó por HPLC preparativa para dar el producto puro éster terc-butilico del ácido 3-etil-1-metilcarbamoil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (27,8 mg; 0,057 mmol; 58%).

D.9 Ciclopropanación

1-ciclopropil-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

A una solución enfriada con hielo de dietilzinc en hexano 1 M (37,0 ml; 37,000 mmol) en DCM anhidro (40 ml), se agregó por goteo una solución de TFA (2,82 ml; 36,924 mmol) en DCM anhidro (20 ml). Después de 30 minutos, una solución de yoduro de metileno (2,97 ml; 36,924 mmol) en DCM anhidro (20 ml), se agregó por goteo a la mezcla de reacción, y la agitación a 0°C se continuo durante 10 minutos. Después se agregó por goteo una solución de éster terc-butílico del ácido 3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,536 g; 1,231 mmol) en DCM anhidro (5 ml) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 0°C durante 1 hora, y finalmente a temperatura ambiente durante 0 horas. La mezcla de reacción después se trató por goteo con TEA (7 ml) y con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a sequedad bajo presión reducida. La purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso, 200/10/1) proporcionó el compuesto diana 1-ciclopropil-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un sólido amarillo (0,186 g; 34%). LC-MS: t_R = 0,68 min.; [M+H]⁺ = 350,42 g/mol.

E. Desprotección Boc de 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazinas

1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina [procedimiento general para Boc-desprotección (GP13)]

A una solución enfriada con hielo de éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (226 mg; 0,494 mmol) en DCM (5 ml), se agregó HCl 4N en dioxano (2,5 ml; 10 mmol; 20 eq.). La suspensión resultante se agitó adicionalmente a 0°C durante 10 minutos, y a temperatura ambiente durante 2 horas. Los compuestos volátiles se retiraron bajo vacío y la sal de clorhidrato amarillo pálido resultante (240 mg) se purificó por HPLC preparativa en condiciones básicas conduciendo al producto puro 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (89,6 mg; 51 %). LC-MS: t_R = 0,77 min.; [M+H]⁺ = 358,36 g/mol.

3-etil-1-trifluorometil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 3 horas 15 minutos) de éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-trifluorometil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (250 mg; 0,509 mmol) después la purificación HPLC dio el producto esperado 3-etil-1-trifluorometil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un sólido ligeramente beige (138,6 mg; 70%). LC-MS: t_R = 0,80 min.; [M+H]⁺ = 392,39 g/mol.

8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 1 hora 30 minutos; temperatura ambiente, 2 horas 30 minutos) de éster terc-butílico del ácido 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (260,6 mg; 0,630 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/1/1) el producto esperado 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un sólido amarillo pálido (189,2 mg; 96%). LC-MS: t_R = 0,68 min.; [M+H]⁺ = 314,27 g/mol.

3-isopropil-1-metoxi-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 4 horas) de éster terc-butílico del ácido 3-isopropil-1-metoxi-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (107,5 mg; 0,230 mmol) dio después de la purificación HPLC, el producto esperado 3-isopropil-1-metoxi-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un sólido amarillo pálido (45,6 mg; 54%). LC-MS: t_R = 0,73 min.; [M+H]⁺ = 368,26 g/mol.

1-cloro-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 4 horas) de éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (97,1 mg; 0,206 mmol) dio después de la purificación HPLC, el producto esperado 1-cloro-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo pálido (39,6 mg; 0,106 mmol; 52%). LC-MS: t_R = 0,79 min.; [M+H]⁺ = 372,20 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 2 horas) de éster terc-butílico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (143 mg; 0,335 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (44 mg; 0,135 mmol; 40%). LC-MS: t_R = 0,72 min.; [M+H]⁺ = 326,24 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (136,8 mg; 0,310 mmol) dio después De la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro- imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (45,9 mg; 0,135 mmol; 44%). LC-MS: t_R = 0,76 min.; $[M+H]^+$ = 340,27 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 4 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (179,7 mg; 0,364 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un sólido amarillo pálido (70 mg; 0,177 mmol; 49%). LC-MS: t_R = 0,77 min.; $[M+H]^+$ = 394,27 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (153,6 mg; 0,322 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (77,8 mg; 0,207 mmol; 64%). LC-MS: t_R = 0,78 min.; $[M+H]^+$ = 376,29 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (191,4 mg; 0,453 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (68,2 mg; 0,211 mmol; 47%). LC-MS: t_R = 0,75 min.; $[M+H]^+$ = 322,25 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (225 mg; 0,538 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (88 mg; 0,276 mmol; 51 %). LC-MS: t_R = 0,76 min.; $[M+H]^+$ = 318,29 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (135,3 mg; 0,284 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un sólido incoloro (71,1 mg; 0,189 mmol; 67%). LC- MS: t_R = 0,78 min.; $[M+H]^+$ = 376,20 g/mol.

1-cloro-8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (213,9 mg; 0,486 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro- imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un sólido incoloro (90,1 mg; 0,265 mmol; 55%). LC-MS: t_R = 0,75 min.; $[M+H]^+$ = 340,21 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 4 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (259 mg; 0,641 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo pálido (61 mg; 0,200 mmol; 31%). LC-MS: t_R = 0,74 min.; $[M+H]^+$ = 304,38 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 4 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico

(191 mg; 0,448 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo pálido (68,3 mg; 0,209 mmol; 47%). LC-MS: t_R = 0,74 min.; $[M+H]^+$ = 326,38 g/mol.

1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- 5 De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 4 horas) de éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (52 mg; 0,117 mmol) dio después de la purificación HPLC el producto esperado 1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo pálido (15,4 mg; 0,044 mmol; 38%). LC-MS: t_R = 0,75 min.; $[M+H]^+$ = 344,40 g/mol.

10 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección de éster terc-butílico del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico dio el producto esperado 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (15 mg; 0,042 mmol). LC-MS: t_R = 0,66 min.; $[M+H]^+$ = 350,32 g/mol.

15 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección de éster terc-butílico del ácido 1-ciano-3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (5,000 g; 11,148 mmol) dio el producto esperado 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo (3,300 g; 9,472 mmol; 85%). LC-MS: t_R = 0,75 min.; $[M+H]^+$ = 349,2 g/mol.

20 1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (temperatura ambiente; 4 horas) de éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (350 mg; 0,739 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH_4OH acuoso = 200/10/1) el producto esperado 1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite anaranjado (190 mg; 0,508 mmol; 69%). LC-MS: t_R = 0,76 min.; $[M+H]^+$ = 374,34 g/mol.

{3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il}-MeOH

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección de éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-hidroximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (16 mg; 0,035 mmol) dio el producto esperado {3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il}-MeOH en forma de un aceite amarillo (12 mg; 0,033 mmol; 96%). LC-MS: t_R = 0,61 min.; $[M+H]^+$ = 354,32 g/mol.

Metilamida del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección de éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-metilcarbamoil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (27,8 mg; 0,057 mmol) dio el producto esperado metilamida del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo (22 mg; 0,057 mmol). LC-MS: t_R = 0,74 min.; $[M+H]^+$ = 381,3 g/mol.

1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección de éster terc-butílico del ácido 1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (185,7 mg; 0,400 mmol) y purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH_4OH acuoso = 150/10/1) dio el producto esperado 1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (121 mg; 0,332 mmol; 83%). LC-MS: t_R = 0,79 min.; $[M+H]^+$ = 364,11 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 1 hora 30 minutos) de éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,283 g; 2,891 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH_4OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,939 g; 94%). LC-MS: t_R = 0,79 min.; $[M+H]^+$ = 344,03 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 1 hora 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (6,980 g; 15,112 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (5,450 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,79 min.; [M+H]⁺ = 361,99 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 1 hora 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,730 g; 1,601 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,569 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,77 min.; [M+H]⁺ = 355,94 g/mol.

1-cloro-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 1 hora 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,724 g; 1,574 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,567 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,81 min.; [M+H]⁺ = 359,96 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,684 g; 1,390 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,508 g; 93%). LC-MS: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 391,90 g/mol.

1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 5 minutos; temperatura ambiente, 3 horas 15 minutos) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,700 g; 1,417 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 250/10/1) el producto esperado 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,528 g; 95%). LC-MS: t_R = 0,82 min.; [M+H]⁺ = 393,93 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 5 minutos; temperatura ambiente, 3 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,288 g; 0,608 mmol) dio el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,225 g; 99%). LC-MS: t_R = 0,82 min.; [M+H]⁺ = 374,05 g/mol.

4-[2-(1-cloro-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-etil]-benzonitrilo

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 1 hora 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,506 g; 1,219 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 4-[2-(1-cloro-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-etil]-benzonitrilo en forma de un aceite amarillo (0,383 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,73 min.; [M+H]⁺ = 315,08 g/mol.

3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-ciano-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,186 g; 0,399 mmol) dio después purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo en forma de un aceite amarillo (0,141 g; 98%).

8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-ciano-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-

a]pirazin-7-carboxílico (0,271 g; 0,599 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (0,195 g; 92%). LC-MS: t_R = 0,81 min.; $[M+H]^+$ = 353,35 g/mol.

1-cloro-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- 5 De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,550 g; 3,284 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (1,220 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,84 min.; $[M+H]^+$ = 372,00 g/mol.

1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,130 g; 2,306 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,899 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,85 min.; $[M+H]^+$ = 390,01 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,373 g; 0,840 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo pálido (0,277 g; 96%). LC-MS: t_R = 0,83 min.; $[M+H]^+$ = 344,41 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,790 g; 4,087 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (1,380 g; 100%). LC-MS: t_R = 0,75 min.; $[M+H]^+$ = 338,06 g/mol.

1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (1,601 g; 3,51 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 250/10/1) el producto esperado 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (1,240 g; 99%). LC-MS: t_R = 0,80 min.; $[M+H]^+$ = 356,06 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 8 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,245 g; 0,513 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 600/10/1) el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,117 g; 60%). LC-MS: t_R = 0,76 min.; $[M+H]^+$ = 378,32 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas 30 minutos) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-3-etil-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,381 g; 0,828 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 500/10/1) el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,257 g; 86%). LC-MS: t_R = 0,75 min.; $[M+H]^+$ = 360,17 g/mol.

1-cloro-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

- De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas) de éster terc-butilico del ácido 1-cloro-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,328 g; 0,781 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH₄OH acuoso = 150/10/1) el producto esperado 1-cloro-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un sólido

amarillo pálido (0,240 g; 96%). LC-MS: t_R = 0,73 min.; $[M+H]^+$ = 320,18 g/mol.

1-cloro-3-etil-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

De conformidad con el procedimiento general (GP13), la Boc-desprotección (0°C, 10 minutos; temperatura ambiente, 2 horas 30 minutos) de éster terc-butílico del ácido 1-cloro-3-etil-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico (0,403 g; 0,876 mmol) dio después de la purificación por FC (DCM/MeOH/25% NH_4OH acuoso = 600/10/1) el producto esperado 1-cloro-3-etil-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina en forma de un aceite amarillo (0,182 g; 58%). LC-MS: t_R = 0,74 min.; $[M+H]^+$ = 360,33 g/mol.

F Síntesis de electrófilos Z-CHPh-C(O)NHR⁴

F.1 Síntesis del éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico

10 (S)-2-hidroxi-N-metil-2-fenil-acetamida

Se disolvió (S)-(+)-mandelato de metilo (17,000 g; 102,304 mmol) en una solución de metilamina en MeOH 2,0 M (230 ml; 460 mmol) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregó otra porción de metilamina en MeOH (10 ml; 20 mmol). Se agregó una tercera porción de metilamina en MeOH (10 ml; 20 mmol) un día posterior. Después de 24 horas adicionales, la mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida para dar la amida deseada (S)-2-hidroxi-N-metil-2-fenil-acetamida como cristales amarillo pálido los cuales se usaron sin purificación adicional. LC-MS: t_R = 0,52 min.; $[M+H]^+$ = 166 g/mol.

Éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico

Se agregaron sucesivamente DIPEA (2,74 ml; 16,005 mmol) y DMAP (145 mg; 1,186 mmol) a temperatura ambiente a una solución de (S)-2-hidroxi-N-metil-2-fenil-acetamida (2,400 g; 14,528 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se trató porciones con cloruro p-toluensulfonilo (2,770 g; 14,529 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se disolvió en EA. La solución orgánica después se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una vez con salmuera. Los solventes se removieron *in vacuo* y el residuo se recrystalizó a partir de EA/terc-butilmetiléter para dar el derivado tosilato esperado éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico como cristales incoloros. LC-MS: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$ = 320 g/mol.

25 G Síntesis de compuestos de formula (I)

N-alquilación de derivados 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con tosilatos [procedimiento general para N-alquilación con electrófilos (GP14)]

A una solución del derivado 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina respectivo (1 mmol) en 2-butanona (6 ml), se agregó sucesivamente N-etildisopropilamina (2 mmol), y el tosilato respectivo (1,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a la temperatura indicada por el tiempo de reacción dado.

Ejemplo 1:

(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

Preparada por reacción (80°C; 48 horas) de 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (89,6 mg; 0,250 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (87,9 mg; 0,275 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa. Sólido amarillo. LC-MS: t_R = 0,91 min.; $[M+H]^+$ = 505,40 g/mol.

Ejemplo 2:

40 (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (80°C; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (70 mg; 0,178 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (62,4 mg; 0,196 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa. Amarillo sólido pálido. LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$ = 541,35 g/mol.

45 Ejemplo 3:

(R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(2-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (90,1 mg; 0,265 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (93 mg; 0,291 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa. Sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[M+H]^+$ = 487,54 g/mol.

5 Ejemplo 4:

(R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida y (R)-2'-{1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

10 Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (45,9 mg; 0,135 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (47,4 mg; 0,148 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa.

(R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[M+H]^+$ = 487,54 g/mol.

15 (R)-2'-{1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$ = 487,55 g/mol.

Ejemplo 5:

(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida y (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

20 Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (71,1 mg; 0,189 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (66,4 mg; 0,207 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa.

(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$ = 523,52 g/mol.

25 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$ = 523,52 g/mol.

Ejemplo 6:

(R)-2'-{1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

30 Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (88 mg; 0,276 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (97 mg; 0,303 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. Sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,89 minutos y t_R = 0,91 min.; $[M+H]^+$ = 465,59 g/mol.

Ejemplo 7:

35 **(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida y (R)-2'-{1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (68,2 mg; 0,212 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (74,4 mg; 0,232 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa.

40 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[M+H]^+$ = 469,53 g/mol.

Mezcla de 2 diastereoisómeros (R)-2'-{1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,88 minutos y t_R = 0,90 min.; $[M+H]^+$ = 469,53 g/mol.

Ejemplo 8:

45 **(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida y (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida**

a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-3-etil-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (77,8 mg; 0,207 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (72,7 mg; 0,227 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa.

- 5 (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$ = 523,52 g/mol.

(R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$ = 523,52 g/mol.

Ejemplo 9:

- 10 **(R)-2'-[1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (44 mg; 0,135 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (47,4 mg; 0,148 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,87 minutos y t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$ = 473,54 g/mol.

- 15 **Ejemplo 10:**

(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida y (R)-2'-[1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 20 Preparada por reacción (80°C; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (68 mg; 0,209 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (73,3 mg; 0,230 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa.

(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,88 min.; $[M+H]^+$ = 473,53 g/mol.

- 25 (R)-2'-[1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[M+H]^+$ = 473,54 g/mol.

Ejemplo 11:

(R)-2'-[1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 30 Preparada por reacción (80°C; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (61 mg; 0,201 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (70,5 mg; 0,221 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros: sólido ligeramente beige. LC-MS: t_R = 0,88 minutos y t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$ = 451,60 g/mol.

Ejemplo 12:

(R)-2'-[1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 35 Preparada por reacción (80°C; 3 días) de 1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (15 mg; 0,044 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (15,3 mg; 0,048 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros: sólido ligeramente beige. LC-MS: t_R = 0,88 minutos y t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$ = 491,16 g/mol.

- 40 **Ejemplo 13:**

(R)-2'-[1-cloro-3-isopropil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida y (R)-2'-[1-cloro-3-isopropil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 45 Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-3-isopropil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (39,6 mg; 0,106 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (37,4 mg; 0,117 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa.

(R)-2'-[1-cloro-3-isopropil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 519,55$ g/mol.

(R)-2'-[1-cloro-3-isopropil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido incoloro. LC-MS: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 519,55$ g/mol.

5 Ejemplo 14:

(R)-2'-[3-isopropil-1-metoxi-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (70^0C ; 3 días) de 3-isopropil-1-metoxi-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (45,6 mg; 0,124 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (43,6 mg; 0,136 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa. Sólido incoloro. LC- MS: $t_R = 0,87$ min.; $[M+H]^+ = 515,58$ g/mol.

Ejemplo 15:

(R)-2'-[3-etil-1-trifluorometil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida y (R)-2'-[3-etil-1-trifluorometil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (70^0C ; 4 días) de 3-etil-1-trifluorometil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (121,6 mg; 0,311 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (109,2 mg; 0,342 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa.

(R)-2'-[3-etil-1-trifluorometil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: $t_R = 1,00$ min.; $[M+H]^+ = 539,44$ g/mol.

(R)-2'-[3-etil-1-trifluorometil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: $t_R = 1,02$ min.; $[M+H]^+ = 539,47$ g/mol.

Ejemplo 16:

(R)-2'-[1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (70^0C ; 4 días) de 1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (190 mg; 0,508 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (178,5 mg; 0,559 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros: sólido ligeramente beige. LC-MS: $t_R = 0,98$ minutos, $[M+H]^+ = 521,31$ g/mol. y $t_R = 1,00$ minutos, $[M+H]^+ = 521,29$ g/mol.

30 Ejemplo 17:

(R)-2'-[1,3-dimetil-8-(2-p-tolil-etil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (80^0C ; 16 horas) de 1,3-dimetil-8-(2-p-tolil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico éster. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC- MS: $t_R = 0,83$ minutos, $[M+H]^+ = 417$ g/mol.

35 Ejemplo 18:

(R)-2'-[1,3-dimetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (80^0C ; 16 horas) de 1,3-dimetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC-MS: $t_R = 0,85$ minutos, $[M+H]^+ = 471$ g/mol.

Ejemplo 19:

(R)-2'-[8-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (80^0C ; 16 horas) de 8-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC-MS: $t_R = 0,84$ minutos, $[M+H]^+ = 437$ g/mol.

Ejemplo 20:**(R)-2'-[8-[2-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 16 horas) de 8-[2-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC-MS: t_R = 0,85 minutos, $[M+H]^+$ = 431 g/mol.

Ejemplo 21:**(R)-2'-[8-[2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 16 horas) de 8-[2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC-MS: t_R = 0,85 minutos, $[M+H]^+$ = 431 g/mol.

Ejemplo 22:**(R)-2'-[8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 16 horas) de 8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó el estereoisómero puro. LC-MS: t_R = 0,82 minutos, $[M+H]^+$ = 439 g/mol.

Ejemplo 23:**(R)-2'-[8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 16 horas) de 8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC-MS: t_R = 0,86 minutos, $[M+H]^+$ = 471 g/mol.

Ejemplo 24:**(R)-2'-[8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 16 horas) de 8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC-MS: t_R = 0,81 minutos, $[M+H]^+$ = 451 g/mol.

Ejemplo 25:**(R)-2'-[8-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 16 horas) de 8-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC-MS: t_R = 0,81 minutos, $[M+H]^+$ = 463 g/mol.

Ejemplo 26:**(R)-2'-[3-etil-1-metil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 16 horas) de 3-etil-1-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa. LC-MS: t_R = 0,85 minutos, $[M+H]^+$ = 485 g/mol.

Ejemplo 27:**(R)-2'-[8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida y (R)-2'-[8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 4 días) de 8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (189,2 mg; 0,604 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (212 mg; 0,664

mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa.

(R)-2'-{(S)-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: solido incoloro. LC-MS: t_R = 0,85 min.; $[M+H]^+$ = 461,33 g/mol.

5 (R)-2'-{(R)-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: solido incoloro. LC-MS: t_R = 0,86 min.; $[M+H]^+$ = 461,35 g/mol.

Ejemplo 28:

(R)-2'-{3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

10 Preparada por reacción de 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metil ácido toluen-4-sulfónico y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa. LC-MS: t_R = 0,88 minutos, $[M+H]^+$ = 497,47 g/mol.

Ejemplo 29:

(R)-2'-{3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

15 Preparada por Boc-desprotección de éster terc-butílico del ácido 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxílico y subsiguiente reacción de 3-etil-1-yodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC- MS: t_R = 0,87 minutos, $[M+H]^+$ = 597 g/mol.

Ejemplo 30:

20 **(R)-2'-{1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida y (R)-2'-{1-ciano-3-etil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida**

25 Preparada por reacción (80°C; 16 horas) de 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo (2,000 g; 5,741 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (1,833 g; 5,741 mmol) y subsiguiente separación de diastereoisómeros por HPLC preparativa.

(R)-2'-{1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: solido incoloro. LC-MS: t_R = 0,99 min.; $[M+H]^+$ = 496,43 g/mol.

(R)-2'-{1-ciano-3-etil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: solido incoloro. LC-MS: t_R = 1,01 min.; $[M+H]^+$ = 496,49 g/mol.

30 Ejemplo 31:

(R)-2'-{3-etil-1-hidroximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

35 Preparada por reacción de {3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il}-metanol con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC-MS: t_R = 0,84 minutos, $[M+H]^+$ = 501,52 g/mol.

Ejemplo 32:

Metilamida del ácido 3-etil-7-(metilcarbamoil-fenil-metil)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico

40 Preparada por reacción de metilamida del ácido 3-etil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico (22 mg; 0,057 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros. LC-MS: t_R = 0,86 minutos, $[M+H]^+$ = 528,45 g/mol.

Ejemplo 33:

45 **(R)-2'-{1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 4 días) de 1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (122 mg; 0,335 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (117 mg; 0,368 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de 2 diastereoisómeros.

- 5 (R)-2'-[1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido amarillo. LC-MS: t_R = 1,04 minutos y t_R = 1,06 min.; $[M+H]^+$ = 511,19 g/mol.

Ejemplo 34:

(R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 10 Preparada por reacción (80°C; 4 días) de 1-cloro-3-etil-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (939 mg; 2,731 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por FC (DCM/MeOH, 25/1) proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido amarillo. LC-MS: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$ = 491,05 g/mol.

Ejemplo 35:

- 15 **(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 2 días) de 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (5,450 g; 15,065 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico (5,292 g; 16,571 mmol). Purificación por FC (DCM/MeOH, 50/1) proporcionó el compuesto diana.

- 20 (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido beige. LC-MS: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$ = 508,96 g/mol.

Ejemplo 36:

(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 25 Preparada por reacción (80°C; 4 días) de 1-cloro-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (0,569 g; 1,599 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por FC (DCM/MeOH, 25/1) proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido amarillo. LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$ = 503,00 g/mol.

- 30 **Ejemplo 37:**

(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 35 Preparada por reacción (80°C; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (0,567 g; 1,574 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por FC (DCM/MeOH, 25/1) proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido amarillo. LC-MS: t_R = 0,96 min.; $[M+H]^+$ = 506,97 g/mol.

Ejemplo 38:

- 40 **(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (0,508 g; 1,295 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por FC (DCM/MeOH, 50/1) proporcionó el compuesto diana.

- 45 (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: t_R = 0,98 min.; $[M+H]^+$ = 538,96 g/mol.

Ejemplo 39:**(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

- 5 Preparada por reacción (75°C; 91 hora 30 minutos) de 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (0,518 g; 1,315 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,462 g; 1,447 mmol). Purificación por FC (DCM/MeOH, 50/1) proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: t_R = 0,98 min.; $[M+H]^+$ = 540,91 g/mol.

Ejemplo 40:

- 10 **(R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (75°C; 70 horas 30 minutos) de 1-cloro-3-etil-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (0,215 g; 0,575 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,202 g; 0,633 mmol). Purificación por FC (DCM/MeOH, 50/1) proporcionó el compuesto diana.

- 15 (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: t_R = 0,96 min.; $[M+H]^+$ = 520,94 g/mol.

Ejemplo 41:**(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

- 20 Preparada por reacción (80°C; 4 días) de 4-[2-(1-cloro-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il)-etil]-benzonitrilo (0,383 g; 1,217 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por FC (DCM/MeOH, 50/1) proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: t_R = 0,84 min.; $[M+H]^+$ = 462,16 g/mol.

Ejemplo 42:

- 25 **(R)-2'-[1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 6 días) de 3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo (0,141 g; 0,387 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,135 g; 0,426 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto diana.

- 30 (R)-2'-[1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido beige. LC-MS: t_R = 1,04 min.; $[M+H]^+$ = 514,19 g/mol.

Ejemplo 43:**(R)-2'-[1-ciano-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

- 35 Preparada por reacción (80°C; 6 días) de 8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carbonitrilo (0,195 g; 0,553 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,194 g; 0,609 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-[1-ciano-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido amarillo. LC-MS: t_R = 0,85 min.; $[M+H]^+$ = 500,39 g/mol.

- 40 **Ejemplo 44:**

(R)-2'-[1-cloro-3-propil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 45 Preparada por reacción (70°C; 3 días) de 1-cloro-3-propil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (1,220 g; 3,281 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por FC (DCM/MeOH, 50/1) proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-{1-cloro-3-propil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido amarillo. LC-MS: $t_R = 0,98$ min.; $[M+H]^+ = 518,91$ g/mol.

Ejemplo 45:

5 (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (70°C ; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (0,899 g; 2,306 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por FC (DCM/MeOH, 50/1) proporcionó el compuesto diana.

10 (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido amarillo. LC-MS: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+ = 536,93$ g/mol.

Ejemplo 46:

15 (R)-2'-{1-ciclopropil-3-metil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (70°C ; 4 días) de 1-cyclopropil-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (0,186 g; 0,532 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,187 g; 0,586 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-{1-ciclopropil-3-metil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 497,45$ g/mol.

Ejemplo 47:

20 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (80°C ; 4 días) de 1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (0,277 g; 0,806 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,283 g; 0,886 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó la mezcla de epímeros.

25 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: amarillo sólido pálido. LC-MS: $t_R = 0,87$ minutos, y $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+ = 491,27$ g/mol.

Ejemplo 48:

30 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (80°C ; 3 días) de 1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (1,380 g; 4,085 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por FC (DCM/MeOH, 25/1) proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido amarillo. LC-MS: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 485,02$ g/mol.

35 Ejemplo 49:

(R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (80°C ; 3 días) de 1-cloro-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina (1,240 g; 3,485 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico. Purificación por FC (DCM/MeOH, 100/1) proporcionó el compuesto diana.

40 (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido amarillo. LC-MS: $t_R = 0,91$ min.; $[M+H]^+ = 502,94$ g/mol.

Ejemplo 50:

45 (R)-2'-{1-cloro-3-etil(R)-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida

Preparada por reacción (70°C; 4 días) de 1-cloro-3-etil-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (0,117 g; 0,310 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,108 g; 0,341 mmol). Purificación por FC (DCM/MeOH, 50/1) proporcionó el compuesto diana.

- 5 (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: t_R = 0,92 min.; $[M+H]^+$ = 525,22 g/mol.

Ejemplo 51:

(R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 10 Preparada por reacción (70°C; 4 días) de 1-cloro-3-etil-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (0,257 g; 0,714 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,250 g; 0,786 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: t_R = 0,90 min.; $[M+H]^+$ = 507,25 g/mol.

Ejemplo 52:

- 15 **(R)-2'-[1-cloro-(R)-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida**

Preparada por reacción (80°C; 4,5 días) de 1-cloro-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (0,240 g; 0,750 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,263 g; 0,825 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto diana.

- 20 (R)-2'-[1-cloro-(R)-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: amarillo sólido pálido. LC-MS: t_R = 0,88 min.; $[M+H]^+$ = 467,41 g/mol.

Ejemplo 53:

(R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida

- 25 Preparada por reacción (70°C; 4 días) de 1-cloro-3-etil-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (0,182 g; 0,506 mmol) con éster (S)-metilcarbamoil-fenil-metilico del ácido toluen-4-sulfónico (0,177 g; 0,556 mmol). Purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto diana.

(R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida: sólido ligeramente beige. LC-MS: t_R = 0,91 min.; $[M+H]^+$ = 507,25 g/mol.

30 II. ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo In vitro

Se determinó la actividad antagonística del receptor orexina de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) de conformidad con el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento experimental:

35 Mediciones de calcio intracelular

- Se hicieron crecer células de ovario de hámster Chino (CHO) que expresan el receptor de orexina-1 humano y el receptor orexina-2 humano, respectivamente en medio de cultivo (Ham F-12 con L-Glutamina) que contiene 300 µg/ml de G418, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y suero de ternero fetal inactivado (FCS) al 10%. Las células se sembraron a 80000 células/pocillo en placas estériles de fondo claro y negro de 96 pocillos (Costar) la cual se ha pre-recubierto con gelatina al 1% en Solución salina balanceada de Hank (HBSS). Todos los reactivos son de Gibco BRL. Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37°C en CO₂ al 5%.

- 40 Se preparó orexina A humana como agonista, como una solución madre 1 mM en MeOH:agua (1:1), se diluyó en HBSS que contiene albúmina de suero de bovino al 0,1% (BSA) y 2 mM de HEPES para uso en el ensayo a una concentración final de 10 nM.

- 45 Se prepararon los antagonistas como solución madre 10 mM en DMSO, después se diluyó en placas de 96 pocillos, primero en DMSO, después en HBSS que contiene albúmina de suero de bovino al 0,1% (BSA) y 2 mM de HEPES.

En el día del ensayo, se agregó a cada pocillo, 100 μ l de medio de carga (HBSS que contiene FCS al 1%, 2 mM de HEPES, 5 mM de probenecid (Sigma) y 3 μ M del indicador de calcio fluorescente fluo-3 AM (1 mM de solución madre en DMSO con ácido plurónico al 10%)(Molecular Probes).

5 Las placas de 96 pocillos se incubaron durante 60 minutos a 37°C en CO₂ al 5%. La solución de carga después se aspiró y las células se lavaron 3 veces con 200 μ l de HBSS que contiene 2,5 mM de probenecid, BSA al 0,1%, 2 mM de HEPES. Se dejó 10 μ l del mismo tampón en cada pocillo.

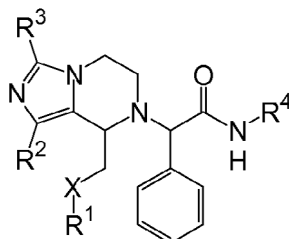
10 Dentro del Lector de Placa de Formación de Imagen Fluorescente (FLIPR, Molecular Devices), se agregaron los antagonistas a la placa en un volumen de 50 μ l, se incubó durante 20 minutos y se agregó finalmente 100 μ l del agente. Se midió la fluorescencia para cada pocillo a intervalos de 1 segundo, y la altura de cada pico de fluorescencia se comparó a la altura del pico de fluorescencia inducido por 10 nM de orexina A con tampón en lugar del antagonista. Para cada antagonista, se determinó el valor CI₅₀ (la concentración del compuesto necesaria para inhibir 50% de la respuesta agonística). Las actividades antagonísticas (valores CI₅₀) de todos los compuestos ejemplificados están por debajo de 1000 nM con respecto al receptor OX₁ y/o el OX₂. Los valores CI₅₀ de 51 compuestos ejemplificados están en el intervalo de 5-8671 nM con un promedio de 691 nM con respecto al receptor OX₁. Las actividades antagonísticas de los
15 compuestos seleccionados se exhiben en la Tabla 1.

Tabla 1. Actividades antagonísticas de compuestos con respecto a receptores OX₁ y OX₂.

Compuesto del Ejemplo (configuración absoluta)	CI ₅₀ de OX ₁ (en nM)	CI ₅₀ en OX ₂ (en nM)
10 (8R; 2'R)	72	14
11 (8S; 2'R)/(8R; 2'R)	36	11
15 (8S; 2'R)	807	15
16 (8S, 2'R)/(8R, 2'R)	2064	33
25 (8S; 2'R)/(8R;2'R)	10000	115
27 8S; 2'R)	5	4
28 (8S; 2'R)	176	29
33 (8S; 2'R)/(8R; 2'R)	279	11
36 (8S; 2'R)	17	14
43 (8S; 2'R)	538	14
46 (8S; 2'R)	762	21
53 (8R; 2'R)	412	2

REIVINDICACIONES

1. Un Compuesto de fórmula (I), en la que



Fórmula (I)

5 En la que

X representa CH₂ o O;

R¹ representa un grupo fenilo, en el cual el grupo es independientemente mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;

10 R² representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), halógeno, ciano, hidroximetilo, trifluorometilo, C(O)NR⁵R⁶ o ciclopropilo;

R³ representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi-metilo (C₁₋₄) o halógeno;

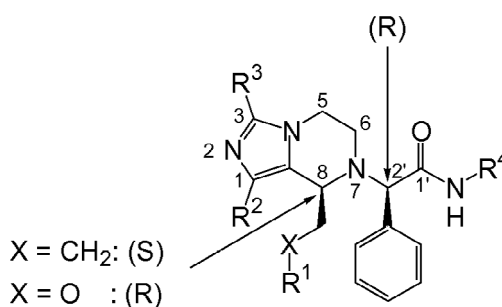
R⁴ representa alquilo (C₁₋₄);

R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y

15 R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula (II), en la que en caso de que X representa CH₂, la configuración absoluta es [(R)-2'; (S)-8]; o en caso de que X representa O, la configuración absoluta es [(R)-2'; (R)-8];



20

Fórmula (II);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en el que

25 R¹ representa un grupo fenilo, que es independientemente mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;

R² representa alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, hidroximetilo, trifluorometilo; y

R³ representa alquilo (C₁₋₄) o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuestos de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

5 R¹ representa un grupo fenilo, el cual es independientemente mono, di o tri-sustituido, en donde los sustituyentes son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en metilo, fluoro y trifluorometilo;

R² representa metoxi, cloro, ciano o trifluorometilo;

R³ representa metilo, etilo, isopropilo o cloro; y

R⁴ representa metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. Compuestos de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R² representa cloro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuestos de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R³ representa metilo o etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 7. Compuestos de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que X representa CH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado a partir del grupo que consiste en:

(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

20 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

25 (R)-2'-{1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-{1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

30 (R)-2'-{1-cloro-3-etil-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

35 (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-{1-cloro-(R)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-{1-cloro-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-{1-cloro-3-metil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

40 (R)-2'-{3-isopropil-1-metoxi-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il}-N-metil-2'-fenil-acetamida;

- (R)-2'-((S)-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1-vinil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2'-{3-etil-1-trifluorometil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-metoximetil-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(R)-8-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 10 (R)-2'-{1-cloro-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-isopropil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-isopropil-(R)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 15 (R)-2'-{3-etil-1-iodo-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{3-etil-1-metil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{8-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1,3-dimetil-8-(2-p-tolil-etil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{8-[2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 20 (R)-2'-{8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{(R)-8-[2-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-3-etil-1-metoxi-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- Metilamida del ácido 3-etil-7-(metilcarbamoil-fenil-metil)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6,7,8- tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico;
- (R)-2'-((S)-8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-1,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 25 (R)-2'-{1,3-dicloro-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 30 (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 35 (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- (R)-2'-{1-cloro-(S)-8-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;
- 40 (R)-2'-{1-ciano-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-[1-ciano-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-[1-cloro-3-propil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

5 (R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-propil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-[1-ciclopropil-3-metil-(S)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-[1-cloro-3-etil-8-[2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

10 (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(S)-8-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-[1-cloro-(S)-8-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

15 (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-(4-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

(R)-2'-[1-cloro-(R)-8-(3,4-dimetil-fenoximetil)-3-etil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida; y

20 (R)-2'-[1-cloro-3-etil-(R)-8-(3-trifluorometil-fenoximetil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-N-metil-2'-fenil-acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en forma de un medicamento.

25 10. Uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados a partir del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de síndrome relacionado con estrés, de uso y abuso de sustancia psicoactiva de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos neurológicos y psiquiátricos de trastornos alimenticios y de bebida.