

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 613**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2009 E 09751280 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2283020**

54 Título: **Imidazopirazinas e imidazotriazinas sustituidas**

30 Prioridad:

19.05.2008 US 54345 P

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

22.02.2013

73 Titular/es:

**OSI PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
1 Bioscience Park Drive
Farmingdale, NY 11735, US**

72 Inventor/es:

**CREW, ANDREW, P.;
JIN, MEIZHONG;
KADALBAJOO, MRIDULA;
KLEINBERG, ANDREW;
MULVIHILL, MARK, J. y
WANG, JING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 613 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazopirazinas e imidazotriazinas sustituidas

Campo y antecedentes

5 La presente solicitud reivindica la prioridad del documento de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 61/054345, presentado el 19 de mayo de 2008, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento mediante la presente referencia.

La presente invención se refiere a productos farmacéuticos, a inhibidores de la tirosina quinasa, a inhibidores de ACK1, a imidazopirazinas e imidazotriazinas sustituidas, a la preparación de las mismas, a formulaciones y composiciones farmacéuticas, al tratamiento de enfermedades con las mismas, y al tratamiento del cáncer.

10 El gen de la quinasa asociada a cdc42Hs activada por p21 (ACK1) codifica una tirosina quinasa intracelular no receptor que une cdc42Hs en su forma unida a GTP e inhibe la actividad, tanto intrínseca como de proteína activadora de GTPasa, de GTPasa estimulada por GAP de p21cdc42, una proteína de tipo Ras involucrada en el crecimiento celular. Esta unión está mediada por un polipéptido de 47 aminoácidos C-terminal a un dominio SH3.

15 El gen ACK1 contiene un dominio de tirosina quinasa y se ha informado que posee actividad de tirosina quinasa. ACK1 se activa por múltiples estímulos extracelulares (por ejemplo, EGF, PDGF, IGF, TGF β , Gas6, ECM, estrés, etc.). Tras la activación, ACK1 media una cascada de señalización mediante la interacción directa y la fosforilación corriente abajo de efectores a través de sus dominios SH3, CRIB o/y ricos en prolina.

20 La actividad de quinasa de ACK1 se regula en el contexto de la adhesión y separación celulares, y determinadas células cancerosas dependen de la actividad de quinasa de ACK1 para la adhesión, el crecimiento independiente del anclaje y la supervivencia. ACK1 está involucrada en la motilidad celular, endocitosis del receptor, y en el aumento de la tumorigénesis / metástasis y la supervivencia celular del tumor. ACK1 se amplifica y sobreexpresa en tumores humanos primarios. ACK1 se amplifica y sobreexpresa en varios tipos de tumores metastásicos y promueve la tumorigénesis de próstata; y fosforila el supresor tumoral Wwox. La regulación negativa de la actividad de quinasa de ACK1 o de los niveles de expresión de ACK1 puede resultar en una reducción del crecimiento tumoral.

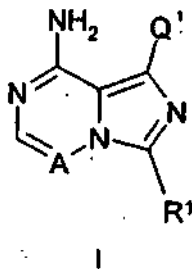
25 Es deseable identificar inhibidores eficaces de ACK1 para su uso en enfermedades proliferativas tales como, pero no limitadas a, cáncer. Existe una necesidad continuada de nuevos productos farmacéuticos anticáncer. Diversas publicaciones se refieren a imidazopirazinas, triazinas, y otros compuestos como inhibidores de la tirosina quinasa.

30 Se pueden encontrar antecedentes adicionales en los siguientes documentos: Nature 363(6427):364-367 (1993); JBC 274: 8524 (1999); Cancer Res 65:10514 (2005); PNAS 102:15901 (2005); PNAS 103:9796 (2006); PNAS 104:8438 (2007); Bioorg. & Med. Chem. Lett. 17:1091-97 (2007); US2003/0175763; US2006/0019957; US2006/0084654; US2006/0235031; US2007/0112005; US2007/0149521; US2007/0280928; US2008/0014200; US2008/0076921; US2008/0139582; US 2008/0108636; y WO2007/079164.

Descripción breve

35 La presente invención incluye ciertas imidazopirazinas e imidazotriazinas sustituidas descritas en el presente documento, sus sales, la preparación de las mismas, composiciones farmacéuticas y formulaciones de las mismas, y procedimientos para el tratamiento de enfermedades tales como cánceres con las mismas.

La presente invención incluye compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

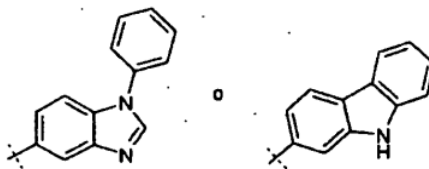


40 en la que A puede ser N o CH; Q¹ puede ser -X¹-Y¹-Z¹; X¹ puede ser un resto que contiene un anillo tal como arilo o heterocíclico; Y¹ puede ser en un enlace u otro engarce tal como carbono, nitrógeno, oxígeno, o azufre; Z¹ puede ser un resto que contiene un anillo; y R¹ puede ser un resto que contiene un anillo, alquilo, u otro grupo. Cualquiera de los anteriores puede estar sustituido de forma adicional. Los compuestos de la presente invención inhiben ACK1.

Descripción detallada**Compuestos**

La presente invención incluye la Fórmula I, descrita anteriormente, e incluye además el Subgénero 1 de la misma, en el que:

- 5 A es CH o N;
 Q¹ es -X¹-Y¹-Z¹;
 o Q¹ es:



- 10 X¹ es cíclico₅₋₁₀, que puede estar sustituido by uno o más grupos G¹ seleccionados independientemente;
 Y¹ se selecciona entre >C(R²)R³, >C(OR²)R³, >C=O, >C=C(R²)R³, >C=NR², >C=NOR², >NR², >O, >S(O)_m, o un enlace sencillo;
 Z' se selecciona entre cíclico₅₋₁₀ o alcoxi C₁₋₆, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos G¹ seleccionados independientemente;
 y en el que cuando Y es >O y R¹ es ciclobutilo, al menos uno de X o Z está sustituido;
 15 cada caso de G¹ se selecciona independientemente entre halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cíclico₃₋₆alquilo C₀₋₆, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)OR⁴, o -NR⁴C(O)R⁵, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos G² seleccionados independientemente;
 cada caso de G² se selecciona independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, oxo, -CF₃, -OCF₃, o alquilo C₁₋₆, cualquiera de cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆ (en el que cualquiera de los siguientes puede estar parcial o totalmente halogenado), -Oalquilo C₁₋₆, o -N(alquil C₁₋₆)alquilo C₁₋₆;
 cada caso de G³ se selecciona independientemente entre halo, oxo, -CN, -CF₃, -OCF₃, alquilo C₁₋₆, cíclico₃₋₆alquilo C₀₋₆, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁹, -(CR⁸R⁹)_nNR⁶R⁷, -(CR⁸R⁹)_nOR⁶, -NR⁸C(O)OR⁹, -O(CR⁸R⁹)_nNR⁶R⁷, -N(CR⁸R⁹)_nOR⁶, o -(CR⁸R⁹)_nNR⁶C(O)OR⁷, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes G² seleccionados independientemente;
 25 R¹ se selecciona entre -SR², alquilo C₁₋₆, bicíclico₅₋₆arilo, o cíclico₃₋₆, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos G³ seleccionados independientemente;
 cada caso de R² y R³ se selecciona independientemente entre H, halo, o -alquilo C₁₋₆;
 cada caso de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, o cíclico₃₋₆alquilo C₀₋₆; en el que cualquier par R⁴/R⁵, R⁶/R⁷, R⁸/R⁹, junto con el átomo al que está unido, puede formar un cíclico₃₋₆ que puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N(alquil C₀₋₃), o S(O)_m;
 30 cada m se selecciona independientemente entre 0-2; y cada n se selecciona independientemente entre 0-4; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el Subgénero 2 incluye la Fórmula I y el Subgénero 1, en el que:

- 35 X¹ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos G¹ seleccionados independientemente;
 Z' es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos G¹ seleccionados independientemente,
 cada caso de G¹ se selecciona independientemente entre halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁₋₄, fenilalquilo C₀₋₃, heteroarilo₅₋₆alquilo C₀₋₃, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)OR⁴, o -NR⁴C(O)R⁵, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos G² seleccionados independientemente;
 40 cada caso de G² se selecciona independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, oxo, -CF₃, -OCF₃, o alquilo C₁₋₄, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₄ (que puede estar parcial o totalmente halogenado), -N(alquil C₁₋₆)alquilo C₁₋₆ (que puede estar parcial o totalmente halogenado), o -Oalquilo C₁₋₄ (que puede estar parcial o totalmente halogenado);
 45 cada caso de G³ se selecciona independientemente entre halo, oxo, -CN, -CF₃, -OCF₃, alquilo C₁₋₄, heterocíclico₅₋₆alquilo C₀₋₃, fenilalquilo C₀₋₃, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, =C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁹, -(CR⁸R⁹)_nNR⁶R⁷, -(CR⁸R⁹)_nOR⁶, -NR⁸C(O)OR⁹, -O(CR⁸R⁹)_nNR⁶R⁷, -N(CR⁸R⁹)_nOR⁶, o =(CR⁸R⁹)_nNR⁶C(O)OR⁷, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes G² seleccionados independientemente;
 R¹ se selecciona entre alquilo C₃₋₁₂, cicloalquilo₃₋₆, fenilo, heterocíclico₅₋₆, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos G³ seleccionados independientemente;
 50 cada caso de R⁴ y R⁵ se puede seleccionar independientemente entre H, alquilo C₁₋₄, cíclico₅₋₆alquilo C₀₋₃; y cada n se selecciona independientemente entre 0-3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el Subgénero 3 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-2, en el que:

A es CH;

X^1 es fenilo, que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos G^1 seleccionados independientemente;

Y^1 se selecciona entre $>O$, $>C(O)$, $>NH$, $>N(CH_3)$, $>C(OR^2)(R^3)$, $>C(R^2)(R^3)$, $S(O)_m$;

5 Z^1 es fenilo, que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos G^1 seleccionados independientemente;

cada caso de G^1 se selecciona independientemente entre halo, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, alquilo C_{1-4} , $-OR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)R^4$, $-C(O)NR^4R^5$, $-C(O)OR^4$, o $-NR^4C(O)R^5$, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 2 grupos G^2 seleccionados independientemente;

10 cada caso de G^2 se selecciona independientemente entre halo, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CF_3$, $-OCF_3$, o alquilo C_{1-4} ;

R^1 se selecciona entre fenilo, heteroarilo₅₋₆, cicloalquilo₃₋₆, o alquilo C_{3-6} , cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 2 grupos G^3 seleccionados independientemente;

cada caso de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre H, halo, o alquilo C_{1-3} ;

cada caso de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre H o alquilo C_{1-4} ;

15 cada caso de R^6 , R^7 , R^8 , R^9 se selecciona independientemente entre H o alquilo C_{1-4} ; en el que cada par R^8/R^9 o R^6/R^7 , junto con el átomo al que está unido, puede formar un cíclico₃₋₆ que puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N(alquil C_{0-3}), o $S(O)_m$; y

cada n se selecciona independientemente entre 0-2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otras realizaciones, el Subgénero 4 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-3 en el presente documento, en el que:

X^1 es fenilo que puede estar sustituido con 1 o 2 de $-OH$, alquilo C_{1-3} , halo, alcoxi C_{1-3} , o NH_2 ;

Y^1 se selecciona entre $>S$, $>O$, $>C(O)$, $>C(OR^2)R^3$, o $>C(R^2)R^3$;

Z' es fenilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, metilo, $-OH$, o NH_2 ;

25 R^1 se selecciona entre heteroarilo₅₋₆, fenilo, o cicloalquilo₃₋₆, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre $-OH$, $-C(O)NH_2$, alquilo C_{1-2} , $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-alcoxi C_{1-2}NH_2$, o piperazin-1-ilo, en los que cualquier hidrógeno de una amina o hidrógeno de un hidroxilo puede estar reemplazado con metilo, etilo, o con $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$; y

30 cada caso de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre H, halo, metilo, u OH ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el Subgénero 5 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-4 en el presente documento, en el que:

A es CH;

X^1 es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 2 de halo, NH_2 , etoxi, o metoxi;

35 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, halo, hidroxilo, o metilo;

Z' es fenilo que puede estar sustituido con 1-2 de halo, $-OH$, o NH_2 ; y

R^1 es cicloalquilo C_{4-6} que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre metilo, hidroxilo, aminometilo, o hidroximetilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otras realizaciones, el Subgénero 6 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-5 en el presente documento, en el que:

X^1 es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, NH_2 , o metoxi;

Y^1 se selecciona entre $>O$, $>C(OR^2)R^3$, o $>C(R^2)R^3$; y

45 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, F o metilo;

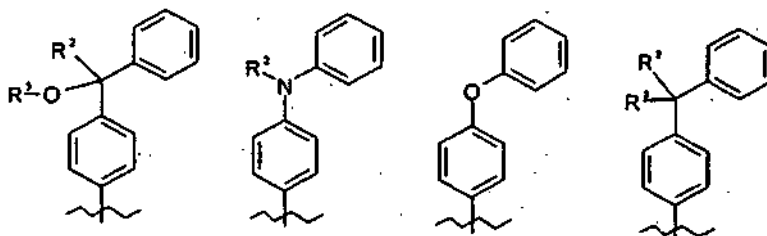
Z' es fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el Subgénero 7 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-6 en el presente documento, en el que cada caso de G^1 se selecciona independientemente entre halo, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo C_{1-6} , fenilalquilo C_{0-6} , heteroarilo₅₋₆alquilo C_{0-6} , $-OR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)R^4$, $-C(O)NR^4R^5$, $-C(O)OR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G^2 independientes;

50 cada caso de G^2 se puede seleccionar independientemente entre halo, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CF_3$, $-OCF_3$, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , o alquilo C_{1-4} , cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos

seleccionados independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₄ (que puede estar parcial o totalmente halogenado), u -Oalquilo C₁₋₄ (que puede estar parcial o totalmente halogenado); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otras realizaciones, el Subgénero 8 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-7 en el presente documento, en el que:



en el que cada grupo fenilo de Q¹ puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes G¹; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otras realizaciones, el Subgénero 9 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-8 en el presente documento, en el que R¹ es ciclobutilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos independientes hidroxilo o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

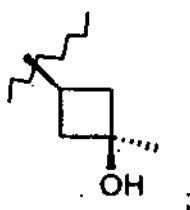
En otras realizaciones, el Subgénero 10 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-8 en el presente documento, en el que R¹ esta opcionalmente sustituido con cicloalquilo₃₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otras realizaciones, el Subgénero 11 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-8 en el presente documento, en el que R¹ es ciclohexilo o fenilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 4-metilpiperazin-1-ilo, -(CH₂)₁₋₃N(CH₂)₂, u -O(CH₂)₁₋₃N(CH₂)₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otras realizaciones, el Subgénero 12 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-8 en el presente documento, en el que R¹ es fenilo o heteroarilo₅₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con G³; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el Subgénero 13 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-8 en el presente documento, en el que R¹ es heterociclilo₄₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el Subgénero 14 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-8 en el presente documento, en el que R¹ es:

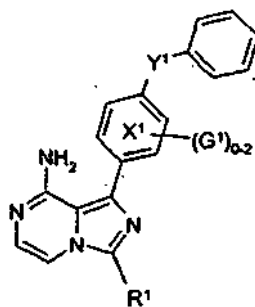


25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

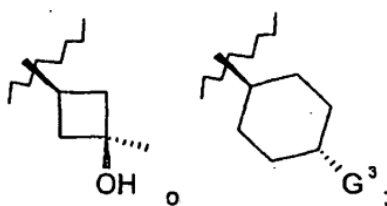
30 En otras realizaciones, el Subgénero 15 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-14 en el presente documento, en el que cada G³ se selecciona independientemente entre halo, -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₁₂, heterocicloalquilalquilo C₀₋₁₂, arilalquilo C₀₋₁₂, heteroarilalquilo C₀₋₁₂, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)OR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁴R⁵)_nNR⁶R⁷, -(CR⁴R⁵)_nOR⁶, -NR⁴C(O)OR⁵, o -(CR⁴R⁵)_nNR⁶C(O)OR⁷, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes G² independientes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otras realizaciones, el Subgénero 16 incluye la Fórmula I y cualquiera de los Subgéneros 1-15 en el presente documento, en el que cada caso de R² y R³ se selecciona independientemente entre H, halo, o alquilo C₁₋₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el Subgénero 17 incluye la Fórmula I y el Subgénero 1, en el que:



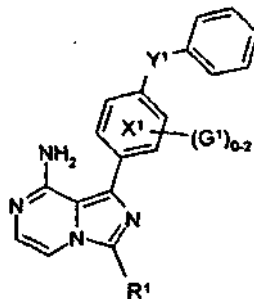
en la que Y^1 es $>O$ ó $>C(CH_3)OH$ ó $>CF_2$; cada grupo G^1 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , halo o alcoxi C_{1-3} ; y R^1 se selecciona entre:



5

en el que G^3 es $-CH_2NR^6R^7$; y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el Subgénero 18 incluye la Fórmula I y el Subgénero 1, en el que:



- 10 en la que Y^1 es $>O$ ó $>C(CH_3)OH$ ó $>CF_2$; cada grupo G^1 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , halo o alcoxi C_{1-3} ; y R^1 se selecciona entre fenilo o heteroarilo₅₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es uno de los ejemplos desvelados en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En algunas realizaciones de cualquiera de las recitaciones anteriores, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en forma básicamente pura.

En cualquiera de estas recitaciones, A se pueden seleccionar entre CH o N.

Cada definición de una variable anterior se pretende que incluya cualquier subconjunto de la misma y los compuestos de Fórmula I incluyen cualquier combinación de tales variables o subconjuntos de variables.

- 20 La presente invención incluye los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo los Ejemplos, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos descritos puede contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a estereoisómeros. La presente invención incluye cualquier estereoisómero individual, incluso si no se muestra de forma específica, así como sus mezclas, isómero geométrico, y sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 25 Cuando un compuesto o estereocentro se describe o muestra sin una estereoquímica definida, se supone que incluye todos los isómeros posibles y las mezclas de los mismos. Por lo tanto, una recitación de cualquiera de los estereoisómeros o una recitación sin una estereoquímica definida deberían incluir una muestra de material que

contiene una mezcla de estereoisómeros. También se incluyen los N-óxidos de los compuestos en los casos en los que se puedan preparar. También se contempla cualquier isómero o tautómero de los compuestos descritos.

Los compuestos pueden ser amorfos o pueden existir o prepararse en diversas formas cristalinas o polimorfas, incluyendo solvatos e hidratos. Una recitación de un compuesto por sí mismo se pretende que incluya dicho compuesto independientemente de su forma y de si está asociado o no con disolvente o agua.

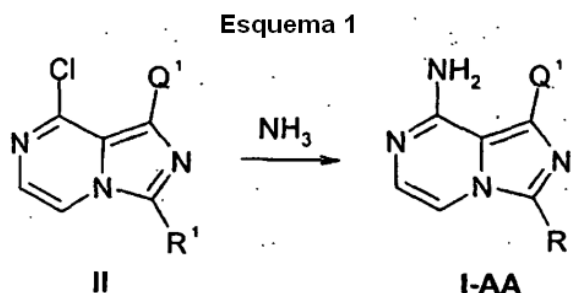
La presente invención incluye los compuestos descritos que exhiben un valor de CI_{50} de un ensayo bioquímico frente a ACK1 como se describe en el presente documento de aproximadamente 0,05 μ M o inferior, 0,1 μ M o inferior, 0,2 μ M o inferior, 0,5 μ M o inferior, 1 μ M o inferior, o 10 μ M o inferior.

La presente invención incluye los productos intermedios y los procedimientos descritos en el presente documento.

10 Procedimientos generales de síntesis

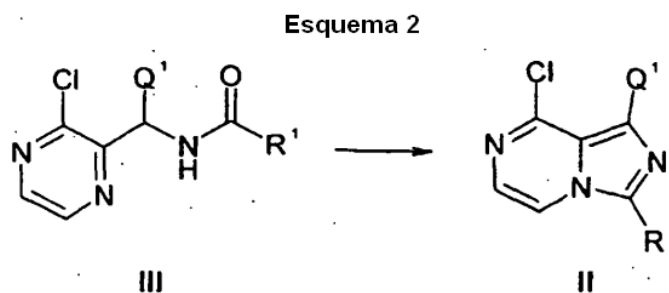
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos en la materia. Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente US2006/0084654; US2006/0235031; US2007/0129547; y US2007/0149521, que se incorporan en el presente documento en su totalidad para todos los propósitos, incluyendo los procedimientos sintéticos. Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas de reacción discutidos a continuación el presente documento. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes de los Esquemas se definen como se ha hecho anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se consiguen mediante procedimientos estándar, que se conocen por un químico experto habitual en la materia.

20 El Procedimiento A se usó para preparar los compuestos de Fórmula I-AA como se muestra a continuación en el Esquema 1:



en el que Q^1 y R^1 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I. En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-AA, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula II con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, los disolventes preferentes fueron isopropanol y una mezcla de THF e isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 80 °C y aproximadamente 120 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó preferentemente en un matraz de reacción cerrado herméticamente tal como, pero no limitado a, un matraz de reacción de vidrio de paredes gruesas o una bomba Parr de acero inoxidable. Se usó preferentemente una cantidad en exceso del reactivo, amoníaco.

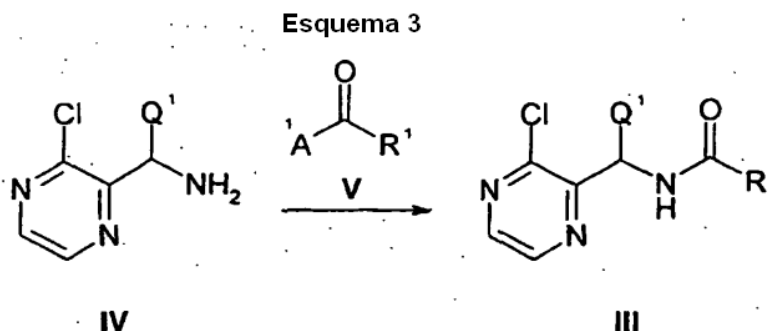
35 Los compuestos de Fórmula II del Esquema 1 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 2:



en el que Q¹ y R¹ son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula II, se trató un producto intermedio de Fórmula III con POCl₃ en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; MeCN; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes o no se usó ningún disolvente. Los disolventes preferentes incluyeron DCM y MeCN. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 20 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula III del Esquema 2 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 3:

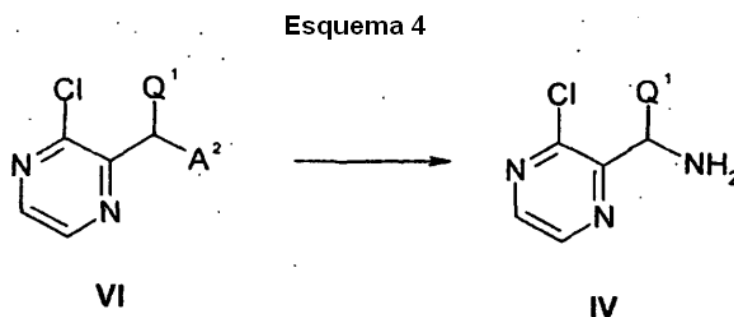


en el que Q¹ y R¹ son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A¹ = OH, alcoxi, o un grupo saliente tal como cloro o imidazol.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula III, se hicieron reaccionar un compuesto de Fórmula IV y un compuesto de Fórmula V en condiciones adecuadas para el acoplamiento de amida. Las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de los compuestos de Fórmula IV y V (en la que A¹ = OH) con agentes de acoplamiento tales como DCC o EDC junto con DMAP, HOBt, HOAt y similares. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo los disolventes preferentes fueron DCM y DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a ta. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. De forma alternativa, los compuestos de Fórmula IV y V (en la que A¹ = F, Cl, Br, I) se hicieron reaccionar con bases tales como TEA o etildisopropilamina y similares junto con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para su uso en este procedimiento incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo el disolvente preferente fue DCM. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 40 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 0 °C y 25 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los compuestos de Fórmula IV y V (en la que A¹ = F, Cl, Br, I) y de la base y cantidades inferiores a la estequiométrica de DMAP aunque cuando fue necesario se usaron cantidades

superiores o inferiores. Además, se pueden encontrar otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de un compuesto de Fórmula IV en un compuesto de Fórmula III en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed.; Wiley & Sons: Nueva York, 1999, pp 1941-1949.

Los compuestos de Fórmula IV del Esquema 3 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 4:



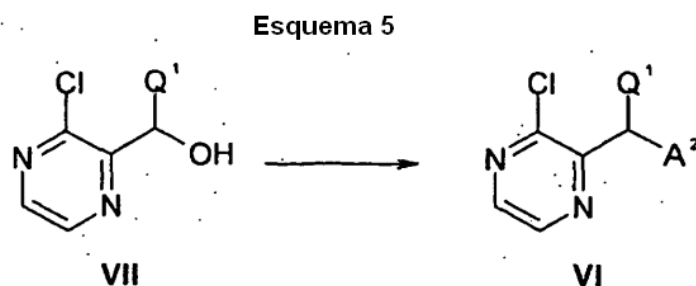
5

en el que Q¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A² = ftalimido o N₃.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula IV, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula VI en las condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado. Cuando A² = ftalimido, las condiciones adecuadas incluyen el tratamiento del compuesto de Fórmula VI con hidrazina en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM; disolventes alcohólicos tales como MeOH y EtOH. Si fuera necesario, se pueden usar mezclas de estos disolventes, sin embargo el disolvente preferente fue EtOH. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a 22 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. En la transformación del compuesto de Fórmula VI a IV, si A² = N₃, un experto en la materia podría reconocer que se podrían emplear condiciones típicas para la reducción de una azida que incluyen, pero no se limitan a, PPh₃ y agua o hidrogenación en presencia de un catalizador metálico tal como paladio.

20

Los compuestos de Fórmula VI del Esquema 4 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 5:



en el que Q¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A² = ftalimido o N₃.

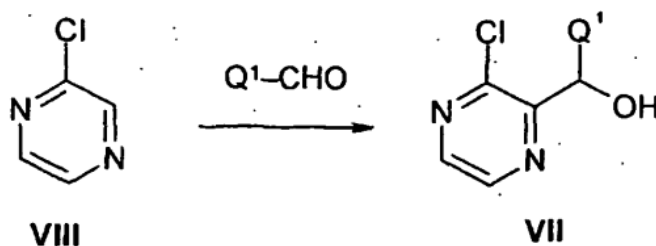
En una preparación típica de un compuesto de Fórmula VI (en el que A² = ftalimido), se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula VII con una ftalimida en condiciones típicas de Mitsunobu en un disolvente adecuado en presencia de los reactivos adecuados. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN (CH₃CN); disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue THF. Los reactivos adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, trifenilfosfina y similares, y un azodicarboxilato (DIAD, DEAD, DBAD). Los reactivos preferentes fueron trifenilfosfina o trifenilfosfina unidad a resina (PS-PPh₃) y DIAD. El procedimiento anterior se puede realizar a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a 22 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

35

Generalmente, se usó un equivalente o un ligero exceso, 1,1 equivalentes, de trifenilfosfina, DIAD y ftalimida por equivalente de compuesto de Fórmula VII. Además, el compuesto de Fórmula VII puede reaccionar con Ts_2O , Ms_2O , Tf_2O , $TsCl$, $MsCl$, o $SOCl_2$ en cuyo caso el grupo hidroxilo se convierte en un grupo saliente tal como su respectivo tosilato, mesilato, triflato, o halógeno tal como cloro y reaccionar posteriormente con un equivalente de una amina tal como $NH(Boc)_2$, ftalimida, ftalimida potásica, o azida sódica. La conversión de los equivalentes de la amina mediante procedimientos conocidos tales como el tratamiento en condiciones ácidas ($NH(Boc)_2$), con hidrazina (ftalimida) como se ha mostrado en el Esquema 4, o con trifenilfosfina/agua (azida) proporciona la amina deseada como se ha mostrado en el Esquema 4.

Los compuestos de Fórmula VII del Esquema 5 se prepararon a partir de aldehídos Q^1-CHO y de una 2-cloropirazina VIII como se muestra a continuación en el Esquema 6:

Esquema 6

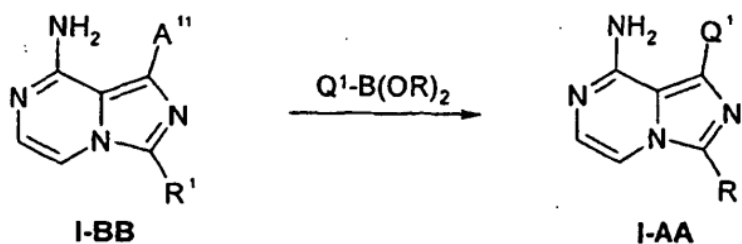


en el que Q^1 es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula VII, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula VIII en las condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado con un compuesto de Fórmula Q^1-CHO . Las condiciones adecuadas incluyeron, pero no se limitaron a, el tratamiento de los compuestos de Fórmula VIII con una base tal como tetrametilpiperiduro de litio (Li-TMP) seguido del tratamiento con los compuestos de Fórmula Q^1-CHO . El tetrametilpiperiduro de litio se puede preparar por reacción de tetrametilpiperidina con n-butillitio a $-78^\circ C$ y calentamiento hasta $0^\circ C$. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares. Si fuera necesario, se pueden añadir disolventes polares tales como hexametilfosforamida (HMPA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), y similares. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue THF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-80^\circ C$ y aproximadamente $20^\circ C$. Preferentemente, la reacción se realizó de $-78^\circ C$ a $0^\circ C$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención y los productos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos. El Procedimiento B se usó cuando se prepararon los compuestos de Fórmula I-AA a partir de los compuestos de Fórmula I-BB como se muestra a continuación en el Esquema 7:

Esquema 7



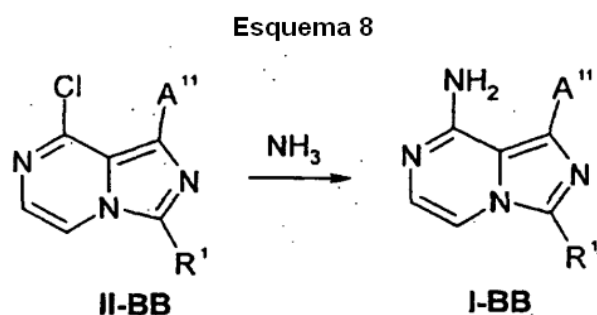
en el que Q^1 y R^1 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I, A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I y $B(OR)_2$ = ácido/éster borónico adecuado.

En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-AA, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula I-BB con un ácido/éster borónico adecuado ($Q^1-B(OR)_2$) en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el

5 acoplamiento de Suzuki. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, dioxano, dimetoxietano, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue dimetoxietano/agua. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 60 °C y aproximadamente 100 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Un experto en la materia podrá apreciar que se pueden aplicar procedimientos alternativos para la preparación de los compuestos de Fórmula I-AA a partir de I-BB. Por ejemplo, se podría hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I-BB con un reactivo de organoestaño adecuado Q⁻-SnBu₃ o similares en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Stille.

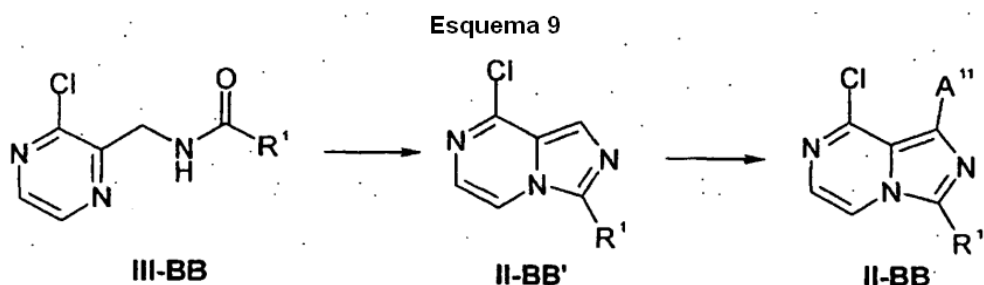
15 Los compuestos de Fórmula I-BB del Esquema 7 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 8:



en el que R¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A¹¹ = halógeno tal como Cl, Br, o I.

20 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-BB, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula II-BB con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, los disolventes preferentes fueron isopropanol y una mezcla de THF e isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 80 °C y aproximadamente 120 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó preferentemente en un matraz de reacción cerrado herméticamente tal como, pero no limitado a, un matraz de reacción de vidrio de paredes gruesas o una bomba Parr de acero inoxidable. Se usó preferentemente una cantidad en exceso del reactivo, amoníaco.

30 Los compuestos de Fórmula II-BB del Esquema 8 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 9:

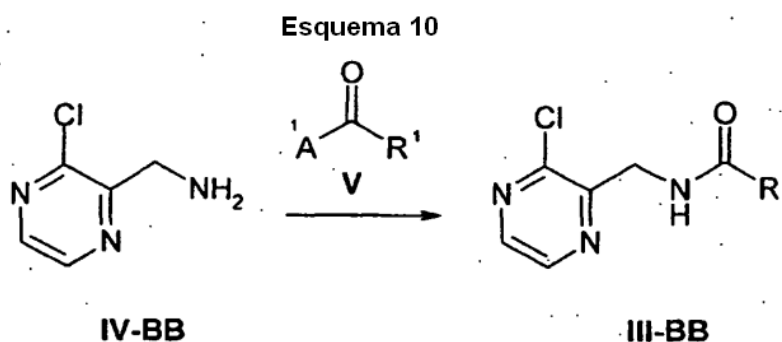


en el que R¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A¹¹ = halógeno tal como Cl, Br, o I.

35 En una preparación típica de un compuesto de Fórmula II-BB, se convirtió el producto intermedio III-BB en el compuesto de Fórmula II-BB'. El producto intermedio de Fórmula III-BB se trató con POCl₃ en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento

anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; MeCN; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferentes incluyeron DCM y MeCN. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 20 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. En la conversión del compuesto de Fórmula III-BB en II-BB', se usaron agentes de halogenación adecuados que incluyeron, pero no se limitaron a, Br₂, I₂, Cl₂, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida. El agente de halogenación preferente fue N-yodosuccinimida. Los disolventes adecuados para su uso en un procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 75 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula III-BB del Esquema 9 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 10:

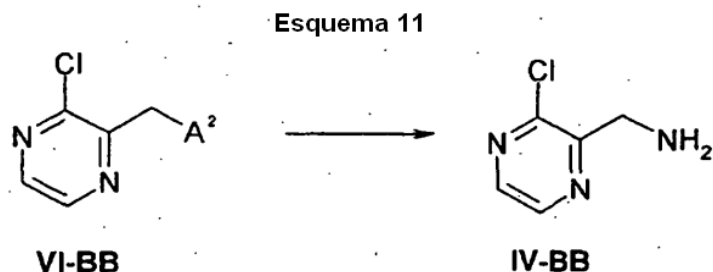


en el que R¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A¹ = OH, alcoxi, o un grupo saliente tal como cloro o imidazol.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula III-BB, se hicieron reaccionar un compuesto de Fórmula IV-BB y un compuesto de Fórmula V en condiciones adecuadas para el acoplamiento de amida. Las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de los compuestos de Fórmula IV-BB y V (en la que A¹ = OH) con reactivos de acoplamiento tales como DCC o EDC junto con DMAP, HOBt, HOAt y similares. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DCM. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a 22 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, si el compuesto de Fórmula IV-BB es una sal o una sal doble, se requirió una base adecuada que incluyeron, pero no se limitaron a, DMF o TEA. De forma alternativa, los compuestos de Fórmula IV-BB y V (en la que A¹ = F, Cl, Br, I) se hicieron reaccionar con bases tales como TEA o etilidisopropilamina y similares junto con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para su uso en este procedimiento incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DCM. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 40 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 0 °C y 25 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los compuestos de Fórmula IV-BB y V (en la que A¹ = F, Cl, Br, I) y de base y cantidades inferiores a la estequiométrica de DMAP aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, se pueden encontrar otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de una amina (compuesto de Fórmula IV-BB) en una amida (compuesto de Fórmula III-BB) en Larock. R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed.; Wiley &

Sons: Nueva York, 1999, pp 1941-1949.

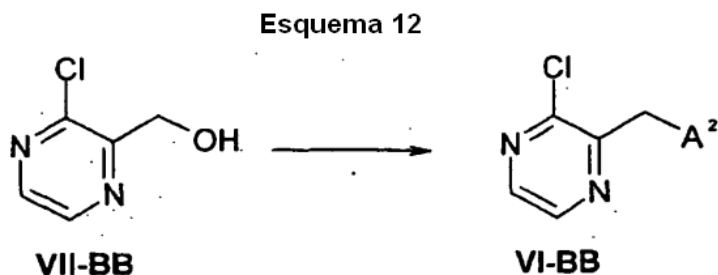
Los compuestos de Fórmula IV-BB del Esquema 10 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 11:



5 en el que A² es ftalimido o N₃.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula IV-BB, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula VI-BB en las condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado. Cuando A² = ftalimido, las condiciones adecuadas incluyen el tratamiento del compuesto de Fórmula VI-BB con hidrazina en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM; disolventes alcohólicos tales como MeOH y EtOH. Si fuera necesario, se pueden usar mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue EtOH. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a 22 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula VI-BB del Esquema 11 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 12:

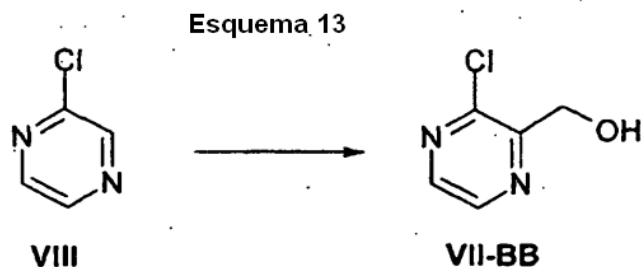


20 en el que A² = ftalimido o N₃.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula VI-BB (en la que A² = ftalimido), se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula VII-BB con una ftalimida en condiciones típicas de Mitsunobu en un disolvente adecuado en presencia de los reactivos adecuados. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN (CH₃CN); disolventes clorados tales como DCM (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue THF. Los reactivos adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, trifetilfosfina o trifetilfosfina y similares, y un azodicarboxilato (DIAD, DEAD, DBAD). Los reactivos preferentes fueron trifetilfosfina o trifetilfosfina unidad resina (PS-PPh₃) y DIAD. El procedimiento anterior se puede realizar a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a 22 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Generalmente, se usaron 1,0 ó 1,1 equivalentes de trifetilfosfina, DIAD y ftalimida por equivalente de compuesto de Fórmula VII-BB. Además, el compuesto de Fórmula VII-BB puede reaccionar con Ts₂O, Ms₂O, Tf₂O, TsCl, MsCl, o SOCl₂ en cuyo caso el grupo hidroxilo se convierte en un grupo saliente tal como su respectivo tosilato, mesilato, triflato, o halógeno tal como cloro y reaccionar posteriormente con un equivalente de una amina tal como NH(Boc)₂,

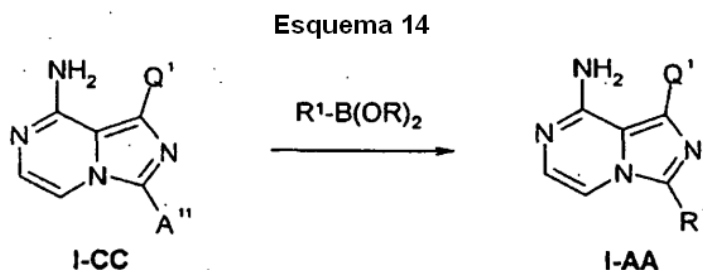
ftalimida, ftalimida potásica o azida sódica. La conversión de los equivalentes de la amina mediante procedimientos conocidos tales como el tratamiento en condiciones ácidas ($\text{NH}(\text{Boc})_2$), con hidrazina (ftalimida) como se ha mostrado en el Esquema 11, o con trifenilfosfina/agua (azida) proporcionarán la amina deseada como se ha mostrado en el Esquema 11.

- 5 Los compuestos de Fórmula VII-BB del Esquema 12 se prepararon a partir de la 2-cloropirazina VII como se muestra a continuación en el Esquema 13:



En una preparación típica de un compuesto de Fórmula VII-BB, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula VIII en las condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado. Las condiciones de reacción adecuadas incluyeron, pero no se limitaron a, el tratamiento de los compuestos de Fórmula VIII con una base tal como tetrametilpiperiduro de litio (Li-TMP) seguido del tratamiento con un reactivo que contiene un equivalente de carbonilo seguido del tratamiento con un agente reductor adecuado. El tetrametilpiperiduro de litio se puede preparar por reacción de tetrametilpiperidina con n-butililitio a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y calentamiento hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares. Si fuera necesario, se pueden añadir disolventes polares tales como hexametilfosforamida (HMPA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), y similares. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue THF. Los reactivos equivalentes de carbonilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, formamidas tales como DMF o cloroformatos adecuados tales como cloroformato de metilo o etilo. Después de la adición del reactivo equivalente de carbonilo adecuado, la reacción se carga con un disolvente polar prótico tal como, pero no limitado a, MeOH o EtOH seguido del tratamiento con un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico. El procedimiento anterior puede realizarse a temperaturas entre aproximadamente $-80\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $20\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención y los productos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos. El Procedimiento C se usó cuando se prepararon los compuestos de Fórmula I-AA a partir del compuesto de Fórmula I-CC como se muestra a continuación en el Esquema 14:



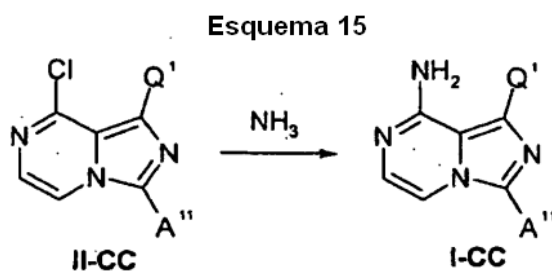
en el que Q^1 y R^1 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I, A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I y $\text{B}(\text{OR})_2$ = ácido/éster borónico adecuado.

En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-AA, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula I-CC con un ácido/éster borónico adecuado ($\text{R}^1\text{-B}(\text{OR})_2$) en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Suzuki. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, dioxano, dimetoxietano, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente

preferente fue dimetoxietano/agua. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 60 °C y aproximadamente 100 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

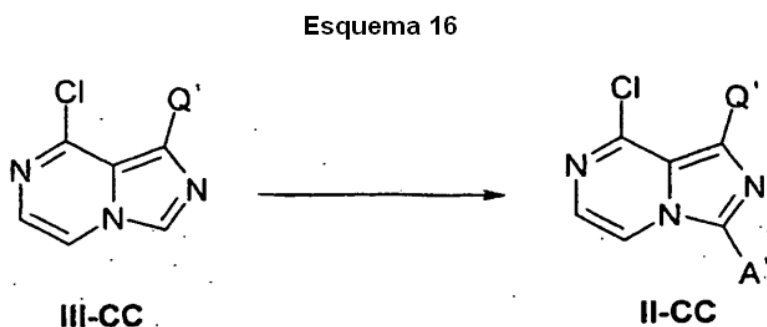
Un experto en la materia podrá apreciar que se pueden aplicar procedimientos alternativos para la preparación de los compuestos de Fórmula I-AA a partir de I-CC. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I-CC puede reaccionar con un reactivo de organoestaño adecuado R^1-SnBu_3 o similares en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Stille.

Los compuestos de Fórmula I-CC del Esquema 14 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 15:



en el que Q^1 es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I. En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-CC, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula II-CC con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN, alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM (CH_2Cl_2) o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, los disolventes preferentes fueron isopropanol y una mezcla de THF e isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 80 °C y aproximadamente 120 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó preferentemente en un matraz de reacción cerrado herméticamente tal como, pero no limitado a, un matraz de reacción de vidrio de paredes gruesas o una bomba Parr de acero inoxidable. Se usó preferentemente una cantidad en exceso del reactivo, amoníaco.

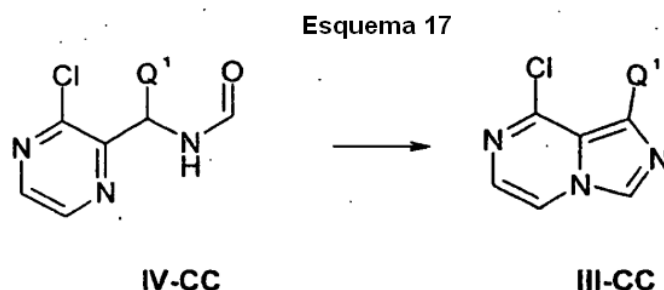
Los compuestos de Fórmula II-CC del Esquema 15 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 16:



En la preparación típica del compuesto de Fórmula II-CC, se trató en primer lugar el compuesto de Fórmula III-CC con un agente de halogenación. Se usaron agentes de halogenación adecuados que incluyeron, pero no se limitaron a, Br_2 , I_2 , Cl_2 , N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida. El agente de halogenación preferente fue N-bromosuccinimida. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol; trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre -20 °C y aproximadamente 45 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando

fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula III-CC del Esquema 16 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 17:



5

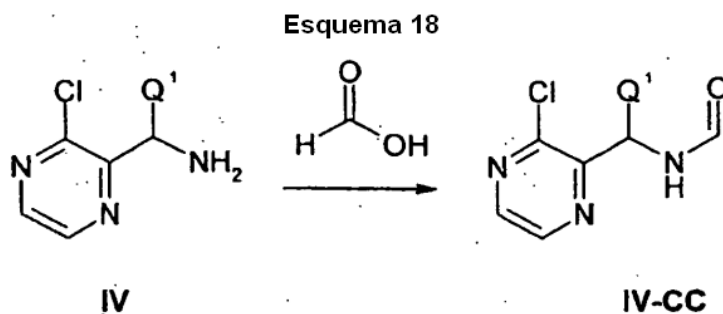
en el que Q¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula III-CC, se trató un producto intermedio de Fórmula IV-CC con POCl₃ en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glicina, y similares; MeCN; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes o no se usó ningún disolvente. Los disolventes preferentes incluyeron DCM y MeCN. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 20 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

10

15

Los compuestos de Fórmula IV-CC del Esquema 17 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 18:

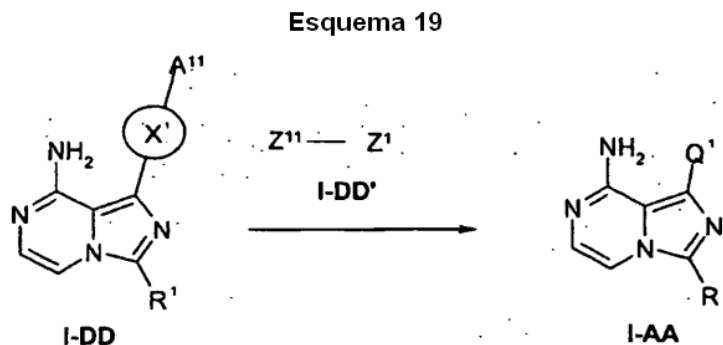


20 en el que Q¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula IV-CC, se hicieron reaccionar un compuesto de Fórmula IV y ácido fórmico en condiciones adecuadas para el acoplamiento de amida. Las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de los compuestos de Fórmula IV y ácido fórmico con agentes de acoplamiento tales como DCC o EDC junto con DMAP, HOBT, HOAt y similares. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glicina, y similares; DMF; DMSO; MeCN; y disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo los disolventes preferentes fueron DCM y DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a ta. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, se pueden encontrar otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de un compuesto de Fórmula IV en un compuesto de Fórmula IV-CC en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2^a ed.; Wiley & Sons: Nueva York, 1999, pp 1941-1949.

35

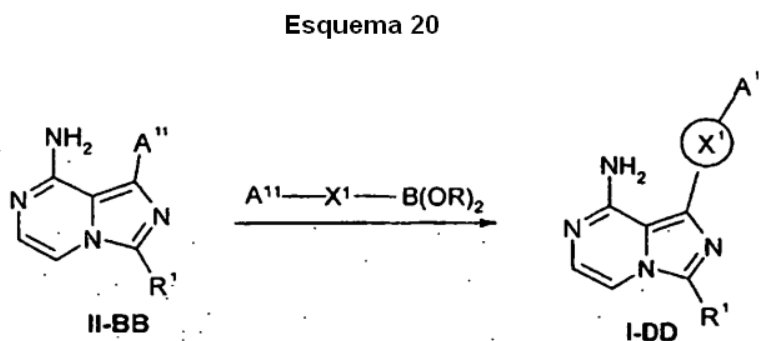
Los compuestos de Fórmula I de la presente invención y los productos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos. El Procedimiento D se usó cuando se prepararon los compuestos de Fórmula I-AA a partir del compuesto de Fórmula I-DD como se muestra a continuación en el Esquema 19:



5 en el que X^1 , Z^1 , Q^1 y R^1 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I, A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I. Z^{11} = OH, SH.

En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-AA, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula I-DD con un compañero de acoplamiento adecuado I-DD' en un disolvente adecuado en presencia de una base y de un catalizador de una sal de cobre. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, dioxano, dimetoxietano, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl_3). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DMF/dioxano. Los catalizadores adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, CuI, CuBr, CuCl, CuSO_4 , y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Sin embargo, el catalizador preferente fue CuI. Cuando fue necesario, se añadió un ligando al sistema para facilitar la reacción. Los ligandos adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, L-prolina, e hidrocloreto de N,N-dimetilglicina. Sin embargo, el ligando preferente fue hidrocloreto de N,N-dimetilglicina. Las bases adecuadas para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , t-BuOK, t-BuONa, y K_3PO_4 . Sin embargo, la base preferente fue Cs_2CO_3 . El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C . Cuando fue necesario se aplicó irradiación de microondas. Preferentemente, la reacción se realizó entre 60°C y aproximadamente 130°C con irradiación de microondas. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, se describen otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de un compuesto de Fórmula I-DD en un compuesto de Fórmula I-AA en Ma, D. et al, Org. Lett. 2003, 3799.

Los compuestos de Fórmula I-DD del Esquema 19 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 20:

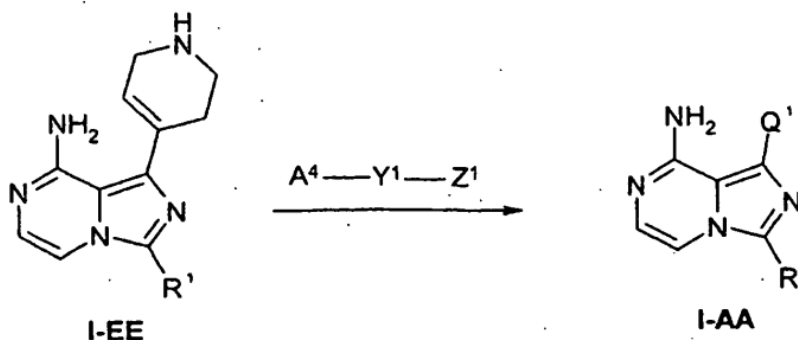


30 en el que A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I y $\text{B}(\text{OR})_2$ = ácido/éster borónico adecuado.

En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-DD, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula II-BB con un ácido/éster borónico adecuado en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Suzuki. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se

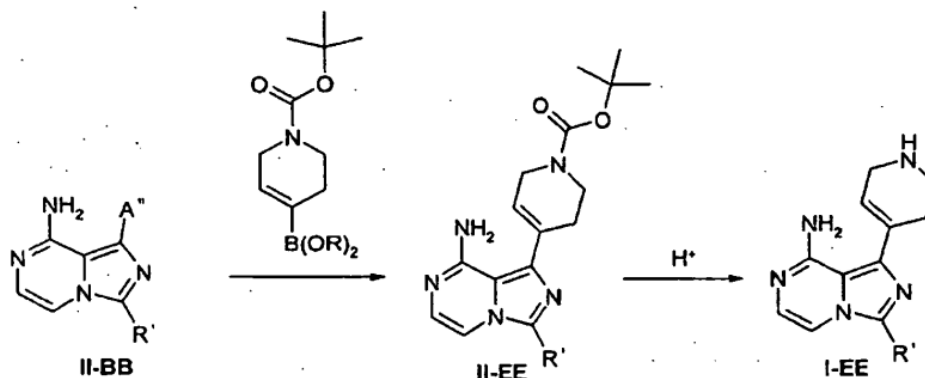
- limitaron a, éteres tales como THF, glima, dioxano, dimetoxietano, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue dimetoxietano/agua. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 60 °C y aproximadamente 100 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.
- Un experto en la materia podrá apreciar que se pueden aplicar procedimientos alternativos para la preparación de los compuestos de Fórmula I-DD a partir de II-BB. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula II-BB puede reaccionar con un reactivo de organoestaño adecuado o similares en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Stille.
- Los compuestos de Fórmula I de la presente invención y los productos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos. El Procedimiento E se usó cuando se prepararon los compuestos de Fórmula I-AA a partir del compuesto de Fórmula I-EE como se muestra a continuación en el Esquema 21:

Esquema 21



- en el que Q¹ y R¹ son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I, A⁴ = grupo saliente tal como OTs, OMs, OTf, o halo tal como cloro, bromo, o yodo.
- En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-AA, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula I-EE con un compuesto A⁴-Y¹-Z¹ adecuado en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, disolventes alcohólicos tales como EtOH, butanol y similares, ésteres tales como EtOAc, acetato de metilo y similares, DMF, MeCN, acetona y DMSO. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. El disolvente preferente fue DMF. Las bases adecuadas para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, Cs₂CO₃, K₂CO₃, t-BuOK, t-BuONa, K₃PO₄, TEA, y diisopropil etil amina. Sin embargo, la base preferente fue diisopropil etil amina. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 0 °C y aproximadamente 25 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.
- Los compuestos de Fórmula I-EE del Esquema 19 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 22:

Esquema 22



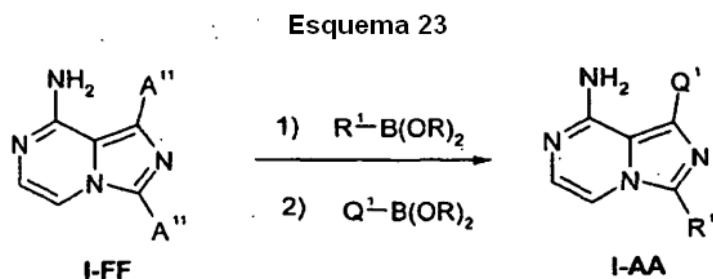
en el que A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I y $B(OR)_2$ = ácido/éster borónico adecuado.

5 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula II-EE, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula II-BB con un ácido/éster borónico adecuado en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Suzuki. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, dioxano, dimetoxietano, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue dimetoxietano/agua. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $60\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

15 Un experto en la materia podrá apreciar que se pueden aplicar procedimientos alternativos para la preparación de los compuestos de Fórmula II-BB a partir de II-EE. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula II-BB puede reaccionar con un reactivo de organoestaño adecuado o similares en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Stille.

20 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-EE, se trató el compuesto de Fórmula II-EE con un ácido adecuado en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, dioxano, dimetoxietano, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue dioxano. Los ácidos adecuados para su uso en los procedimientos anteriores incluyeron, pero no se limitaron a, clorhídrico en agua, clorhídrico en dioxano, y TFA. Sin embargo, el ácido preferente fue clorhídrico en dioxano. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $10\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $25\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

35 Los compuestos de Fórmula I de la presente invención y los productos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos. El Procedimiento F se usó cuando se prepararon los compuestos de Fórmula I-AA a partir del compuesto de Fórmula I-FF como se muestra a continuación en el Esquema 23:

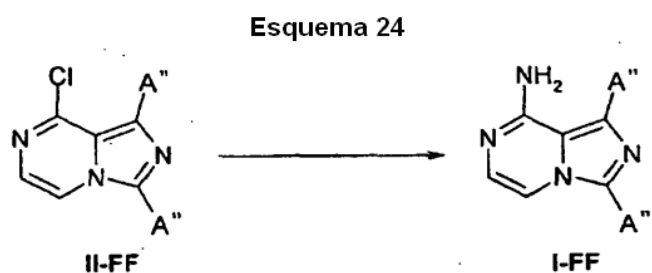


en el que A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I y $B(OR)_2$ = ácido/éster borónico adecuado.

5 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-AA, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula I-FF con un ácido/éster borónico adecuado $R^1\text{-B(OR)}_2$ en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Suzuki. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, dioxano, dimetoxietano, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl_3). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue dimetoxietano/agua. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 120°C . Preferentemente, la reacción se realizó entre 60°C y aproximadamente 100°C . La reacción se monitorizó por LC-MS. Después de completar la primera reacción de acoplamiento, se añadió otro ácido/éster borónico adecuado $Q^1\text{-B(OR)}_2$ al sistema de reacción para una segunda reacción de acoplamiento. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. 15 Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Un experto en la materia podrá apreciar que se pueden aplicar procedimientos alternativos para la preparación de los compuestos de Fórmula I-AA a partir de I-FF. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I-FF puede reaccionar con un reactivo de organoestaño adecuado o similares en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Stille. 20

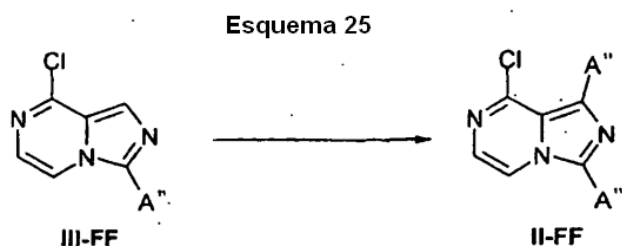
Los compuestos de Fórmula I-FF del Esquema 23 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 24:



en el que A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I.

25 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-FF, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula II-FF con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl_3). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, los disolventes preferentes fueron isopropanol y una mezcla de THF e isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 120°C . Preferentemente, la reacción se realizó entre 80°C y aproximadamente 120°C . El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó preferentemente en un matraz de reacción cerrado herméticamente tal como, pero no limitado a, un matraz de reacción de vidrio de paredes gruesas o una bomba Parr de acero inoxidable. Se usó preferentemente en una cantidad en exceso del reactivo, amoníaco. 30 35

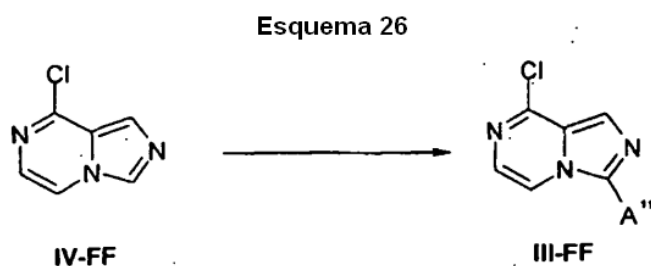
Los compuestos de Fórmula II-FF del Esquema 24 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 25:



en el que A¹¹ = halógeno tal como Cl, Br, o I.

En una preparación típica de los compuestos de Fórmula II-FF, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula III-FF con un agente de halogenación adecuado en un disolvente adecuado. Los agentes de halogenación adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, Br₂, I₂, Cl₂, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida. El agente de halogenación preferente fue N-bromosuccinimida. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glicina, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 0 °C y aproximadamente 45 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula III-FF del Esquema 25 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 26:



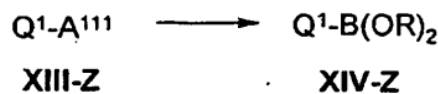
en el que A¹¹ = halógeno tal como Cl, Br, o I

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula III-FF, se trató un compuesto de Fórmula IV-FF en las condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado con un agente de halogenación adecuado. Las condiciones adecuadas incluyeron, pero no se limitaron a, el tratamiento de los compuestos de Fórmula IV-FF con una base adecuada seguido del tratamiento con un agente de halogenación adecuado. Las bases adecuadas para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, bases de organolitio tales como n-butilitio, LDA, y tetrametilpiperiduro de litio (Li-TMP). Los agentes de halogenación adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, Br₂, I₂, Cl₂, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida. El agente de halogenación preferente fue N-yodosuccinimida. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares. Si fuera necesario se pueden añadir disolventes polares tales como hexametilfosforamida (HMPA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), y similares. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue THF. El procedimiento anterior se puede realizar a temperaturas entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente 20 °C. Preferentemente, la reacción se realizó de -78 °C a 0 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula IV-FF del Esquema 26 son iguales que los compuestos de Fórmula II-BB' del Esquema 9 en los que R¹ = H.

Los compuestos de Fórmula XIV-Z (Q¹-B(OR)₂) del Esquema 7 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 27:

Esquema 27



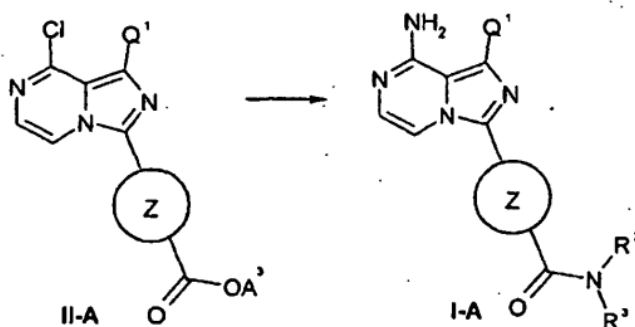
en el que Q^1 es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I, $\text{A}^{111} = \text{OTf}$ o halógeno tal como Cl, Br, o I y $\text{B(OR)}_2 = \text{ácido/éster borónico adecuado}$.

5 En una preparación típica de un compuesto de Fórmula XIV-Z ($\text{Q}^1\text{-B(OR)}_2$), se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula XIII-Z ($\text{Q}^1\text{-A}^{111}$) con un catalizador metálico adecuado y un agente boración adecuado en las condiciones de reacción adecuadas. Los agentes de catalizador metálico adecuados incluyeron, pero no se limitaron a, Pd(OAc)_2 en presencia de cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio. Los agentes de boración adecuados incluyeron, pero no se limitaron a, bis(pinacolato)diboro. Las condiciones de reacción adecuadas para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, el calentamiento de una mezcla de Pd(OAc)_2 , cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio, KOAc, y bis(pinacol)borano en un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a, THF. El procedimiento anterior puede realizarse a temperaturas entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realizó de 60 °C a 80 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Preferentemente, se usaron 2-3 equivalentes de KOAc, 1-1,5 equivalentes de bis(pinacol)borano, 0,03-1 equivalentes de Pd(OAc)_2 , y 0,09-3 equivalentes de cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, se pueden encontrar en la bibliografía otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de $\text{Q}^1\text{-A}^{111}$ en $\text{Q}^1\text{-B(OR)}_2$ que involucran una diversidad de $\text{Q}^1\text{-A}^{111}$ o de haluros de arilo/heteroarilo y una diversidad de condiciones (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 12(22), 4001; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(18), 3059; Chemical Communications (Cambridge, UK), 2003, 23, 2924; Synthesis, 2002, 17, 2503; Angewandte Chemie, International Ed., 2002, 41(16), 3056; Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(3), 390; Organic Letters, 2002, 4(4), 541; Tetrahedron, 2001, 57(49), 9813; Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(1), 164; Journal of Organic Chemistry, 1997, 62(19), 6458; Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 259(3), 269). En algunos casos, los compuestos de Fórmula XIII-Z ($\text{Q}^1\text{-A}^{111}$) y XIV-Z ($\text{Q}^1\text{-B(OR)}_2$) están disponibles en el mercado o se sintetizan de acuerdo con procedimientos de la bibliografía. En los casos en que ninguno de ellos estuviera disponible, los compuestos de Fórmula XIII-Z ($\text{Q}^1\text{-A}^{111}$) y XIV-Z ($\text{Q}^1\text{-B(OR)}_2$) se sintetizaron mediante procedimientos descritos en la sección experimental en el presente documento.

Tanto R^1 como Q^1 en los compuestos descritos en algunos ejemplos en el presente documento contienen grupos funcionales que se pueden manipular de forma adicional. Los expertos en la materia deberían apreciar que tal manipulación de grupos funcionales se puede realizar con productos intermedios clave o con compuestos de las etapas finales. Tales transformaciones de grupos funcionales se ejemplifican en los siguientes Esquemas 28-36 así como en la sección experimental pero no pretenden limitar en ningún caso el ámbito de tales transformaciones. Además, la química mostrada en los Esquemas 28-36 también se puede aplicar a los compuestos de I-BB, II-BB, y II-BB'.

35 Los compuestos de Fórmula I-A (compuestos de Fórmula I-AA en la que $\text{R}' = \text{Z-CONR}^2\text{R}^3$) se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 28:

Esquema 28

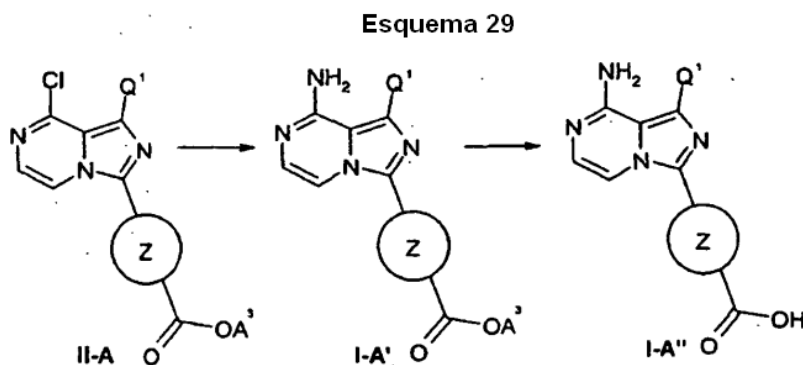


en el que Q^1 , R^2 , y R^3 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y $\text{A}^3 = \text{hidrógeno o alquilo tal como metilo o etilo}$.

40 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-A, en la que $\text{A}^3 = \text{alquilo}$ y R^2 y R^3 eran ambos iguales a

H, la reacción del compuesto de Fórmula II-A (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z-CO_2A^3$) con amoníaco en un disolvente adecuado, proporcionó el compuesto de Fórmula I-A. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, los disolventes preferentes fueron isopropanol y una mezcla de isopropanol/THF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $80\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, en una preparación típica del compuesto de Fórmula I-A, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula II-A (en la que $A^3 = H$) con HNR^2R^3 seguido de amoníaco en un disolvente adecuado. Cuando $A^3 = H$, se emplearon los procedimientos típicos para el acoplamiento que se han descrito en el Esquema 3 (conversión de CO_2H en $COCl$ por tratamiento con $SOCl_2$ o cloruro de oxalilo seguido de reacción con HNR^2R^3 o tratamiento de CO_2H y HNR^2R^3 con EDC o DCC junto con DMAP, HOBT, o HOAt y similares) para proporcionar la transformación de un ácido carboxílico en una amida. Cuando $A^3 =$ alquilo tal como metilo o etilo, el tratamiento del éster con $Al(NR^2R^3)$ proporcionó la conversión de CO_2A^3 en $CO(NR^2R^3)$. El tratamiento posterior con amoníaco proporcionó los compuestos de Fórmula I-A.

Los compuestos de Fórmula I-A' (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-CO_2A^3$) e I-A'' (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-CO_2H$) se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 29:



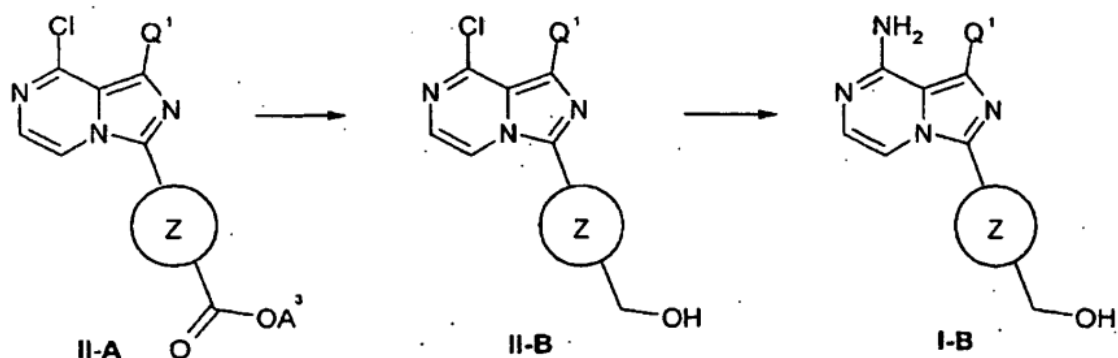
en el que Q^1 es como se ha definido previamente para los compuestos de Fórmula I y $A^3 =$ alquilo tal como metilo o etilo.

En una preparación típica del compuesto de Fórmula I-A', se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula II-A con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $100\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. En la mayoría de los casos, las reacciones se realizaron en un tubo cerrado herméticamente. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Normalmente se usó un exceso de amoníaco y la reacción se monitorizó con el fin de garantizar que la adición de amoníaco al resto de éster no ocurriera en un grado considerable. Además, en una preparación típica del compuesto de Fórmula I-A'', se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula I-A' en condiciones típicas de saponificación tales como NaOH en THF/ H_2O /MeOH. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue una mezcla de THF/ H_2O /MeOH. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre ta y aproximadamente $60\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula II-B (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z-CH_2OH$) e I-B (compuestos de Fórmula

I-AA en la que $R^1 = Z-CH_2OH$) se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 30:

Esquema 30



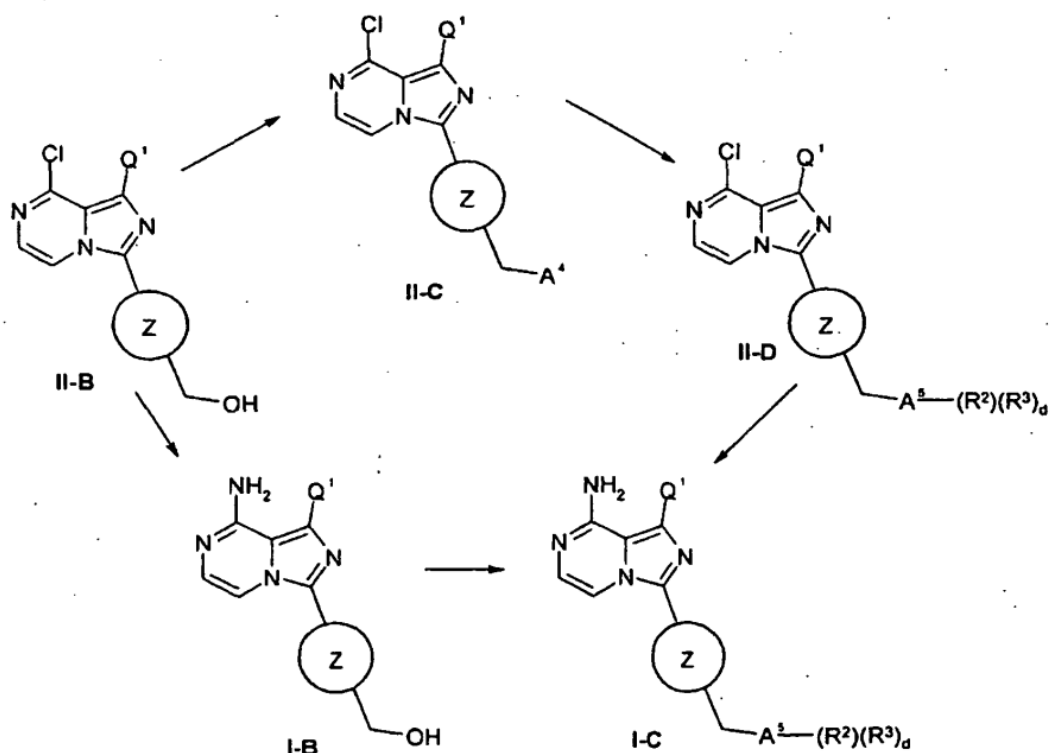
en el que Q^1 es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y $A^3 =$ hidrógeno o alquilo tal como metilo o etilo.

- 5 En una preparación típica del compuesto de Fórmula I-B, se trata el compuesto de Fórmula II-A con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado, tal como THF para proporcionar el compuesto de Fórmula II-B. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. El disolvente preferente fue THF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. El tratamiento posterior del compuesto de Fórmula II-B en las condiciones de amonólisis descritas anteriormente (amoníaco en isopropanol en un tubo cerrado herméticamente a $120\text{ }^\circ\text{C}$), proporcionó el compuesto de Fórmula I-B.
- 10
- 15

Los compuestos de Fórmula II-C (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z-CH_2A^4$), II-D (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z-CH_2A^5(R^2)(R^3)_d$), I-B (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-CH_2OH$) e I-C (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-CH_2A^5(R^2)(R^3)_d$) se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 31:

20

Esquema 31

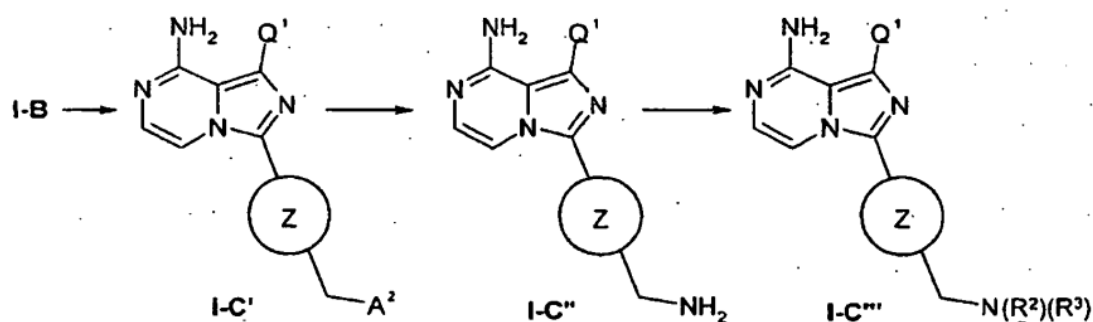


en el que Q¹, R², y R³ son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I; A⁴ = grupo saliente adecuado tal como OTs, OMs, OTf, o halo tal como cloro, bromo, o yodo; d = 0 ó 1; y A⁵ = N, O ó S.

- 5 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-C, el grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula II-B se convirtió en un grupo saliente adecuado, A⁴, tal como Cl, OTs, OMs, u OTf, por reacción con SOCl₂ o Ts₂O, Ms₂O, o Tf₂O para proporcionar el compuesto de Fórmula II-C. La reacción del compuesto de Fórmula II-C con HA⁵(R²)(R³)_d proporcionó el compuesto de Fórmula II-D. La reacción posterior del compuesto de Fórmula II-D en las condiciones de amonólisis descritas anteriormente proporcionó el compuesto de Fórmula I-C. Además, el compuesto de Fórmula II-B se convirtió en el compuesto de Fórmula I-B como se ha descrito anteriormente en el Esquema 30. La conversión posterior del compuesto de Fórmula I-B en el compuesto de Fórmula I-C se consiguió siguiendo las condiciones descritas previamente para la conversión del compuesto de Fórmula II-B en el compuesto de Fórmula II-C y la conversión posterior del compuesto de Fórmula II-C en un compuesto de Fórmula II-D (con la conversión neta de OH en A⁵(R²)(R³)_d). Además, el compuesto de Fórmula II-B se puede convertir directamente en el compuesto de Fórmula II-D por tratamiento del compuesto de Fórmula II-B con diversos agentes de alquilación o con fenoles mediante la reacción de Mitsunobu para proporcionar los compuestos de Fórmula II-D (compuestos de Fórmula II en la que R¹ = CH₂-Z-A⁵(R²)(R³)_d en el que A⁵ = O, d = 0, y R² = alquilo o arilo).
- 10
- 15

Los compuestos de Fórmula I-C' (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z-CH₂-A²), I-C'' (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z-CH₂-NH₂), e I-C''' (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z-CH₂-N(R²)(R³)) se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 32:

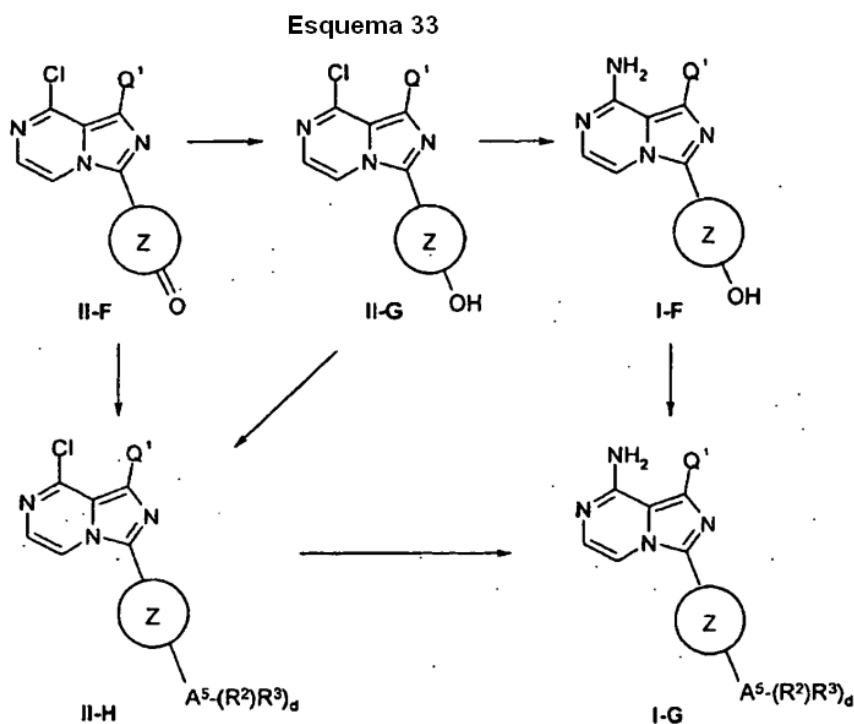
Esquema 32



en el que Q^1 , R^2 , y R^3 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y $A^2 =$ ftalimido o N_3 .

5 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-C', I-C'', e I-C''', el grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula I-B se convirtió en A^2 , siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Esquema 5 para la conversión del compuesto de Fórmula VII en el compuesto de Fórmula VI. La reacción del compuesto de Fórmula I-C' en las condiciones descritas en el Esquema 4 proporcionó el compuesto de Fórmula I-C''. La reacción del compuesto de Fórmula I-C'' con, pero no limitado a, diversos agentes de alquilación, diversos aldehídos/cetonas en condiciones de aminación reductora, diversos agentes de acilación tales como anhídrido acético, cloruros de benzoilo, o ácidos carboxílicos en presencia de EDC o DCC con HOBT o HOAT, o con agentes de sulfonación tales como Ts_2O o $MeSO_2Cl$ proporcionó los compuestos de Fórmula I-C'''. Por ejemplo, en una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-C''', se trata un compuesto de Fórmula I-C'' con un agente de acilación adecuado en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue cloroformo. Las bases adecuadas para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, trialkilaminas tales como DMF, TEA, o trialkilaminas unidas a resina tales como PS-DIEA. La base preferente fue PS-DIEA. En el caso en el que el agente de acilación adecuado fue anhídrido acético, se consiguió la conversión del compuesto de Fórmula I-C'' en el compuesto de Fórmula I-C''' en la que $R^2 = H$ y $R^3 = COCH_3$. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78^\circ C$ y aproximadamente $120^\circ C$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $0^\circ C$ y aproximadamente $20^\circ C$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

25 Los compuestos de Fórmula II-G (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z^3-OH$), II-H (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$), I-F (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-OH$), e I-G (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$) se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 33:

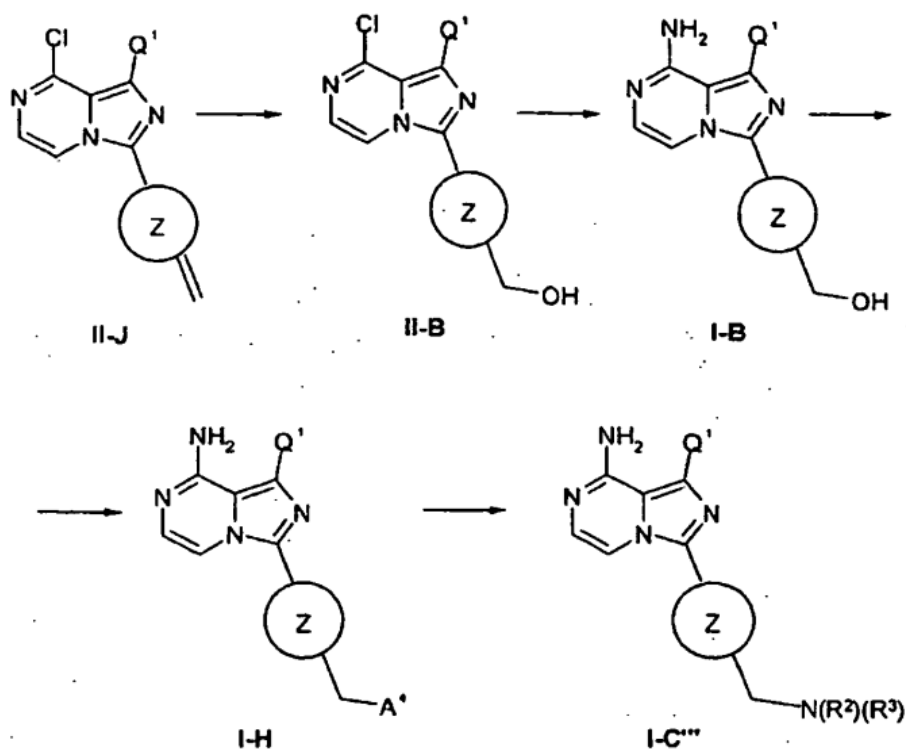


en el que Q^1 , R^2 , y R^3 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I; $d = 0$ ó 1 ; y $A^5 = N$, O ó S.

- 5 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-F e I-G, ocurren las siguientes transformaciones. El compuesto de Fórmula II-F se redujo con un agente reductor adecuado en un disolvente adecuado, tal como borohidruro sódico en MeOH para proporcionar el compuesto de Fórmula II-G. El compuesto de Fórmula II-G se sometió a las condiciones de amonólisis descritas anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula I-F. Además, los compuestos de Fórmula II-F puede reaccionar con diversas aminas en condiciones de aminación reductora (NaBH_3CN o $\text{NaBH}(\text{OAC})_3$ con $\text{HA}^5(\text{R}^2)(\text{R}^3)_d$ en el que $d = 0$, $A^5 = N$, y R^2 y R^3 son como se han descrito anteriormente para el compuesto de Fórmula I) para proporcionar los compuestos de Fórmula II-H en la que $d = 0$, $A^5 = N$, y R^2 y R^3 son como se han descrito anteriormente para el compuesto de Fórmula I. La reacción posterior de los compuestos de Fórmula II-H (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = \text{Z-A}^5(\text{R}^2)(\text{R}^3)_d$ en el que $d = 0$, $A^5 = N$, y R^2 y R^3 son como se han descrito anteriormente para el compuesto de Fórmula I) en las condiciones de amonólisis descritas anteriormente proporcionó los compuestos de Fórmula I-G. Además, se pueden sintetizar los compuestos de Fórmula II-H a partir de II-G e I-G a partir de I-F de acuerdo con las condiciones descritas en el Esquema 31 para las transformaciones de II-B en II-D e I-B en I-C, respectivamente.
- 10
- 15

Los compuestos de Fórmula I-C" (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = \text{Z-CH}_2\text{-N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$) se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 34:

Esquema 34

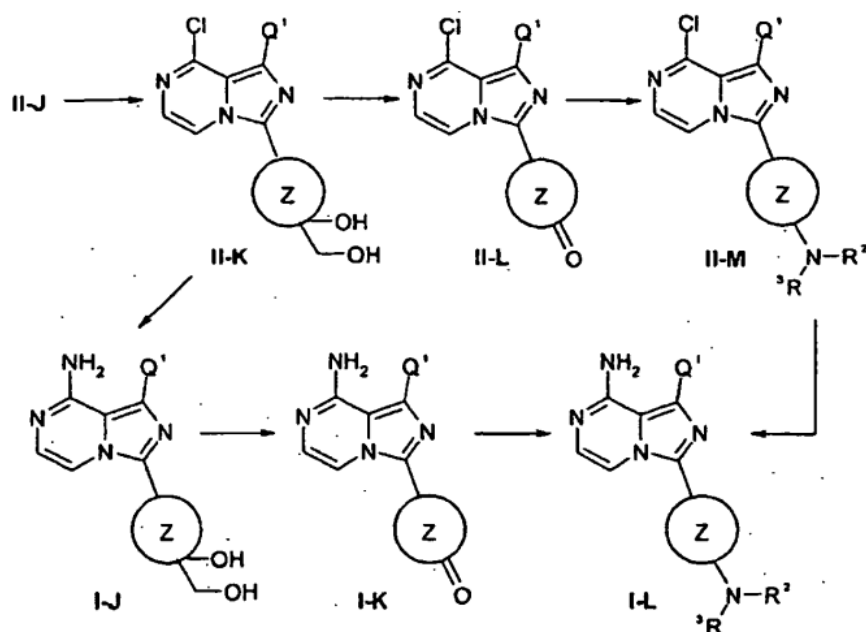


en el que Q^1 , R^2 , y R^3 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A^4 = grupo saliente adecuado tal como Cl, OTs, OMs u OTf.

- 5 En una preparación típica del compuesto de Fórmula I-C''' (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-CH_2-N(R^2)(R^3)$), ocurrieron las siguientes transformaciones. Se hicieron reaccionar los compuestos de Fórmula II-J (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z=CH_2$) con un agente de hidrobioración adecuado tal como diborano, 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN), catecolborano y similares, en un disolvente adecuado tal como THF seguido de tratamiento con un agente oxidante adecuado tal como peróxido de hidrógeno en una solución acuosa básica o $NaBO_3 \cdot H_2O$ para proporcionar los compuestos de Fórmula II-B. La reacción adicional de los compuestos de Fórmula II-B en las condiciones de amonólisis descritas anteriormente proporcionó los compuestos de Fórmula I-B. El grupo hidroxilo de los compuestos de Fórmula I-B se convirtió a continuación en un grupo saliente adecuado, A^4 , tal como OTs, OMs, u OTf, por reacción con Ts_2O , Ms_2O , o Tf_2O , respectivamente, para proporcionar los compuestos de Fórmula I-H. La reacción posterior de los compuestos de Fórmula I-H con $HN(R^2)(R^3)$ en el que R^2 y R^3 son como se han descrito previamente para los compuestos de Fórmula I proporcionó el compuesto de Fórmula I-C''' (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-CH_2-N(R^2)(R^3)$).
- 10
- 15

Los compuestos de Fórmula I-J (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-OH(CH_2OH)$), I-K (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z=O$), e I-L (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z-NR^2R^3$) se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 35:

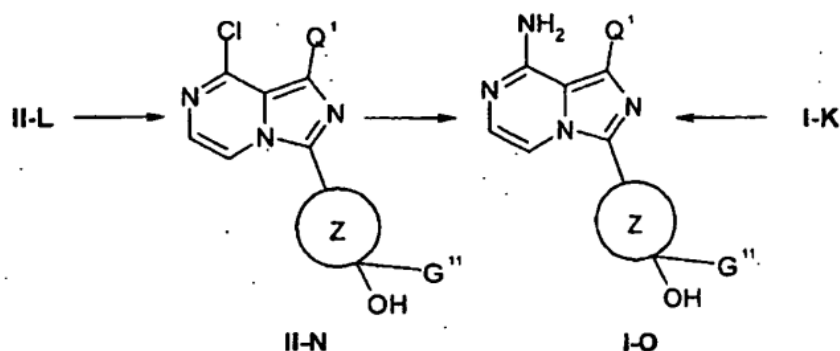
Esquema 35



en el que Q¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

- 5 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-J (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z-OH(CH₂OH)), I-K (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z=O), e I-L (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z-NR²R³), se trató el compuesto de Fórmula II-J (compuestos de Fórmula II en la que R¹ = Z=CH₂) y se hizo reaccionar con un agente de dihidroxilación adecuado tal como tetraóxido del osmio en presencia de NMO en un disolvente adecuado tal como THF para proporcionar el compuesto de Fórmula II-K (compuestos de Fórmula II en la que R¹ = Z-OH(CH₂OH)) en forma de una mezcla de isómeros cis y trans. Los compuestos de Fórmula II-K (compuestos de Fórmula II en la que R¹ = Z-OH(CH₂OH)) se trataron con un agente oxidante adecuado, tal como, pero no limitado a, NaIO₄, que convierte el diol en un resto cetona, proporcionando el compuesto de Fórmula II-L (compuestos de Fórmula II en la que R¹ = Z=O). El compuesto de Fórmula II-L (compuestos de Fórmula II en la que R¹ = Z=O) se trató a continuación en condiciones típicas de aminación reductora, involucrando una amina adecuada, HNR²R³ y un agente reductor adecuado, tal como, pero no limitado a, NaBH(OAc)₃ o NaBH(CN)₃, proporcionando el compuesto de Fórmula II-M (compuestos de Fórmula II en la que R¹ = Z-NR²R³). El compuesto de Fórmula II-M (compuestos de Fórmula II en la que R¹ = Z-NR²R³) se trató en condiciones de amonólisis, amoníaco en isopropanol en una bomba de acero inoxidable a 110 °C, para proporcionar el compuesto de Fórmula I-L (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z-NR²R³). Además, el compuesto de Fórmula II-K (compuestos de Fórmula II en la que R¹ = Z-OH(CH₂OH)) se trató en las condiciones de amonólisis descritas anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula I-J (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z-OH(CH₂OH)) en forma de una mezcla de isómeros. El compuesto de Fórmula I-J (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z-OH(CH₂OH)) se trató con un agente oxidante adecuado tal como, pero no limitado a, NaIO₄, convirtiendo el diol en un resto cetona, para proporcionar el compuesto de Fórmula I-K (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z=O), que se trató en las condiciones típicas de aminación reductora descritas anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula I-L (compuestos de Fórmula I-AA en la que R¹ = Z-NR²R³).
- 20
- 25 Los compuestos de Fórmula I-O (compuestos de Fórmula I en la que R¹ = Z³-OH(G¹¹)) se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 36:

Esquema 36

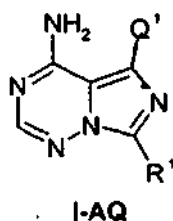


en el que Q^1 y G^{11} son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I.

5 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-O (compuestos de Fórmula I en la que $R^1 = Z-OH(G^{11})$), se hizo reaccionar el resto cetona del compuesto de Fórmula II-L (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z=O$) con un reactivo nucleófilo adecuado tal como MeMgBr o MeLi en un disolvente adecuado tal como THF para proporcionar el compuesto de Fórmula II-N (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z-OH(G^{11})$). El compuesto de Fórmula II-N (compuestos de Fórmula II en la que $R^1 = Z-OH(G^{11})$) se hizo reaccionar en condiciones de amonólisis, amoníaco en isopropanol en una bomba de acero inoxidable a 110 °C, para proporcionar el compuesto de Fórmula I-O (compuestos de Fórmula I en la que $R^1 = Z-OH(G^{11})$). Además, el compuesto de Fórmula I-O (compuestos de Fórmula I en la que $R^1 = Z-OH(G^{11})$) se preparó por reacción del compuesto de Fórmula I-K (compuestos de Fórmula I-AA en la que $R^1 = Z=O$) con un reactivo nucleófilo adecuado tal como MeMgBr o MeLi en un disolvente adecuado tal como THF.

15 Los expertos en la materia deberían apreciar que en algunas situaciones, un sustituyente que es idéntico o que tiene la misma reactividad que un grupo funcional que se ha modificado en uno de los procedimientos anteriores, tendrá que experimentar una protección seguido de una desprotección para proporcionar el producto deseado y evitar las reacciones secundarias no deseadas. De forma alternativa, se puede emplear otro de los procedimientos descritos en la presente invención para evitar que compitan los grupos funcionales. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores adecuados y procedimientos para su adición y retirada en la siguiente referencia: "Protective Grupos in Organic Syntheses", T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1989.

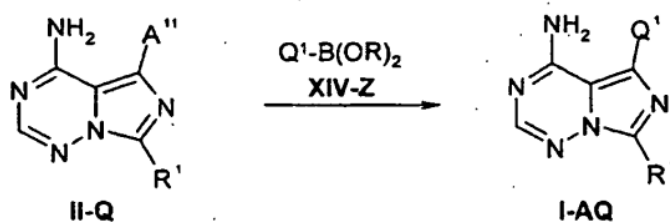
20 El compuesto de Fórmula I-AQ es igual al compuesto de Fórmula I en la que $X_1 = CH$; X_2, X_3 y $X_5 = N$; X_4, X_6 , y $X_7 = C$ y $J = H$ o NH_2 :



El Procedimiento AQ se usó cuando se prepararon los compuestos de Fórmula I-AQ como se muestra a continuación en el Esquema 37:

25 Procedimiento AQ:

Esquema 37



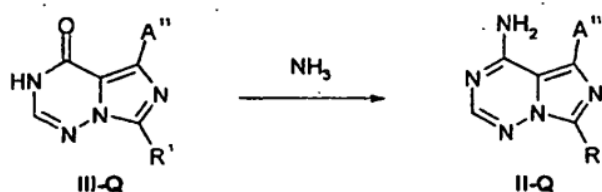
en el que Q^1 y R^1 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I, A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I; $B(OR)_2$ = ácido/éster borónico adecuado.

5 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula I-AQ, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula II-Q con un ácido/éster borónico adecuado (Q^1 - $B(OR)_2$) en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Suzuki. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, agua, éteres tales como THF, glicina, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue glicina/agua. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 80 °C y aproximadamente 100 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Un experto en la materia podrá apreciar que se pueden aplicar procedimientos alternativos para la preparación de los compuestos de Fórmula I-AQ a partir de II-Q. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula II-Q podría reaccionar con un reactivo de organoestaño adecuado Q^1 - $SnBu_3$ o similares en un disolvente adecuado mediante procedimientos típicos para el acoplamiento de Stille.

20 Los compuestos de Fórmula II-Q del Esquema 37 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 38:

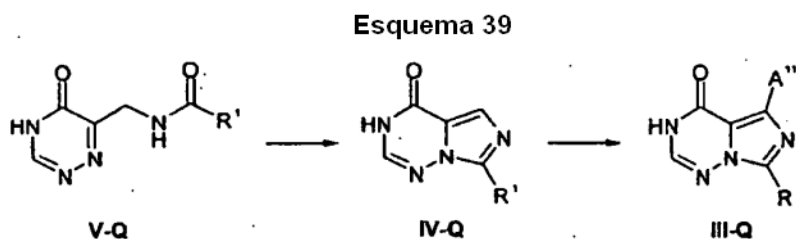
Esquema 38



en el que R^1 es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I.

25 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula II-Q, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula III-Q con oxiclórico de fósforo ($POCl_3$) y triazol, y piridina seguida de amoníaco (NH_3) en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glicina, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 50 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 0 °C y aproximadamente 25 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

35 Los compuestos de Fórmula III-Q del Esquema 38 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 39:

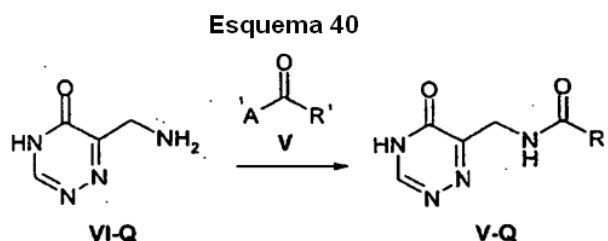


en el que R¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I; A¹¹ = halógeno tal como Cl, Br, o I.

5 En una preparación típica de un compuesto de Fórmula III-Q, el producto intermedio V-Q se convirtió en el compuesto de Fórmula IV-Q. El producto intermedio de Fórmula V-Q se trató con oxiclورو de fósforo (POCl₃) en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares, disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃), y MeCN. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. El disolvente preferente fue MeCN. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. El producto intermedio de Fórmula III-Q se preparó por reacción del producto intermedio de Fórmula IV-Q con un agente de halogenación adecuado. Los agentes de halogenación adecuados incluyeron, pero no se limitaron a, Br₂, I₂, Cl₂, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida. El agente de halogenación preferente fue N-yodosuccinimida. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 75 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmulas IV-Q y III-Q en las que J = NH₂ se pueden convertir respectivamente en los compuestos de Fórmulas IV-Q y III-Q en las que J = H, mediante procedimientos de diazotación conocidos por los expertos en la materia. Un procedimiento típico incluye el tratamiento de un compuesto de Fórmula IV-Q o III-Q en la que J = NH₂ con nitrito de terc-butilo en un disolvente adecuado tal como THF o DMF.

30 Los compuestos de Fórmula V-Q del Esquema 39 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 40:



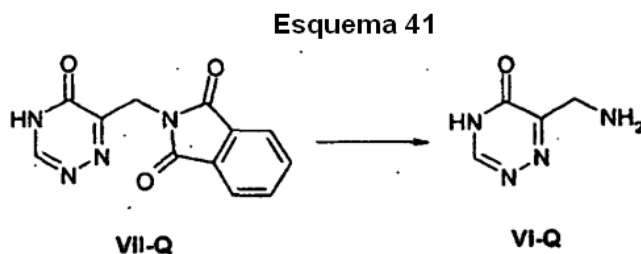
en el que R¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I; A¹ = OH, alcoxi, o un grupo saliente tal como cloro o imidazol.

35 En una preparación típica de un compuesto de Fórmula V-Q, se hicieron reaccionar un compuesto de Fórmula VI-Q y un compuesto de Fórmula V en condiciones adecuadas para el acoplamiento de amida. Las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de los compuestos de Fórmula VI-Q y V (en la que A¹ = OH) con agentes de acoplamiento tales como DCC o EDC junto con DMAP, HOBt, HOAt y similares, o reactivos como EEDQ. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DCM. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C.

Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a 22 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

De forma alternativa, se hicieron reaccionar los compuestos de Fórmula VI-Q y V (en la que A¹ = F, Cl, Br, I) con bases tales como TEA o etildisopropilamina y similares junto con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para su uso en este procedimiento incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; piridina; disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 40 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 0 °C y 25 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los compuestos de Fórmula VI-Q y V (en la que A¹ = F, Cl, Br, I) y de la base y cantidades inferiores a la estequiométrica de DMAP aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, se pueden encontrar otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de una amina (compuesto de Fórmula VI-Q) en una amida (compuesto de Fórmula V-Q) en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2^a ed.; Wiley & Sons: Nueva York, 1999, pp 1941-1949.

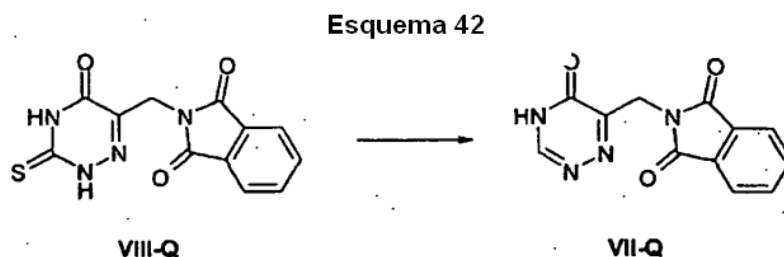
Los compuestos de Fórmula VI-Q del Esquema 40 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 41:



En una preparación típica, de un compuesto de Fórmula VI-Q, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula VII-Q en las condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado. Las condiciones adecuadas incluyen el tratamiento del compuesto de Fórmula VII-Q con hidrazina o metilhidrazina en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados tales como cloroformo o DCM; y disolventes alcohólicos tales como MeOH y EtOH. Si fuera necesario, se pueden usar mezclas de estos disolventes, sin embargo los disolventes preferentes fueron EtOH y DCM. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C. Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a 22 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula VI-Q en la que J = NH₂ se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Het. Chem., (1984), 21, 697.

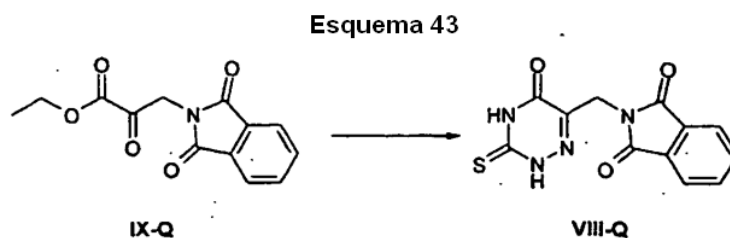
Los compuestos de Fórmula VII-Q del Esquema 41 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 42:



En una preparación típica de un compuesto de Fórmula VII-Q, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula VIII-Q con níquel Raney en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN (CH₃CN);

alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue EtOH. El procedimiento anterior se puede realizar a temperaturas entre aproximadamente ta y aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realizó aproximadamente a 80 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. Además se puede preparar un compuesto de Fórmula VII-Q haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula VIII-Q con un agente oxidante adecuado en un disolvente adecuado. Los agentes oxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, peróxido de hidrógeno (H₂O₂), ácido 3-cloro peroxibenzoico (mCPBA) y similares. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; CH₃CN; y DMA; disolventes clorados tales como CH₂Cl₂ o CHCl₃. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DMA. El procedimiento anterior se puede realizar a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y 100 °C. Preferentemente, la reacción se realizó de aproximadamente ta a 70 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula VIII-Q del Esquema 42 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 43:



En una preparación típica de un compuesto de Fórmula VIII-Q, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula IX-Q con tiosemicarbazida y una base adecuada en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitaron a TEA; etil-diisopropilamina y similares. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMA; DMSO; MeCN (CH₃CN); alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo (CHCl₃). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue EtOH. El procedimiento anterior se puede realizar a temperaturas entre aproximadamente ta y aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre aproximadamente 40 °C y 80 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores. El compuesto de Fórmula IX-Q se puede preparar de acuerdo con procedimientos de la bibliografía como Knutsen Lars J. S. et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1984, 229-238.

Los expertos en la materia deberían apreciar que en algunas situaciones, un sustituyente que es idéntico o que tiene la misma reactividad que un grupo funcional que se ha modificado en uno de los procedimientos anteriores, tendrá que experimentar una protección seguida de una desprotección para proporcionar el producto deseado y evitar las reacciones secundarias no deseadas. De forma alternativa, se puede emplear otro de los procedimientos descritos en la presente invención para evitar que compitan los grupos funcionales. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores adecuados y procedimientos para su adición y retirada en la siguiente referencia: "Protective Grupos in Organic Syntheses", T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1989.

El Procedimiento AW también se usó cuando se prepararon compuestos de Fórmula II-Q como se muestra a continuación en el Esquema 44:

Procedimiento AW:

Esquema 44

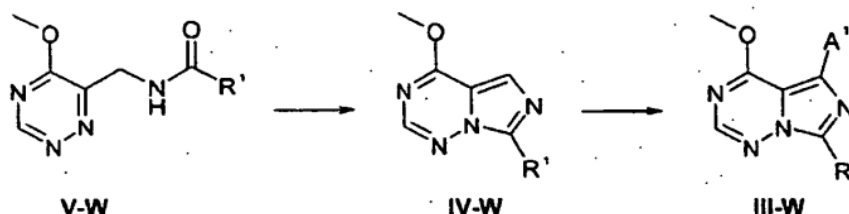


en el que Q^1 y R^1 son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I, y A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I.

5 En una preparación típica de los compuestos de Fórmula II-Q, se hizo reaccionar el compuesto de Fórmula III-W con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue isopropanol. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $0^\circ C$ y aproximadamente $50^\circ C$.
 10 Preferentemente, la reacción se realizó entre $0^\circ C$ y aproximadamente $22^\circ C$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

15 Los compuestos de Fórmula III-W del Esquema 44 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 45:

Esquema 45

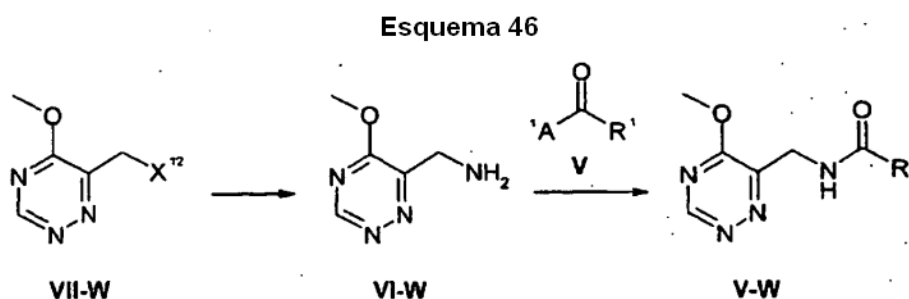


en el que R^1 es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I y A^{11} = halógeno tal como Cl, Br, o I.

20 En una preparación típica de un compuesto de Fórmula III-W, el compuesto V-W se convirtió en el compuesto de Fórmula IV-W. El compuesto de Fórmula V-W se trató con oxiclورو de fósforo ($POCl_3$) o la "sal de Vilsmeier" aislada [CAS 33842-02-3] en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares, disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$), y MeCN (CH_3CN). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. El disolvente preferente fue MeCN. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78^\circ C$ y aproximadamente $120^\circ C$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $40^\circ C$ y aproximadamente $95^\circ C$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. Los compuestos de Fórmula III-W se prepararon por reacción del compuesto de Fórmula IV-W con un agente de halogenación adecuado. Los agentes de halogenación adecuados incluyeron, pero no se limitaron a, Br_2 , I_2 , Cl_2 , N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, o N-yodosuccinimida. El agente de halogenación preferente fue N-yodosuccinimida. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; alcoholes tales como MeOH, EtOH, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como DCM o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferente fue DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente $-78^\circ C$ y aproximadamente $120^\circ C$. Preferentemente, la reacción se realizó entre $40^\circ C$ y aproximadamente $75^\circ C$. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores.

Básicamente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de los reactivos aunque cuando fue necesario se usaron cantidades superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula V-W del Esquema 45 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 46:



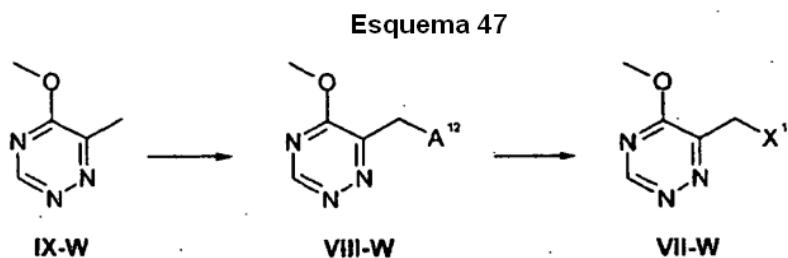
5

en el que R^1 es como se ha definido anteriormente para el compuesto de Fórmula I, X^{12} = azido, o amino mono o diprotectado y A^1 = OH, alcoxi o un grupo saliente tal como cloro o imidazol.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula V-W, se hizo reaccionar el compuesto VI-W con el compuesto V en condiciones adecuadas para el acoplamiento de amida. Las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, las descritas para la conversión del compuesto XIII en el compuesto XII como se ha mostrado en el Esquema 10. Los compuestos de Fórmula VI-W se prepararon a partir de los compuestos de Fórmula VII-W. Un procedimiento típico para la conversión de compuestos de Fórmula VII-W en los compuestos de Fórmula VI-W involucra someter a un compuesto de Fórmula VII-W, en la que X^{12} = azido, a condiciones reductoras tales como, pero no limitadas a, hidrogenación catalítica en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, glicina, y similares, disolventes alcohólicos tales como MeOH, EtOH y similares, y ésteres tales como EtOAc, acetato de metilo y similares. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferentes fueron EtOAc y MeOH. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. De forma alternativa, cuando X^{12} = azido, se podría conseguir la reducción a los compuestos de Fórmula VI-W por tratamiento de un compuesto de Fórmula VII-W con triaril o trialkilfosfinas en presencia de agua en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, dioxano y similares, disolventes alcohólicos tales como MeOH, EtOH y similares, ésteres tales como EtOAc, acetato de metilo y similares, DMF, MeCN, y piridina. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferentes fueron THF y MeCN. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores.

Cuando X^{12} = amino mono o diprotectado, se podría efectuar la desprotección mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia y como se desvelan en: "Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1989.

Los compuestos de Fórmula VII-W del Esquema 46 se prepararon como se muestra a continuación en el Esquema 47:



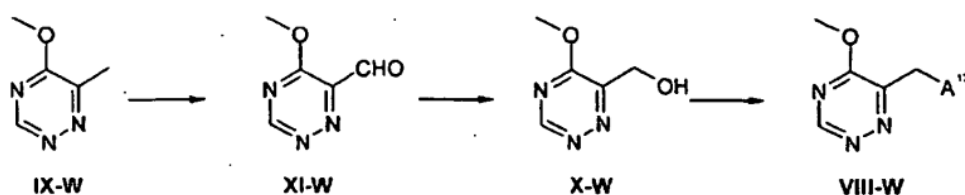
en el que X^{12} es como se ha definido para un compuesto de fórmula VII-W y A^{12} = yodo, bromo, cloro, tosilato, mesilato u otro grupo saliente.

En una preparación típica de un compuesto de Fórmula VII-W en la que X^{12} = azida, se hizo reaccionar el compuesto VIII-W con una sal de azida, tal como azida sódica o de litio en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, disolventes alcohólicos tales como EtOH, butanol y similares, ésteres tales como EtOAc, acetato de metilo y similares, DMF, MeCN, acetona y DMSO. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferentes fueron acetona y DMF. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores. De forma alternativa, cuando X^{12} = amino mono o diprotectado, se hicieron reaccionar los compuestos de Fórmula VIII-W con aminas protegidas de forma adecuada en las que el grupo protector se selecciona de modo que la naturaleza nucleófila del nitrógeno bien se mantenga o bien se pueda aumentar por la acción de un reactivo tal como una base. Los expertos en la materia reconocerán que tales grupos protectores incluyen, pero no se limitan a, bencilo, tritilo, alilo, y derivados de alquiloicarbonilo tales como BOC, CBZ y Fmoc.

Los compuestos de Fórmula VIII-W en la que A^{12} = halógeno, se preparan a partir de los compuestos de Fórmula XI-W. En un procedimiento típico, los compuestos de Fórmula XI-W se tratan con reactivos de halogenación tales como, pero no limitados a, N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, ácido tricloroisocianúrico, N,N'-1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, bromo y yodo, preferentemente en presencia de una o más fuentes de radicales tales como peróxido de dibenzoilo, azobisisobutironitrilo o luz en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, disolventes clorados tales como tetracloruro de carbono, DCM, α,α,α -trifluorotolueno y similares, ésteres tales como formiato de metilo, acetato de metilo y similares, DMF, y MeCN. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferentes fueron tetracloruro de carbono y α,α,α -trifluorotolueno. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores.

De forma alternativa, los compuestos de Fórmula VIII-W en la que A^{12} = tosilato o mesilato se prepararon a partir de los compuestos de Fórmula X-W como se muestra en el Esquema 48. En una preparación típica de un compuesto de Fórmula VIII-W, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula X-W con un agente de sulfonación tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo en presencia de una base tal como, pero no limitada a, DIEA o TEA en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en la reacción anterior incluyeron, pero no se limitaron a, disolventes clorados tales como DCM, 1,2-dicloroetano y similares, éteres tales como THF, éter dietílico y similares, DMF y MeCN. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferentes fueron THF y DCM. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores.

Esquema 48



Los compuestos de Fórmula X-W se prepararon a partir de los compuestos de Fórmula XI-W. En una preparación típica de un compuesto de Fórmula X-W, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula XI-W con un reactivo reductor tal como, pero no limitado a, borohidruro sódico, borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en la reacción anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como THF, éter dietílico y similares, y alcoholes tales como EtOH, MeOH, isopropanol y similares. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. Los disolventes preferentes fueron THF y MeOH. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores.

Los compuestos de Fórmula XI-W se prepararon a partir de los compuestos de Fórmula IX-W. En una preparación típica de un compuesto de Fórmula XI-W, se hizo reaccionar un compuesto de Fórmula IX-W con un reactivo oxidante tal como, pero no limitado a, dióxido de selenio, dióxido de manganeso, permanganato potásico y similares, en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en la reacción anterior incluyeron, pero no se limitaron a, disolventes clorados tales como DCM, 1,2-dicloroetano y similares, agua, ácido acético y sulfolano. Cuando fue necesario, se usaron mezclas de estos disolventes. El procedimiento anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, la reacción se realizó entre 40 °C y aproximadamente 95 °C. El procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención se realizó de forma preferente a aproximadamente la presión atmosférica aunque cuando fue necesario se usaron presiones superiores o inferiores.

Los expertos en la materia podrán apreciar que los compuestos de Fórmula IX-W se pueden preparar mediante rutas desveladas en la bibliografía, por ejemplo como en Bulletin de la Societe Chimique de France, (1973), (6)(Pt. 2), 2126.

Los compuestos de Fórmula I-AQ y/o sus precursores se pueden someter a diversas interconexiones de grupo funcional como medio para acceder a algunas funcionalidades que no se pueden introducir directamente como resultado de una química incompatible. Los ejemplos de tales manipulaciones del grupo funcional aplicables a los compuestos de Fórmula I-AQ y sus precursores son similares, pero no se limitan a, los descritos en los Esquemas 28-36.

Preparaciones

Se preparó 8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina usando procedimientos análogos a los descritos para trans-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo y su precursor trans-4-(((3-cloropirazin-2-il)metil)amino)carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo, usando ácido ciclobutanocarboxílico en lugar de ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico.

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

Se agitaron 8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina (1058 mg, 5,1 mmol) y NIS (1146 mg, 5,1 mmol) en DMF anh. (10 ml) a 60 °C en atmósfera de Ar durante 6 h. La reacción se diluyó con DCM (~400 ml), se lavó (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (cartucho de 50 g, 10:1 - 8:1 - 7:1 - 6:1 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,75 (quint, J = 1,2 Hz; 8,4 Hz, 1H), 2,62-2,42 (m, 4H), 2,32-1,98 (m, 2H); MS (ES+): m/z 334,0 (100) [MH⁺]; HPLC: t_R = 3,38 min (OpenLynx, polar_5 min).

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

Una bomba Parr que contiene 8-cloro-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazina (759 mg, 2,3 mmol) en IPA (100 ml) se saturó con NH₃(g) durante 5 min a 0 °C y a continuación se cerró herméticamente y se calentó a 115 °C durante 38 h. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se repartió entre DCM (200 ml) y H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,63 (a, 2H), 3,68-3,73 (m, 1H), 2,60-2,38 (m, 4H), 2,20-1,90 (m, 2H); MS (ES+): m/z 315,9 (100) [MH⁺]; HPLC: t_R = 1,75 min-(OpenLynx, polar_5 min).

Éster de metilo del ácido trans-4-(8-amino-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclohexanocarboxílico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para 3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina, excepto por el uso de éster de metilo del ácido trans-4-(8-cloro-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclohexanocarboxílico. RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,52 (s a, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 6H) MS (ES+): m/z 400,98 (100) [M+1].

Éster de metilo del ácido trans-4-(8-cloro-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclohexanocarboxílico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para 8-cloro-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazina, excepto por el uso de trans-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,62 - 1,69 (m, 2 H), 1,79 - 1,94 (m, 2 H), 2,01 - 2,26 (m, 5 H), 2,30 - 2,51 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 7,32 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 5,05 Hz, 1 H). MS (ES+): m/z 419,71, 421,73 [MH⁺].

trans-4-(8-Cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Se disolvió trans-4-(((3-cloropirazin-2-il)metil)amino)carbonil)-ciclohexanocarboxilato de metilo (29,00 g, 93,02 mmol) en MeCN anhidro (930 ml), DMF anhidra (9 ml) y POCl₃ (10,4 ml, 110 mmol) y se calentó a 55 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación el residuo sólido se recogió en

DCM, y a continuación se basificó a pH 10 con amoníaco 2 M en isopropanol. La mezcla se concentró al vacío, se redisolvió en DCM, y a continuación se cargó sobre gel de sílice basificado con TEA. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/DCM 2:3) para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,63 (ddd, J = 13,2, 13,2, 13,2, 3,2 Hz, 2H), 1,85 (ddd, J = 13,2, 13,2, 13,2, 2,8 Hz, 2H), 2,10 (dd, J = 14,4, 3,2 Hz, 2H), 2,19 (dd, J = 14,0, 3,2 Hz, 2H), 2,46 (tt, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,96 (tt, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 7,33 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 294,17/296,14 (100/86) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,85 min (OpenLynx, polar_5 min).

trans-4-(((3-Cloropirazin-2-il)metil)amino)carbonil)ciclohexanocarboxilato de metilo

Una solución en THF (370 ml) de ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (15,14 g, 81,30 mmol) y CDI (13,18 g, 81,30 mmol) se puso en atmósfera de nitrógeno y se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, y a continuación se añadieron sal de bis-hidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metilamina (16,00 g, 73,91 mmol) y DIEA (31,52 g, 244,00 mmol, 42,5 ml). Después de agitar a 60 °C durante 20 h, la reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna de vidrio sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/EtOAc 3:2) para obtener el producto deseado puro en forma de un polvo cremoso de color blanco ligeramente amarillento; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,43-1,65 (m, 4H), 2,01-2,14 (m, 4H), 2,25 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,34 (tt, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,70 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,81 (s, a, -NH), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H); MS (ES⁺): m/z 312,17/314,12 (84/32) [MH⁺]; HPLC: t_R = 2,44 min (OpenLynx, polar_5 min).

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

Se saturó [3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]metanol (6,9 g) en i-PrOH (200 ml) con NH₃(g), mediante el paso de una corriente lenta de amoníaco durante 10 min a -20 °C, y a continuación se calentó en una bomba Parr a 110 °C durante 2 d. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a ta, se filtró a través de un vidrio sinterizado y el residuo sólido y el matraz de Parr se aclararon con i-PrOH varias veces. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja que todavía contenía NH₄Cl. El material se recogió en MeCN a reflujo (250 ml) y se filtró en caliente. La etapa se repitió con otra porción de MeCN caliente (200 ml). Los filtrados se MeCN combinados se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. HPLC: (polar 5 min) 0,53 y 1,51 min; MS (ES⁺): 345,1 (100, M⁺+1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,2 Hz, 0,27H, isómero minoritario), 6,95 (d, J = 5,2 Hz, 1,29H solapado con el isómero minoritario), 6,63 (a, 2H), 4,61 (t, J = 5,2 Hz, 0,27H, isómero minoritario), 4,52 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (quint, J = 5,6 Hz, 0,32H, isómero minoritario), 3,54 (quint, J = 5,6 Hz, 1H), 2,52-2,25 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H).

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

A una solución de NIS (6,31 g, 28,0 mmol) en DMF anhidra (100 ml) en atmósfera de Ar se añadió [3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]metanol seco (6,67 g) disuelto en DMF anh. (30 ml). El matraz que contenía [3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]metanol se aclaró con otra porción de DMF anh. (20 ml) y el aclarado se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se calentó a 60 °C (ta -60 °C: 30 min) y se agitó a esta temperatura durante 3 h. A continuación la mezcla se enfrió a ta, y se repartió entre Na₂S₂O₃ ac. 1 M (60 ml), salmuera (60 ml) y DCM (160 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (0-8 % de MeOH en DCM) para proporcionar un material, homogéneo al UV tanto por TLC como por HPLC, que todavía contenía DMF. El material se disolvió en DCM (200 ml), se lavó con agua (3 x 40 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. HPLC (polar 5 min) 2,52 min; MS (ES⁺): m/z (rel. int.) 364,0 (100, M⁺+1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 4,8 Hz, 0,22 H, isómero minoritario), 7,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 0,23 H, isómero minoritario), 3,83-3,80 (m, 0,7 H), 3,72-3,62 (m, 3 H), 2,75-2,55 (m, 4 H), 2,42-2,32 (m, 1-2 H).

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

A una solución de 8-cloro-3-(3-metilciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazina (4,48 g, 20,4 mmol) en THF anh. (255 ml) a -78 °C en atmósfera de Ar, se añadió gota a gota 9-BBN (61,2 ml, 0,5 M en THF, 30,6 mmol) durante 8 min (suspensión). Se reemplazó el baño de refrigeración con hielo-H₂O y la reacción se dejó calentar lentamente a ta. Después de agitar durante 17 h, se añadió H₂O (100 ml) seguido, después de ~5 min, de NaBO₃·H₂O (12,2 g, 122,3 mmol) añadido de una vez. La reacción se agitó a ta durante 5 h y a continuación se filtró a través de Celita. La Celita y los sólidos residuales se lavaron con DCM y EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para producir una solución acuosa, que se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color amarillo claro que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (DCM:MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. HPLC: t_R (HPLC dirigida a masas, polar 7 min) 2,52 min; MS (ES⁺): 238,0. La adición se puede realizar a 0 °C. La suspensión se aclara rápidamente después del intercambio de los baños de refrigeración. El producto final contenía 1,5-cis-octanodiol derivado del 9-BBN. Se estimó, en base a los datos de RMN ¹H, que se obtuvieron aproximadamente un 66 % del material objetivo y un 33 % del producto secundario. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa en bruto; la estereoselectividad del producto fue 4-5:1 según se comprobó por RMN

¹H.

(8-Cloro-3-(3-metilen-ciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazina)

Se disolvió (3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-metilen-ciclobutanocarboxílico (52,1 g, 219,2 mmol) en 1,0 l de MeCN anhidro. A continuación se añadieron DMF (1,0 ml) y POCl₃ (100 ml, 1,09 mol). La reacción se calentó a 55 °C durante 30 min con un burbujeo lento de N₂ en la reacción. A continuación la reacción se concentró al vacío, y se basificó con NH₃ frío 2,0 M en IPA con CH₂Cl₂. La fase de IPA/CH₂Cl₂ se concentró al vacío y las sales se disolvieron con una cantidad mínima de agua y se extrajeron con CH₂Cl₂ (4 x). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ sat. (1 x), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyendo con Hex:EtOAc 2:1] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,24-3,30 (4 H, m), 3,78-3,85 (1 H, m), 4,89-4,94 (2 H, m), 7,33 (1 H, d, J = 4,99 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 5,09 Hz), 7,82 (1 H, s); MS (ES+): m/z 220,28/222,30 (100/80) [MH⁺]; HPLC: t_R = 2,87 min (OpenLynx, polar_5 min).

(3-Cloropirazin-2-ilmetil)amida del ácido 3-metilen-ciclobutanocarboxílico

Se disolvieron bis-HCl de C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina (1,0 g, 4,62 mmol), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (1,31 g, 6,47 mmol, 1,4 eq.), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,141 g, 1,15 mmol, 0,25 eq.), y DIEA (2,42 ml, 1,79 g, 13,9 mmol, 3,0 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (25 ml). A esta solución se añadió una solución de ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico (0,622 g, 5,54 mmol, 1,2 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (25 ml) en atmósfera de N₂ y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (2 x), NaHCO₃ (1 x), agua (1 x), y salmuera (1 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título en bruto, en forma de un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 20 g/70 ml, eluyendo con 10 % de hexano en acetato de etilo], proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Además, el compuesto del título se pudo preparar mediante la siguiente ruta: se disolvieron 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (0,824 g, 5,08 mmol, 1,1 eq.) y ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico (0,570 g, 5,08 mmol, 1,1 eq.) en THF anhidro (12 ml) y se mantuvo en agitación a 60 °C durante 2 h. Se añadió una solución de bis-HCl de C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina (1,0 g, 4,62 mmol) y DIEA (2,42 ml, 1,79 g, 13,9 mmol, 3,0 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (13 ml) a la mezcla del ácido y la reacción se mantuvo en agitación a 60 °C, en atmósfera de N₂, durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ (2 x) y salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto, en forma de un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 20 g/70 ml, eluyendo con 10 % de hexano en acetato de etilo], proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,86-2,96 (m, 2H), 3,03-3,19 (m, 3H), 4,72 (dd, J = 4,4, 0,8 Hz, 2H), 4,79-4,84 (m, 2H), 6,78 (s, -NH), 8,32-8,34 (m, 1H), 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1 H); MS (ES+): m/z 238,19 (90) [MH⁺]; HPLC: t_R = 2,67 min (OpenLynx, polar_7 min).

cis-3-(8-Amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanol

En un reactor de presión de Parr se disolvió 3-(8-cloro-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutanol (4,159 g, 0,0119 mol) con amoníaco 2,0 M en alcohol isopropílico (40 ml). La mezcla se enfrió a -20 °C y se saturó con amoníaco. La reacción se calentó a 110 °C durante 63 h, momento en el que se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPFC Jones sobre una columna de gel de sílice de 25 g eluyendo con 5-8 % de MeOH:CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. MS (ES+): m/z 330,88 (100) [MH⁺], 331,89 (10) [MH⁺⁺]; HPLC: t_R = 0,48 min (OpenLynx, polar_5 min); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,55 - 2,76 (m, 2 H) 3,06 - 3,22 (m, 2 H) 3,32 - 3,50 (m, 1 H) 4,51 - 4,69 (m, 1 H) 6,15 (s a, 2 H) 7,24 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 5,05 Hz, 1 H).

cis-3-(8-Cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanol

Se disolvió 3-(8-cloro-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutanona (5,0 g, 14 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH (35,0 ml) y CH₂Cl₂ (35,0 ml). Se añadió lentamente a la solución una mezcla de tetrahidrobórato sódico (560 mg, 14,0 mmol), observándose desprendimiento de gas. Después de 4,5 h a ta en atmósfera de nitrógeno, la reacción se concentró al vacío. La mezcla en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPFC Jones sobre una columna de gel de sílice de 50 g eluyendo con 50 % de EtOAc en Hexano hasta 100 % de EtOAc, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ES+): m/z 349,81 (100) [MH⁺], 351,50 (30) [MH⁺⁺]; HPLC: t_R = 2,49 min (OpenLynx, polar_5 min); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,41 - 2,54 (m, 2 H) 2,78 - 3,05 (m, 1 H) 3,12 - 3,32 (m, 1 H) 4,08 - 4,75 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,31 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 4,80 Hz, 1 H).

(1-Yodo-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina)

Se añadió una solución 2 N de amoníaco en alcohol isopropílico (350 ml) y THF (30 ml, 0,4 mol) a 8-cloro-1-yodo-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazina (19,91 g, 0,04612 mol) en una bomba Parr y se enfrió a -78 °C. Se burbujeó amoníaco en la solución durante 8-10 min. La bomba se cerró herméticamente, se agitó y se calentó a 110 °C durante 3 d. A continuación se evaporó el disolvente al vacío y se purificó por cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (se humedeció con CHCl_3 , se secó, se cargó con sílice, y se eluyó con 8 % de $(\text{NH}_3 \text{ 7 N})$ MeOH en CHCl_3), lo que proporcionó el compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,31 (1 H, d, $J = 5,01$), 7,16 (1 H, d, $J = 6,25$), 5,83 (2 H, s), 3,49 (1 H, m), 3,06 (1 H, m), 2,76 (4 H, m), 2,64 (8 H, m), 2,46 (3H, s); MS (ES+): m/z 412,89/413,91 (50/10) [MH^+]; HPLC: $t_R = 0,31$ min. (OpenLynx, polar_5 min.).

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

Se añadió 1-metilpiperazina (5,75 ml, 0,0514 mol) en 1,2-dicloroetano (1096,7 ml, 13,892 mol) a 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanona (17,00 g, 0,04892 mol) y triacetoxiborohidruro sódico (21,8 g, 0,0978 mol). La reacción se agitó a ta durante 3h. La reacción se concentró, se disolvió en CH_2Cl_2 , y a continuación se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. El producto se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El producto se lavó abundantemente a través de un lecho rápido de gel de sílice (se humedeció con 100 % de CHCl_3 , eluyendo con 8 % de $(\text{NH}_3 \text{ 7 N})$ MeOH en CHCl_3), para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,63 (1 H, d), 7,30 (1 H, d), 3,42 (1 H, m), 2,94 (1 H, m), 2,65 (4 H, m), 2,44 (8 H, m), 2,32 (3 H, s); MS (ES+): m/z 431,85/433,87 (100/45) [MH^+]; HPLC: $t_R = 1,82$ min. (OpenLynx, polar_5 min.).

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

15 Se trató 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanona (1,95 g, 8,80 mmol) en THF anhidro (77,78 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno lentamente con una solución 3,0 M de cloruro de metilmagnesio en THF (5,9 ml). La solución se agitó durante 3 h a -78°C , a continuación se inactivó con 40 ml de NH_4Cl acuoso semisaturado (NH_4Cl diluido en una mezcla 1:1 con agua) a -78°C y se dejó calentar a ta. La mezcla se extrajo a continuación con EtOAc (3 x 40 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM 1:1 hasta 4 % de MeOH en EtOAc/DCM (1:1) para proporcionar el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 2,74 - 2,60 (m, 4 H), 3,75 - 3,39 (m, 1 H), 7,35 (d, $J = 5,04$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 5,00$ Hz, 1 H) y 7,86 (s, 1 H). MS (ES+): m/z 238,15 y 240,17 [MH^+].

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

25 Se disolvieron cis-3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol (2,20 g, 9,26 mmol) y NIS (2,71 g, 12,0 mmol) en DMF (36,6 ml, 0,472 mol) y se agitaron a 60°C durante 4 h. A continuación la mezcla se concentró al vacío y el residuo se reconstituyó en EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y estos lavados se extrajeron de nuevo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexanos 1:1 para proporcionar el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,72 - 2,59 (m, 4 H), 3,37-3,29 (m, 1 H), 7,32 (d, $J = 4,91$ Hz, 1 H) y 7,60 (d, $J = 4,96$ Hz, 1 H). MS (ES+): m/z 363,95 y 365,91 [MH^+].

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

35 Se añadió una solución 2 M de amoníaco en isopropanol (80 ml) y THF (5 ml) a cis-3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol (2,77 g, 7,62 mmol) en un reactor presurizado de Parr. La mezcla se enfrió a -78°C y a continuación se burbujeó gas amoníaco en la solución durante 4-6 min. El reactor se cerró herméticamente y a continuación se calentó a 110°C durante 15 h. A continuación el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 7 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,44 (s, 3 H), 2,32 - 2,51 (m, 4 H), 3,33 - 3,52 (m, 1 H), 6,61 (s a, 2 H), 7,03 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H) y 7,62 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H).

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

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para 3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina, excepto por el uso de 8-cloro-3-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazina. HPLC: $t_R = 1,87$ min. (OpenLynx polar_5 min). MS (ES $^+$): m/z - 350,74 (100) [MH^+].

45 8-Cloro-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazina

A una mezcla agitada de 3-(8-cloro-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutanona (150,00 mg, 0,43 mmol) en DCM (10,00 ml) se añadió lentamente una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (0,12 ml, 0,94 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C . La mezcla agitada se dejó calentar hasta ta en 1 hora y se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió a continuación con NaHCO_3 ac. y se extrajo con DCM. A continuación se retiró el disolvente para obtener un producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para 3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina, excepto por el uso de [3-(8-cloro-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutil]-dimetil-amina. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,25 (s a, 6 H), 2,47 (s a, 2 H), 2,63 (c, $J = 8,17$ Hz, 2 H), 2,93 (s a, 1 H), 3,30 - 3,41 (m, 1 H), 5,64 (s

a, 2 H), 7,03 (d, $J = 4,80$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 4,80$ Hz, 1 H). HPLC: $t_R = 0,36$ min. (OpenLynx polar_5 min.). MS (ES⁺): m/z 357,73 (100) [MH⁺].

[3-(8-Cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutil]-dimetil-amina

5 A un matraz seco cargado con 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutanona (400,0 mg, 1,15 mmol) en THF (9,0 ml) se añadieron DIEA (0,42 ml, 2,42 mmol), e hidrocloreuro de dimetilamina (0,19 g, 2,30 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (539 mg, 2,42 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con una solución acuosa de NaHCO₃ (2 x 30 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío hasta un sólido. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES⁺): m/z 344,73/345,81 (100/10) [MH⁺].

10 (3-(8-Cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanona)

15 Una solución de 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-hidroximetilciclobutanol (4,08 g, 0,011 mol) en THF (120 ml) y agua (40 ml) se cargó con peryodato sódico (2,8 g, 0,013 mol) a 0 °C. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y a continuación se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,56 (1 H, d, $J = 4,94$ Hz), 7,32 (1 H, d, $J = 4,98$ Hz), 3,64 (5 H, m); MS (ES⁺): m/z 347,82 y 349,85 [MH⁺]; HPLC: $t_R = 2,89$ min. (OpenLynx, polar_5 min.).

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

20 Se disolvieron en atmósfera inerte N-yodosuccinimida (3,6 g, 0,016 mol) y 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-hidroximetilciclobutanol (3,16 g, 0,012 mol) en DMF (30 ml) y se calentaron a 60 °C durante 3,0 h. A continuación la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un aceite oscuro y se purificó por HPFC Jones sobre una columna de gel de sílice de 20 g, eluyendo con 5 % de MeOH:CH₂Cl₂ para proporcionar un sólido esponjoso de color pardo claro que se trituró con éter dietílico y hexanos para proporcionar el compuesto del título. MS (ES⁺): m/z 379,85 y 381,80 [MH⁺]; HPLC: $t_R = 2,30$ min (OpenLynx, polar_5 min).

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

25 A una solución en THF (170 ml) de 8-cloro-3-(3-metilenciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazina (3,1 g, 14 mmol), se añadieron agua (18 ml), N-óxido de N-metilmorfolina al 50 % en agua (3,2 ml) y osmiato potásico deshidratado (200 mg, 0,70 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a ta durante 4 h. Se añadió sulfito sódico (8,0 g, 70,0 mmol) a la mezcla de reacción y se mantuvo en agitación durante 30 min, momento en el que la reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se extrajo de la fase acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y los lavados acuosos combinados se extrajeron de nuevo con EtOAc (5 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color castaño/blanquecino. MS (ES⁺): m/z 254,17 (100) [MH⁺], HPLC: $t_R = 1,95$ min (OpenLynx, polar_5 min).

30

Ácido 3-metilen-ciclobutanocarboxílico

35 A una solución de 3-metilenciclobutanocarbonitrilo (100,0 g, 1,042 mol) en EtOH (1,00 l) y agua (1,00 l) se añadió hidróxido potásico (230,0 g, 4,2 mol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 h, a continuación se retiró el EtOH al vacío y la solución se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH = 1 con HCl conc. (300,0 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (4 x 1 l) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,64-3,44 (m, 5H), 4,60-4,98 (m, 2H) y 10,64 (s a, 1H).

40

3-Metilenciclobutanocarboxilato de etilo

45 Se añadió yodoetano (7,5 ml, 93,0 mol) a ta a una mezcla de ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico (10,0 g, 80,0 mmol) y carbonato de cesio (56,0 g, 170,0 mmol) en DMF anhidra (500,00 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 16 h y a continuación se repartió entre éter dietílico (1 l) y salmuera (1 l). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 l), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (t, 3 H), 2,71-3,27 (m, 5 H), 4,15 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H) y 4,53-4,96 (m, 2 H).

N-[(3-cloropirazin-2-il)metil]-3-metilenciclobutanocarboxamida

50 Se disolvieron 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (8,24 g, 50,81 mmol) y ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico (5,70 g, 50,81 mmol) en THF anhidro (100 ml) y se mantuvieron en agitación a 60 °C durante 4 h. Se añadió a la mezcla una solución de bis-hidrocloreuro de C-(3-cloropirazin-2-il)metilamina (10,0 g, 46,19 mmol) y DIEA (32,30 ml, 184,76 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (150 ml) y la reacción se mantuvo en agitación a ta durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y la solución resultante se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.), agua (H₂O) y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío

para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50-70 % de EtOAc/hexano para proporcionar producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,92-2,94 (2 H, m), 3,05-3,14 (2 H, m), 4,60 (2 H, d, *J* = 4,24 Hz), 4,80-4,84 (2 H, m), 6,75 (1 H, s a), 8,33 (1 H, d, *J* = 4,22 Hz), 8,45 (1 H, d, *J* = 2,54 Hz). MS (ES⁺): *m/z* 238 y 240 [MH⁺].

5 8-Cloro-3-(3-metilenciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazina

Se trató N-[(3-cloropirazin-2-il)metil]-3-metilenciclobutanocarboxamida (52,1 g, 219,2 mmol) en MeCN anhidro (1,0 l) con DMF (1,0 ml) y POCl₃ (100 ml, 1,09 mol) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 30 min en una corriente suave de N₂. A continuación la reacción se concentró al vacío y el residuo se reconstituyó en CH₂Cl₂ y se trató con NH₃ frío 2,0 M en IPA. Esta mezcla se concentró al vacío, se añadió agua para disolver las sales, y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 60 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ sat. (1 x 70 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc (v:v = 2:1) para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,24-3,30 (4 H, m), 3,78-3,85 (1 H, m), 4,89-4,94 (2 H, m), 7,33 (1 H, d, *J* = 4,99 Hz), 7,53 (1 H, d, *J* = 5,09 Hz) y 7,82 (1 H, s). MS (ES⁺): *m/z* 220,28, 222,30 [MH⁺].

15 1-Bromo-3-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

A una solución agitada de 1-bromo-8-cloro-3-yodo-imidazo[1,5-a]pirazina (250,00 mg, 0,696 mmol) en i-PrOH (8 ml) en una bomba Parr se añadieron 7 ml de amoníaco en agua (35 %). La solución resultante se agitó a 95 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM como eluyente). Las fracciones se recogieron y se combinaron, y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un residuo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES⁺): *m/z*: 338,80, 340,81 [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 1,64 min (OpenLynx: polar_5 min).

1-Bromo-8-cloro-3-yodo-imidazo[1,5-a]pirazina

A una solución agitada de 8-cloro-3-yodo-imidazo[1,5-a]pirazina (730,0 mg, 2,61 mmol) en DMF (8,00 ml) se añadió NBS (557,9 mg, 3,13 mol) en 3 porciones a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta ta y se agitó a ta durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla 30 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para obtener un material en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H). MS (ES⁺): *m/z*: 357,68, 359,67, 361,68 [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 3,22 min (OpenLynx: polar_5 min).

30 8-Cloro-3-yodo-imidazo[1,5-a]pirazina

A una solución agitada de 8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazina (200,00 mg, 1,30 mmol) en THF (10,0 ml) se añadió lentamente n-BuLi en hexano (2,5 M, 0,62 ml, 1,55 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 min. A continuación se añadió lentamente a esta mezcla una solución de yodo (429,7 mg, 1,693 mol) en 3 ml de THF. La mezcla se dejó calentar hasta 30 °C en 1 hora. La reacción se interrumpió con 2 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 5,05, 1,01 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H). MS (ES⁺): *m/z* 279,86/281,90 [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 2,70 min (OpenLynx, polar_5 min).

8-Cloro-imidazo[1,5-a]pirazina

A un matraz secado al horno llenado con nitrógeno se añadió N-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-formamida (3,000 g, 0,01748 mol) seguido de MeCN (60 ml). Se añadió POCl₃ (4,89 ml, 0,0524 mol) a la mezcla de reacción gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min antes de añadir DMF (0,2 ml). A continuación la mezcla se calentó a ta y se agitó a ta durante una noche. Se retiró de exceso de POCl₃ a presión reducida y el residuo se inactivó con una solución 2 N de NH₃ en i-PrOH a 0 °C con agitación vigorosa hasta ajustar el pH a 9. A continuación se cargó la mezcla de reacción en bruto con agua y la fase acuosa se lavó con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H). MS (ES⁺): *m/z* 154,13, 156,02 [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 2,02 min (OpenLynx, polar_7 min).

N-(3-Cloro-pirazin-2-ilmetil)-formamida

A una solución de bis-hidrocloruro de C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (6,0 g, 0,027 mol) en DMF (50 ml) se añadieron hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (7,9 g, 0,041 mol), diisopropiletilamina (24,2 ml, 0,139 mol), hidrato (400,0 mg, 0,003 mol) y ácido fórmico (1,57 ml, 0,041 mol). La reacción se mantuvo en agitación a ta durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (5 % de DCM en hexano). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,72 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,53 Hz, 1H). MS (ES⁺): *m/z* 172,11, 174,09 [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 1,57 min (OpenLynx, polar_7 min).

bis-Hidrocloreto de C-(3-cloropirazin-2-il)metilamina

Una solución de 2-(3-cloropirazin-2-ilmetil)-isoindolo-1,3-diona (10,0 g, 36,5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (200 ml) se cargó con hidrazina (2,87 ml, 2,93 g, 91,3 mmol, 2,5 eq.) a ta, en atmósfera de N_2 . Después de 2,5 h, se añadió MeOH (300 ml) y la reacción se calentó hasta que la solución fue homogénea. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 19 h. Se retiró por filtración el precipitado de color blanco que se había formado (producto secundario de 2,3-dihidroftalazina-1,4-diona), y se lavó varias veces con éter. El filtrado claro se concentró al vacío, el concentrado se disolvió en EtOAc y se filtró de nuevo para retirar un precipitado de color blanco. Se retiraron todos los disolventes, obteniendo un aceite de color amarillo, que se disolvió en EtOAc y éter y se cargó con HCl (g). Inmediatamente precipitó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. El compuesto del título se secó en un horno a 40 °C durante 72 h, proporcionando el compuesto del título, en forma de un sólido de color amarillo oscuro. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,55 (2 H, s), 8,27 (1 H, d, $J = 2,52$ Hz), 8,54 (1 H, d, $J = 2,56$ Hz); MS (ES+): m/z 143,96/145,96 (100/60) [MH^+]; HPLC: $t_R = 0,41$ min (OpenLynx, polar_7 min).

1-[(3-Oxociclobutil)carbonil]oxi}pirrolidina-2,5-diona

En un reactor de 5 l equipado con flujo de nitrógeno y un agitador de cabezal se añadió N-hidroxisuccinimida (250,0 g, 2,172 mol) y ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico (248 g, 2,17 mol). Se añadió EtOAc (3,4 l) y la reacción se enfrió a 16 °C. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución de DCC al 25 % en EtOAc (2,17 mol) mediante un embudo de adición durante 7 minutos y a continuación la mezcla se calentó a 45 °C. Después de 2 h, la mezcla se filtró y el filtrado se lavó una vez con EtOAc (1 l x 1) y se evaporó al vacío hasta sequedad para proporcionar el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83 (s a, 4H), 3,30-3,39 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H) y 3,67-3,73 (m, 1H).

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

En un matraz de una boca de fondo redondo (5 l), se añadieron éster de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo del ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico (217,2 g, 0,937 mol), sal de hidrocloreto de C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (153,3 g, 0,852 mol) y THF (760 ml). A continuación se añadió una solución de NaHCO_3 al 10 % (1,07 kg) y después de 20 min se dejó que se separaran las fases y se retiró la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 x 700 ml, 1 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (350 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. Este sólido se suspendió de nuevo en EtOAc (915 ml) y DMF (132 ml) y la solución se puso en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 10,5 °C. A continuación se añadió oxiclورو de fósforo (159 ml, 1,70 mol) durante 15 minutos y la reacción se mantuvo en agitación durante 45 min. La solución de reacción se vertió a continuación lentamente en una solución acuosa al 22 % de Na_2CO_3 a 10 °C. Se añadió agua (1 l) y se dejó que se separaran las fases. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 x 1 l, 1 x 0,5 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío hasta que quedaron aproximadamente 0,5 l de disolvente. Se añadió heptano y la suspensión se concentró al vacío hasta que se retiró la mayoría del EtOAc. La suspensión resultante se filtró para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,59-3,68 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,86-3,94 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) y 7,85 (s, 1H).

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

Se disolvió 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanona (47,7 g, 215 mmol) en DMF (200 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -4 °C. Se disolvió N-bromosuccinimida (40,3 g, 226 mmol) en DMF (140 ml) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción. Después de 5 min, se añadió agua (400 ml), el sólido resultante se aisló por filtración y los sólidos se lavaron con agua para obtener el compuesto del título. RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,45-3,53 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 2H), 4,08-4,16 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) y 8,30 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz).

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

Se trató 3-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanona (51,988 g, 0,17 mol) en THF anhidro (550 g, 620 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C con una solución 3,0 M de cloruro de metilmagnesio en THF (130 ml, 0,38 mol) durante 30 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y a continuación se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se inactivó con NH_4Cl al 14 % (132 g). Se añadió EtOAc a la fase acuosa y el pH se ajustó a ~5 con HCl al 20 % y se separaron las fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío hasta una suspensión, se añadieron 0,5 l de tolueno y la mezcla se concentró al vacío hasta que se retiró el EtOAc. La suspensión se calentó a reflujo hasta que fue homogénea y a continuación se dejó enfriar para proporcionar el producto deseado, que se aisló por filtración y se secó al vacío. RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,37 (s, 3H), 2,35-2,49 (m, 4H), 3,52 (dddd, 1H, $J = 9,6, 9,6, 9,6, 9,6$ Hz), 5,18 (s a, 1H), 7,37 (d, 1 H, $J = 5,2$ Hz) y 8,26 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

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

Se añadió una solución de amoníaco al 35 % (132 ml, 2,9 moles) a una suspensión de cis-3-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol (22,0 g, 0,06463 mol) en 2-butanol (81 ml). La mezcla se calentó a 90 °C en un matraz de presión durante 15 h y a continuación se concentró hasta ~130 ml, se enfrió a temperatura ambiente y se recogió el sólido por filtración. Este material se lavó con agua (3 x 22 ml) y se secó a 40 °C al vacío.

para proporcionar producto deseado. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,5 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,6 (s a, 2H), 5,1 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 4H) y 1,4 (s, 3H).

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

- 5 A una solución de 1,2,4-triazol (1,28 g, 18,59 mmol) en piridina anhidra (10 ml) se añadió oxocloruro de fósforo (POCl₃) (0,578 ml, 6,20 mmol) y se agitó a ta durante 15 min. Esta mezcla se cargó gota a gota (3,5 min) con una solución de 7-ciclobutil-5-yodo-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (0,653 mg, 2,07 mmol) en piridina anhidra (14 ml) y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NH₃ 2 M en isopropanol (IPA) hasta pH básico y a continuación se dejó que alcanzara la ta y se agitó durante un período adicional de 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner poroso y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con 30 % de EtOAc en DCM] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,93-2,04 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,49-2,62 (m, 2H), 4,00-4,12 (m, 1H), 7,82 (s, 1H); MS (ES+): m/z 316,08 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,59 min (MicromassZQ, polar_5 min).

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

- 15 Una solución de 7-ciclobutil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (789 mg, 4,15 mmol) y N-yodosuccinimida (NIS, 933 mg, 4,15 mmol) en DMF anhidra (40 ml) se agitó durante una noche a ta. Se añadió una cantidad adicional de 4 eq. de NIS y la reacción se calentó a 55 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se repartió entre DCM y H₂O y se separó. La fase acuosa se lavó con DCM (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato sódico 1 M (Na₂S₂O₃) (1 x) y salmuera (1 x), se secaron sobre sulfato sódico (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El sólido se trituró con EtOAc al 20 % en DCM y se filtró a través de un embudo Büchner poroso para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,84-1,96 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 1H), 2,25-2,43 (m, 4H), 3,84-3,96 (m, 1H), 7,87 (s, 1H); MS (ES+): m/z 317,02 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,62 min (MicromassZQ, polar_5 min).

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

- 25 Una solución en bruto de (5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-6-ilmetil)amida del ácido ciclobutanocarboxílico (1,33 g, 6,39 mmol) en oxocloruro de fósforo (POCl₃) (10 ml) se calentó a 55 °C. La reacción se calentó durante 2 h y a continuación se concentró al vacío y el aceite en bruto se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se inactivó con NH₃ 2 M en isopropanol (IPA) hasta pH ligeramente básico. Esta mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío, se repartió entre DCM y H₂O y se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con 5 % de MeOH en DCM], para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,86-1,96 (m, 1H), 2,00-2,13 (m, 1H); 2,26-2,46 (m, 4H); 3,87-4,00 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 11,7 (s a, 1H); MS (ES+): m/z 191,27 (100) [MH⁺], HPLC: t_R = 2,06 min (MicromassZQ, polar_5 min).

- 35 (5-Oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-6-ilmetil)amida del ácido ciclobutanocarboxílico

- 40 A una solución de 6-aminometil-4H-[1,2,4]triazin-5-ona (500 mg, 3,96 mmol) y DIEA (0,829 ml, 4,76 mmol) en N,N-DMF anhidra (20 ml) y piridina anhidra (2 ml) se añadió gota a gota cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,451 ml, 3,96 mmol) a 0 °C, a continuación se calentó a ta y se agitó durante un período adicional de 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (2 ml), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con 5 % de MeOH en DCM (200 ml) x 10 % de MeOH en DCM (800 ml)], para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,7-1,82 (m, 1H), 1,70-1,92 (m, 1H); 1,97-2,07 (m, 2H); 2,07-2,19 (m, 2H); 3,55-3,67 (m, 1H); 4,19 (d, 2H); 7,97 (t a, J = 5,6 Hz, 1H); 8,67 (s, 1H); MS (ES+): m/z 209,25 (100) [MH⁺], HPLC: t_R = 1,56 min (MicromassZQ, polar_5 min).

6-Aminometil-4H-[1,2,4]triazin-5-ona

- 45 Una suspensión de 2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-6-ilmetil)isoindolo-1,3-diona (4 g, 15,6 mmol) en DCM/EtOH (1:1) (150 ml) se cargó con hidrazina anhidra (1,23 ml, 39,0 mmol) y se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido de color blanquecino se trituró con CHCl₃ templado y se filtró a través de un embudo poroso. A continuación se trituró el sólido con MeOH caliente a ebullición y se filtró a través de un embudo poroso para proporcionar un sólido de color blanquecino. El material se trituró una segunda vez como se hizo anteriormente y se secó durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3,88 (s, 2H), 8,31 (s, 1H); MS (ES+): m/z 127,07 (100) [MH⁺], HPLC: t_R = 0,34 min (MicromassZQ, polar_5 min).

2-(5-Oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-6-ilmetil)isoindolo-1,3-diona

- 55 Una suspensión de 2-(5-oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-ilmetil)isoindolo-1,3-diona (1,0 g, 3,47 mmol) en EtOH (40 ml) se cargó con un exceso de Ni Raney (3 espátulas) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró caliente a través de un lecho corto de celita, se lavó con una mezcla caliente de EtOH/THF (1:1)

(100 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4,75 (s, 2H), 7,84-7,98 (m, 4H), 8,66 (s, 1H); MS (ES+): m/z 257,22 (100) [MH⁺].

2-(5-Oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-ilmetil)indan-1,3-diona

- 5 Una suspensión de éster de etilo del ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-2-oxo-propiónico (20 g, 76,6 mmol) en EtOH anhidro (300 ml) se cargó con tiosemicarbazida (6,98 g, 76,6 mmol) en una porción y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó con N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (26,7 ml, 76,56 mmol) y se calentó a 40 °C durante 6 h y a continuación se agitó a ta durante un período adicional de 10 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido se trituró con EtOH/EtOAc caliente, se filtró y se lavó con EtOAc. El sólido se secó durante una noche en un horno de vacío (40 °C) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4,68 (s, 2H), 7,85-7,95 (m, 4H); MS (ES+): m/z 289,2 (100) [MH⁺].

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

- 15 Se enfrió ácido trans-4-(Aminometil)ciclohexanocarboxílico (10,00 g, 0,06361 mol) en una solución acuosa al 10 % de NaOH (5,60 g en 55 ml) a 0 °C y se trató durante 15 min con cloroformiato de bencilo (11 ml, 0,076 mol) con agitación vigorosa. Después de una hora la solución se acidificó (HCl (ac.) 1 M) y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y hexano y a continuación se secó en un horno de vacío durante una noche para proporcionar 17,23 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,93-0,99 (m, 2H), 1,38-1,46 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 3,06 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,83 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,31-7,36 (m, 5H). MS (ES+): m/z 292 [MH⁺].

- 20 [(trans-4-(((3-Cloropirazin-2-il)metil]carbamoil)ciclohexil)metil]carbamato de bencilo

- 25 A una solución de sal de hidrocloreuro de C-(3-cloropirazin-2-il)metilamina (0,100 g, 0,533 mmol) en DCM (1,35 ml) se añadieron hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,16 g, 0,83 mmol), N,N-diisopropil-etilamina (0,14 ml, 0,83 mmol), (0,075 g, 0,56 mmol) y ácido trans-4-(((benciloxi)carbonil]amino)metil)ciclohexano-carboxílico (0,21 g, 0,70 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche, a continuación se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat. (ac.) y salmuera, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo aislado de esta manera se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1:1) para proporcionar 0,173 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,00-1,03 (m, 2H), 1,45-1,51 (m, 2H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 3H), 4,68 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,79 (a, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,79 (a, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H), 8,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H). MS (ES+): m/z 417,14 [MH⁺].

- 30 {[trans-4-(8-Cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato de bencilo

- 35 A una suspensión de [(trans-4-(((3-cloropirazin-2-il)metil]carbamoil)ciclohexil)metil]carbamato de bencilo (0,100 g, 0,220 mmol) en EtOAc (0,9 ml) y DMF (0,068 ml) a 0 °C se añadió lentamente POCl₃ (0,082 ml, 0,88 mmol). Después de agitar a ta durante una hora, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaHCO₃ sólido. Después de un periodo adicional de 10 min a 0 °C y 20 min a ta, la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió agua (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 0,096 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15-1,19 (m, 2H), 1,76-1,87 (m, 3H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,84 (a, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,31-7,40 (m, 6H), 7,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H). MS (ES+): m/z 399,26 [MH⁺].

- 40 {[trans-4-(8-Cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato de bencilo

- 45 A una solución de {[trans-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato de bencilo (1,49 g, 0,00374 mol) en DMF (0,6 ml) se añadió NIS (1,0 g, 0,0045 mol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante una noche, a continuación se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (20 ml), y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La mezcla en bruto aislada de esta manera se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano → hexano: EtOAc 1:1 para proporcionar 1,7 g del compuesto del título. MS (ES+): m/z 525,01 [MH⁺].

{[trans-4-(8-Amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato de bencilo

- 50 Una solución de {[trans-4-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato de bencilo (1,70 g, 0,00324 mol) en IPA (30 ml) se enfrió a -78 °C, se trató con una corriente de gas amoníaco durante 3 min y a continuación se calentó a 110 °C en un recipiente de Parr durante una noche. La solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con agua para proporcionar 1,37 g del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,08-1,17 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,86 (a, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,76 (a, 2H), 7,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H). MS (ES+): m/z 5,7,36 [MH⁺].

- 55 4-(((3-Cloropirazin-2-il)metil]carbamoil)piperidina-1-carboxilato de bencilo

- Una solución de bis-hidrocloruro de C-(3-cloropirazin-2-il)metilamina (2,00 g, 0,0107 mol) y N,N-diisopropiletilamina (2,2 g, 0,017 mol) en DCM (27,0 ml) se trató con hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,2 g, 0,017 mol), (1,5 g, 0,011 mol) y ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-piperidinacarboxílico (3,8 g, 0,014 mol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, a continuación se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml) y salmuera (20 ml), y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto obtenido de esta manera se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexano 1:1 para proporcionar 3,38 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,68-1,78 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,89-2,92 (m, 2H), 4,24-4,26 (m, 2H), 4,70 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,85 (a, 1H), 7,30-7,37 (m, 5H), 8,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H). MS (ES+): m/z 389,17 [MH⁺].
- 5 4-(8-Cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo
- A una suspensión de 4-[(3-cloropirazin-2-il)metil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,100 g, 0,220 mmol) en EtOAc (0,9 ml) y DMF (0,068 ml) a 0 °C se añadió lentamente POCl₃ (0,082 ml, 0,88 mmol). Después de agitar a ta durante una hora la mezcla se enfrió a 0 °C y a continuación se trató con NaHCO₃ sólido. La mezcla se agitó durante 20 min a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío para proporcionar 2,07 g del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,98-2,04 (m, 4H), 3,03-3,20 (m, 3H); 4,30-4,33 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,35-7,38 (m, 5H), 7,26 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H). MS (ES+): m/z 371,22 [MH⁺].
- 15 4-(8-Cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo
- A una solución de 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,31 g, 0,00354 mol) en DMF (0,6 ml) se añadió NIS (1,6 g, 0,0071 mol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 55 °C durante 20 h, a continuación la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexanos → hexano:EtOAc 1:1 para proporcionar 1,63 g del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,95-2,04 (m, 4H), 3,02-3,15 (m, 3H), 4,29-4,32 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 5H), 7,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H). MS (ES+): m/z 497,03 [MH⁺].
- 25 4-(8-Amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo
- Una mezcla de 4-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,500 g, 0,00101 mol) en IPA (20 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con una corriente de gas amoníaco durante 3 minutos. La solución resultante se calentó a 110 °C en un recipiente de Parr antes de la concentración al vacío, la suspensión en DCM y la filtración a través de un lecho de Celita. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 0,504 g del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,88-2,02 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 3H), 4,24-4,41 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,03 (a, 2H), 7,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 5H). MS (ES+): m/z 479,33 [MH⁺].
- 30 1-Yodo-3-piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
- Se disolvió 4-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,00 g, 2,10 mmol) en HCl concentrado (30 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con EtOAc (30 ml x 3), y la fase acuosa se retiró a presión reducida para obtener un residuo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+): m/z 343,78 [MH⁺].
- 35 1-[4-(8-Amino-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona
- A una mezcla agitada de 1-yodo-3-piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (1,000 g, 2,91 mmol) y cloruro de dimetilamino-acetilo (0,38967 g, 3,20 mmol) en DMF (10,00 ml) se añadió DIEA (2,58 ml, 14,57 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos se combinaron, y se secaron (Na₂SO₄). A continuación se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+): m/z 428,74 [MH⁺].
- 40 1-Yodo-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
- En una suspensión de 8-cloro-1-yodo-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina (2,68 g, 0,00823 mol) en i-PrOH (50 ml) se burbujeó gas NH₃ durante 5 min a -78 °C, y la mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. Los datos de LC-MS mostraron que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a ta y se añadió agua (10 ml). Se recogió por filtración un sólido de color blanquecino, 1,20 g en una primera tanda. El filtrado se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se suspendió en EtOAc (20 ml), y se recogió por filtración un sólido de color blanquecino, 700 mg en una segunda tanda. En total 1,90 g, 75 % de rendimiento. LC-MS (ES+): 307 [MH⁺], RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,55 (s, 3H), 6,64 (s a, 2H), 7,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H).
- 50 55

8-Cloro-1-yodo-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina

A una solución de 8-cloro-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina (1,75 g, 0,00876 mol) en DMF (15 ml) se añadió N-yodosuccinimida (3,94 g, 0,0175 mol), y la mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (40 ml), agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 2,68 g, 94 % de rendimiento. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,72 (s, 3H), 7,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

8-Cloro-3-metilsulfanil-imidazo[1,5-a]pirazina

A una solución de éster de S-metilo del ácido (3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-tiocarbámico (3,05 g, 0,0140 mol) en MeCN (70 ml) se añadieron DMF (4,3 ml, 0,056 mol) y POCl₃ (5,2 ml, 0,056 mol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó a ta durante una noche. Los datos de LC-MS mostraron que el éster de partida se había consumido completamente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se enfrió a 0 °C y se diluyó con EtOAc (250 ml), y a continuación se inactivó con NaHCO₃ sat. ac. (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano : EtOAc = 80:20 → 70:30) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro, 1,75 g, 63 % de rendimiento. LC-MS (ES+): 200/202 (3/1) [MH⁺], y RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,71 (s, 3H), 7,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H).

Éster de S-metilo del ácido (3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-tiocarbámico

A una suspensión de sal de hidrocloreuro de C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (5,13 g, 0,0285 mol) en DCM (60 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (15 ml, 0,085 mol) y éster de S-metilo del ácido clorotiofórmico (3,15 g, 0,0285 mol) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla se calentó a ta y se mantuvo a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml), NaHCO₃ sat. ac. (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hex : EtOAc = 70:30 → 50:50) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro, 4,4 g, 71 % de rendimiento. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,41 (s, 3H), 4,76 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,67 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

trans-4-[(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)oxi]carbonil}ciclohexanocarboxilato de metilo

Una solución de N-hidroxisuccinimida (6,18 g, 0,0537 mol) y ácido trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (10,00 g, 0,05370 mol) en THF (100,00 ml) se cargó con N,N'-diclohexilcarbodiimida (11,08 g, 0,0537 mol) en THF (16 ml). La reacción se agitó a ta durante un periodo adicional de 16 h y a continuación se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró mientras aún estaba caliente a través de un embudo poroso. La torta se lavó con 3 porciones más de THF y el filtrado se concentró al vacío, se cristalizó en i-PrOH (300 ml) y se filtró a través de un embudo poroso para proporcionar 11,8 g, (78 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de unos cristales de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45-1,69 (m, 4H), 2,07 - 2,16 (m, 2H), 2,18 - 2,28 (m, 2H), 2,29 - 2,39 (m, 1H), 2,59 - 2,71 (m, 1H) 2,84 (s a, 4H) y 3,68 (s, 3H); MS (ES+): m/z 284,09 [MH⁺].

trans-4-[(3-Amino-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil]carbamoil}ciclohexanocarboxilato de metilo

Una solución de 3-amino-6-(aminometil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona [J. Heterocyclic Chem., (1984), 21 (3), 697] (2,00 g, 0,0113 mol) en H₂O (60,0 ml, 3,33 mol) se enfrió a 0 °C, se cargó gota a gota con NaHCO₃ 1,00 M en H₂O (22,5 ml) y se dejó calentar a ta. Esta mezcla se cargó con trans-4-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]carbonil} ciclohexanocarboxilato de metilo (3,8 g, 0,012 mol) en THF/MeCN 1:1 (40 ml). Después de 30 min comenzó a formarse un precipitado en la mezcla de reacción. Esta se mantuvo en agitación a ta durante un periodo adicional de 16 h, se filtró a través de un embudo poroso y se lavó con H₂O (2 x), éter dietílico (2 x), y se secó al vacío para proporcionar 2,92 g del compuesto del título (84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 -1,55 (m, 4H), 1,83 (s, 2H), 1,98 (d, J = 10,61 Hz, 2H), 2,27 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,10 (d, J = 5,81 Hz, 2H), 6,81 (s a, 2H), 7,91 (t, J = 5,56 Hz, 1H) y 11,98 (s a, 1H); MS (ES+): m/z 310,05 [MH⁺].

trans-4-(2-Amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Una solución de trans-4-[(3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil]carbamoil}ciclohexanocarboxilato de metilo (2,00 g, 0,00646 mol) en 1,2-dicloroetano (130 ml) se cargó con POCl₃ (4,2 ml, 0,045 mol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y a continuación se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. y se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 1,43 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (c, J = 11,79 Hz, 2H), 1,61 (c, J = 12,55 Hz, 2H), 1,85 - 2,11 (m, 4H), 2,38 (t, J = 11,87 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 11,75 Hz, 1H), 3,61 (s, 3 H), 6,17 (s a, 2 H), 7,49 (s, 1H) y 10,90 (s a, 1H); MS (ES+): m/z 292,25 [MH⁺].

55

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

Una solución de trans-4-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (0,200 g, 0,000686 mol) y N-yodosuccinimida (0,278 g, 0,00124 mol) en DMF anhidra (4,0 ml) se agitó a ta durante 48 h. La reacción se concentró al vacío y a continuación se repartió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x), Na₂S₂O₃ (2 x) y salmuera (1x). La fase acuosa se extrajo de nuevo con CHCl₃ y se combinó con las fracciones de EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 229 mg (79,9 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 - 1,65 (m, 4H), 1,88 - 2,06 (m, 4H), 2,33 - 2,45 (m, 1H), 2,91 - 3,01 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 6,17 (s, 2H), 10,82 (s a, 1H); MS (ES+): m/z 417,82 [MH⁺].

trans-4-(5-Yodo-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Una solución de trans-4-(2-amino-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (0,880 g, 0,00211 mol) en THF (74 ml) y DMF (13,2 ml) anhidros se cargó con nitrito de terc-butilo (1,2 ml, 0,010 mol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con 5 % de MeOH en CHCl₃] para proporcionar 570 mg (67 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido. (RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 - 1,54 (m, 2H), 1,56 - 1,69 (m, 2H), 1,92 - 2,06 (m, 4H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 3,02 - 3,14 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 7,89 (d, J = 3,28 Hz, 1H) y 11,79 (s a, 1H); MS (ES+): m/z 402,86 [MH⁺].

trans-4-(4-Amino-5-yodoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Una solución de 1H-1,2,4-triazol (0,881 g, 0,0128 mol) en piridina (3,00 ml) se cargó con POCl₃ (0,396 ml, 0,00425 mol) y se agitó a ta durante 15 min. A esta mezcla se añadió gota a gota trans-4-(5-yodo-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (0,570 g, 0,00142 mol) en piridina (6,00 ml) y se agitó a ta durante un período adicional de 2,45 h. La reacción se interrumpió con un exceso de NH₃ 2 M en i-PrOH (40,00 ml) a 0 °C y se mantuvo en agitación a ta durante un período adicional de 3 h. La reacción se concentró al vacío, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. y se separó. La fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x). La fase acuosa se extrajo de nuevo con CHCl₃ (3 x) y la fase orgánica se añadió a las fracciones de EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido en bruto de color pardo/rojo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con 5 % de MeOH en CHCl₃] para proporcionar 438 mg (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 - 1,54 (m, 2H), 1,55 - 1,71 (m, 2H), 1,92 - 2,07 (m, 4H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 3,06 - 3,19 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 6,77 (s a, 1H) 7,86 (s, 1H) y 8,44 (s a, 1H); MS (ES+): m/z 401,85 [MH⁺].

cis-3-(4-Amino-5-bromo-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1-metil-ciclobutanol

Se calentó cis-3-(5-bromo-4-metoxiimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1-metilciclobutanol (0,22 g, 0,70 mmol) en NH₃ 2 M en i-PrOH (30 ml) a 60 °C en una bomba Parr durante una noche. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [eluyendo con 5 % de MeOH en EtOAc] para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,48, (s, 3 H), 2,41 - 2,62 (m, 4 H), 3,54 - 3,68 (m, 1H), 7,79 (s, 1H).

cis-3-(5-Bromo-4-metoxi-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1-metil-ciclobutanol

A un matraz de fondo redondo se añadió 3-(5-bromo-4-metoxiimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclobutanona (1,32 g, 4,44 mmol) y se disolvió en THF anhidro (40,0 ml) en atmósfera de nitrógeno. El matraz se enfrió a -78 °C, y se añadió bromuro de metilmagnesio 3,00 M en THF (3,0 ml) a la reacción mediante una jeringa. La solución se agitó durante 3 h a -78 °C. La reacción se interrumpió con 10 ml de NH₄Cl acuoso saturado a -78 °C y se dejó calentar a ta en un baño de agua. Se formó precipitado de color blanco. La solución tenía un color amarillento pálido. El producto se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo varias veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyendo con EtOAc/DCM 1:1], para proporcionar el producto deseado. MS (ES+): m/z 312,91/314,93 (100/10) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,62 min. (OpenLynx, polar_5 min).

3-(5-Bromo-4-metoxi-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-ciclobutanona

Se añadió NBS (2,00 g, 0,01 mol) en una porción a una solución agitada y enfriada de 3-(4-metoxiimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclobutanona (6,0 g, 0,027 mol) en DMF (40 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. Se añadieron otras dos porciones de NBS (2,00 g, 0,01 mol) después de 15 y 30 min respectivamente. La reacción se agitó con refrigeración durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (1 l) y salmuera (200 ml) y a continuación la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc (1:1) como eluyente. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3,45 - 3,60 (m, 3 H), 3,66 -3,77 (m, 2 H), 4,19 (s, 3 H), 8,01 (s, 1H).

3-(4-Metoxi-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-ciclobutanona

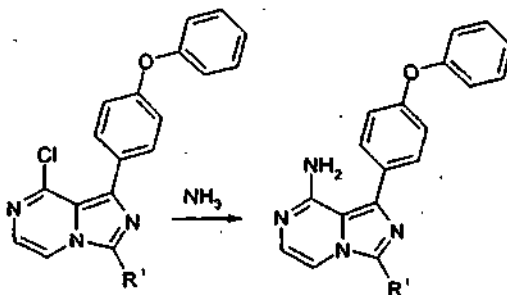
- 5 En un matraz secado al horno llenado con N₂ se añadió N-[(5-metoxi-1,2,4-triazin-6-il)metil]-3-oxociclobutanocarboxamida (2,40 g, 0,00833 mol) seguido de MeCN (200 ml) y DMF (40 ml). La mezcla de reacción se trató con POCl₃ (3,1 ml, 0,033 mol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N₂ durante 10 min. La reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en hielo, y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta ajustar el pH a 7. La mezcla se extrajo con DCM (150 x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo en bruto, que se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc (1:1) como eluyente.

(5-Metoxi-[1,2,4]triazin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico

- 10 Un matraz llenado con N₂ se cargó con 6-(azidometil)-5-metoxi-1,2,4-triazina (15,0 g, 0,0903 mol) y Pd/C (10 %) (3,20 g) seguido de MeOH (480 ml). La suspensión se purgó con N₂. A continuación la reacción se agitó en atmósfera de H₂ (1 atm) a ta durante 5 h. Los residuos inorgánicos se retiraron por filtración, y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener 1-(5-metoxi-[1,2,4]triazin-6-il)-metilamina que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 Un matraz llenado con N₂ se cargó con 1-(5-metoxi-1,2,4-triazin-6-il)metilamina (3,0 g, 0,021 mol), 1-[(3-oxociclobutil)carbonil]oxi}pirrolidina-2,5-diona (5,0 g, 0,024 mol) y THF (50 ml). Se añadió lentamente carbonato sódico (20 g, 0,2 mol) disuelto en agua a la mezcla de reacción a 0 °C. A continuación la reacción se agitó a ta durante 3 h. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se añadió salmuera a este residuo (500 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo en bruto, que se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc (2:1) como eluyente. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3,12 - 3,33 (m, 3 H), 3,44 - 3,58 (m, 2 H), 4,11 (s, 3 H), 4,75 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 7,11 (s a, 1H), 9,08 (s, 1 H).

Ejemplos

- 25 Los Ejemplos 1-8 se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento A:



Ejemplo 1: 3-Ciclohexil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

- 30 Se añadió NH₃ 20 M en H₂O (4 ml) a una suspensión de 8-cloro-3-ciclohexil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazina (82 mg, 0,20 mmol) en 2-butanol (0,9 ml). La mezcla se calentó en un baño de aceite ajustado a 105 °C durante una noche. La reacción se detuvo en este momento y se concentró al vacío. La purificación por TLC prep. usando NH₃ al 3 % en MeOH en DCM proporcionó 41,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,27 - 1,52 (m, 3 H), 1,73 - 1,96 (m, 5 H), 1,99 - 2,10 (m, 2 H), 2,84 - 3,02 (m, 1 H), 5,28 (s a, 2 H), 7,01 - 7,08 (m, 3 H), 7,09 - 7,14 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H). MS (ES⁺): m/z 385,03 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,83 min (OpenLynx polar_5 min).

- 35 8-Cloro-3-ciclohexil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazina:

- 40 En un matraz secado al horno llenado con N₂ se añadió ácido ciclohexanocarboxílico [(3-cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-amida (100 mg, 0,0002 mol), MeCN (6 ml) y DMF (1 ml, 0,01 mol). Se añadió gota a gota POCl₃ a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó a esta temperatura durante una noche. El exceso de POCl₃ se retiró a presión reducida y el residuo se inactivó con NH₃ 2 N en i-PrOH a 0 °C con agitación vigorosa para ajustar el pH a 9. La mezcla de reacción en bruto se cargó a continuación con agua y la fase acuosa se lavó con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 82 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa. MS (ES⁺): m/z 404,09 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 4,49 min (OpenLynx polar_5 min).

[(3-Cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico:

En un matraz de 10 ml se añadieron C-(3-cloropirazin-2-il)-C-(4-fenoxifenil)-metilamina (110 mg, 0,35 mmol), ácido ciclohexanocarboxílico (0,090 g, 0,00070 mol), DIEA (0,55 ml, 0,0032 mol), TBTU (0,17 g, 0,00053 mol) y DMF (5 ml, 0,07 mol) y la mezcla de reacción se agita a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante un fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. ac. seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se recogieron y se concentraron al vacío para obtener 160 mg del compuesto en forma de un sólido de color amarillo. La purificación por TLC prep. en 60 % de EtOAc : hexanos proporcionó 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El compuesto se usó en la siguiente etapa. MS (ES⁺): m/z 422,15 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,97 min (OpenLynx, polar_5 min).

10 C-(3-Cloropirazin-2-il)-C-(4-fenoxifenil)-metilamina:

Una solución de 2-[(3-cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-isoindolo-1,3-diona (1,04 g, 0,0023 mol) e hidrazina anhidra (0,247 ml, 0,0078 mol) en DCM (8,8 ml)/EtOH (6 ml) se agitó a ta durante una noche. El precipitado de color blanco (hidrazida ftálica) se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se recogió y se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando 10 %-30 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 570 mg del compuesto del título en forma de un sólido aceitoso de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,38 (s a, 2H), 5,54 (s, 1H), 6,89 - 7,01 (m, 4 H), 7,09 (t, J = 7,45 Hz, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 4 H), 8,26 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,53 Hz) 1 H). MS (ES⁺): m/z 294,72 (90) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,15 min (OpenLynx, polar_5 min).

2-[(3-Cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-isoindolo-1,3-diona:

20 A una mezcla de (3-cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metanol (12,0 g, 38,4 mmol), ftalimida (11,30 g, 76,8 mmol) y trifetilfosfina (20,10 g, 76,8 mmol) en THF (150 ml) en un matraz secado a la llama se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (15,2 ml, 76,8 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. El seguimiento por TLC (EtOAc/Hexanos, 1:1) mostró que no quedaba material de partida. A continuación se evaporó el disolvente para obtener un residuo en bruto que se purificó a través de columna sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexanos (1:1). Rendimiento: 10,5 g (61 %); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,91 (s, 1H), 7,01 - 7,22 (m, 5H), 7,39 - 7,43 (m, 4H), 7,78 - 7,82 (m, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 2H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

(3-Cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metanol:

30 A una solución de n-BuLi 2,5 M en hexanos (10 ml) en THF (50 ml) se añadió lentamente 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,3 ml, 0,031 mol) a -78 °C. El baño de refrigeración se reemplazó por un baño de hielo-agua durante 30 min y la solución se enfrió de nuevo a -78 °C. Después de 5 min se añade una solución de 2-cloropirazina (2,3 ml, 0,026 mol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se volvió de color pardo. Después de 10 min se añadió lentamente 4-formildifenil éter (6,2 g, 0,031 mol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó usando NH₄Cl sat. ac. a -78 °C. Después de calentar hasta ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,02 (s, 1 H), 6,93 - 6,98 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,12 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 4 H), 8,39 (d, J = 2,53, Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,53 Hz, 1H). MS (ES⁺): m/z 295,08 (100) [M-18]. HPLC: t_R = 3,46 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 2: 3-Ciclopropil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

40 Se añadió una solución de NH₃ en H₂O (20 M, 2 ml) a una suspensión de 8-cloro-3-ciclopropil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazina (33 mg, 0,091 mmol) en 2-butanol (0,4 ml). La mezcla se calentó en un baño de aceite ajustado a 105 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la purificación por TLC prep. (4 % de MeOH en DCM como eluyente) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,95 - 1,22 (m, 4H), 1,93 - 2,09 (m, 1 H), 5,10 (s a, 2 H), 7,02 - 7,18 (m, 6 H), 7,32 - 7,44 (m, 3 H), 7,55 - 7,62, (m, 2 H). MS (ES⁺): m/z 343,15 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,52 min (OpenLynx polar_5 min).

45 8-Cloro-3-ciclopropil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazina:

50 En un matraz secado al horno llenado con N₂ se añadieron [(3-cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (55 mg, 0,00014 mol), MeCN (4 ml, 0,07 mol) y DMF (0,7 ml, 0,009 mol). Se añadió gota a gota POCl₃ a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó a esta temperatura durante una noche. El exceso de POCl₃ se retiró a presión reducida y el residuo se inactivó con una solución de NH₃ en i-PrOH (2 N) a 0 °C con agitación vigorosa para ajustar el pH a 9. La mezcla de reacción en bruto se cargó a continuación con agua y la fase acuosa se lavó con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[(3-Cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico:

55 En un matraz de 10 ml se añadieron C-(3-cloropirazin-2-il)-C-(4-fenoxifenil)-metilamina (110 mg, 0,00035 mol), ácido ciclopropanocarboxílico (0,056 ml, 0,00070 mol), DIEA (0,55 ml, 0,0032 mol), TBTU (0,17 g, 0,00053 mol) y DMF (5

ml, 0,07 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. La reacción se mantuvo en agitación durante un fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. ac. seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se recogieron y se concentraron al vacío para obtener 160 mg del compuesto en forma de un sólido de color amarillo. La purificación por TLC prep. en 60 % de EtOAc:hexanos proporcionó 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa. MS (ES⁺): m/z 380,08 (20) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,56 min (OpenLynx polar_5 min).

Ejemplo 3: 3-Ciclopentil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

Se añadió NH₃ 20 M en H₂O (2 ml) a una suspensión de 8-cloro-3-ciclopentil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazina (21 mg, 0,054 mmol) en i-PrOH (2 ml). La mezcla se calentó en un baño de aceite ajustado a 105 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la purificación por TLC prep. usando 10 % de MeOH en DCM proporcionó 9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. El compuesto se registró como OSIP 700099. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,61 - 1,95 (m, 4 H), 2,02 - 2,23 (m, 4 H), 3,30 - 3,43 (m, 1 H), 5,07 (s a, 2 H), 7,03 - 7,08 (m, 3 H), 7,08 - 7,16 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 2 H), 7,61 (d, 2 H). MS (ES⁺): m/z 370,83 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,61 min (OpenLynx polar_5 min).

15 8-Cloro-3-ciclopentil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazina:

En un matraz secado al horno llenado con N₂ se añadieron [(3-cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (80 mg, 0,2 mol), MeCN (5 ml) y DMF (0,9 ml). Se añadió gota a gota POCl₃ a 0 °C. La reacción se calentó hasta ta y se agitó a esta temperatura durante una noche. El exceso de POCl₃ se retiró a presión reducida y el residuo se inactivó con NH₃ 2 N en i-PrOH a 0 °C con agitación vigorosa para ajustar el pH a 9. La mezcla de reacción en bruto se cargó a continuación con agua y la fase acuosa se lavó con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 42 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa. MS (ES⁺): m/z 389,88 (30) [MH⁺]. HPLC: t_R = 4,29 min (OpenLynx, polar_5 min).

[(3-Cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico:

25 En un matraz de 10 ml se añadieron C-(3-cloropirazin-2-il)-C-(4-fenoxifenil)-metilamina (75 mg, 0,24 mmol), DIEA (0,38 ml, 0,0022 mol), TBTU (0,12 g, 0,00036 mol) y DMF (4 ml, 0,05 mol) y la mezcla de reacción se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró para obtener un sólido de color amarillo oscuro. La purificación por TLC prep. usando 50 % de EtOAc:hexanos proporcionó 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ES⁺): m/z 407,86 (50) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,75 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 4: 3-Azetidin-3-il-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

En un matraz de fondo redondo a 0 °C se añadieron éster de terc-butilo del ácido 3-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-azetidina-1-carboxílico (30 mg, 0,00006 mol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y la suspensión se agitó a 0 °C - ta durante 3-4 h. El disolvente se concentró al vacío y la purificación por TLC prep. usando 10 % de NH₃ en MeOH en DCM proporcionó el compuesto en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SPE. El compuesto se registró como OSIP 700588 AA. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,17 - 4,28 (m, 2 H), 4,42 (d, J = 3,03 Hz, 3 H), 7,05 - 7,10 (m, 2 H), 7,10 - 7,15 (m, 3 H), 7,15 - 7,19 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H). MS (ES⁺): m/z 358,12 [MH⁺]. HPLC: t_R = 0,65 min (OpenLynx, polar_5 min).

40 Éster de terc-butilo del ácido 3-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-azetidina-1-carboxílico

Se añadió NH₃ 20 M en H₂O (3 ml) a una suspensión de éster de terc-butilo del ácido 3-[8-cloro-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-azetidina-1-carboxílico en i-PrOH (4 ml, 0,05 mol). La mezcla se calentó en un baño de aceite ajustado a 105 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES⁺): m/z 467,82 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,66 min (OpenLynx, polar_5 min).

Éster de terc-butilo del ácido 3-[8-cloro-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-azetidina-1-carboxílico.

En un matraz secado al horno llenado con N₂ se añadió éster de terc-butilo del ácido 3-[(3-cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-carbamoilazetidina-1-carboxílico (110 mg, 0,00022 mol), MeCN (3 ml, 0,07 mol) y DMF (0,3 ml, 0,004 mol). Se añadió gota a gota POCl₃ a 0 °C. La reacción se calentó hasta ta y se agitó a esta temperatura durante una noche. El exceso de POCl₃ se retiró a presión reducida y el residuo se inactivó con NH₃ 2 N en i-PrOH a 0 °C con agitación vigorosa para ajustar el pH a 9. La mezcla de reacción en bruto se cargó a continuación con agua y la fase acuosa se lavó con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por TLC prep. usando 3 % de NH₃ en MeOH en DCM proporcionó 45 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa. MS (ES⁺): m/z 477,02 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 4,17 min (OpenLynx, polar_5 min).

Éster de terc-butilo del ácido 3-[(3-cloropirazin-2-il)-(4-fenoxifenil)-metil]-carbamoil-azetidina-1-carboxílico:

En un matraz de 10 ml se añadieron C-(3-cloropirazin-2-il)-C-(4-fenoxifenil)-metilamina (85 mg, 0,00027 mol), DIEA (0,24 ml, 0,0014 mol), TBTU (0,13 g, 0,00041 mol) y DMF (4 ml, 0,05 mol) y la mezcla de reacción se agita a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por TLC prep. usando 5 % de MeOH en DCM para proporcionar 110 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa. MS (ES+): m/z 438,95 (40) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,79 min (OpenLynx, polar-5 min).

Ejemplo 5: 3-Etil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (t, J = 7,58 Hz, 3 H), 2,99 (c, J = 7,66 Hz, 2 H), 5,09 (s a, 2 H), 7,03 - 7,09 (m, 3 H), 7,09 - 7,15 (m, 3 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 331,79 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,13 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 6: 3-Isopropil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,47 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 3,17 - 3,37 (m, 1 H), 5,23 (s a, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 7,09 - 7,16 (m, 3 H), 7,22 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 7,59 - 7,66 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 345,89 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,41 min (OpenLynx, polar_5 min).

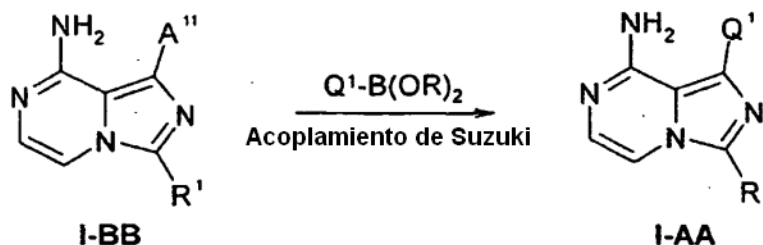
Ejemplo 7: 1-(4-Fenoxifenil)-3-(tetrahidropiran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,94 (dd, J = 13,26, 1,89 Hz, 2 H), 2,11 - 2,27 (m, 2 H), 3,12 - 3,30 (m, 1 H), 3,50 - 3,67 (m, 2 H), 4,06 - 4,20 (m, 2 H), 5,08 (s a, 2 H), 7,04 - 7,09 (m, 3 H), 7,09 - 7,17 (m, 3 H), 7,24 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 386,70 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,26 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 8: 3-terc-Butil-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,57 (s, 9 H), 5:03 (s a, 2 H), 6,97 - 7,17 (m, 6 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 359,11 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,58 min (OpenLynx, polar_5 min).

Los Ejemplos 9-133 se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento B:



25

Ejemplo 9: 3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-ciclobutil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

A una mezcla agitada de 1-yodo-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (30,0 mg, 0,072 mmol), carbonato potásico (35,2 mg, 0,25 mmol) en DME (2,0 ml) y H₂O (0,50 ml, 28 mmol) en un recipiente de reacción de microondas se añadió ácido 4-fenoxifenilborónico (18,69 mg, 0,087 mmol). La solución se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (4,2 mg, 0,0036 mmol) y la mezcla resultante se irradió con microondas a 300 W y 100 °C durante 30 min. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de MeOH en DCM). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 2,29 (s, 3 H), 2,30 - 2,78 (m, 12 H), 2,91 - 3,03 (m, 1 H), 3,53 - 3,66 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 - 7,20 (m, 5 H), 7,36 7,45 (m, 3 H), 7,56 - 7,63 (m, 2 H). MS (ES+): m/z: 455,24 [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,94 min (OpenLynx, polar_5 min).

35

Los Ejemplos 10-13, y los Ejemplos 15-18 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 9 usando los correspondientes I-BB y ácidos borónicos o boronatos.

Los Ejemplos 20-87 se sintetizaron a partir de 3-ciclobutil-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina y los correspondientes ácidos borónicos o boronatos de acuerdo con el procedimiento descrito para el Comparador 5.

Ejemplo 88: cis-{4-[8-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona

A una mezcla de cis-3-(8-amino-1-bromo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metil-ciclobutanol (50,0 mg, 0,168 mmol), ácido 4-benzoilfenilborónico (41,8 mg, 0,185 mmol), y carbonato potásico (69,8 mg, 0,505 mmol) en DME/agua (v:v = 5:1,

40

2 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,015 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se irradió a continuación con microondas a 300 W y 100 °C durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida, y el material se disolvió en DCM (5 ml). Se retiraron los materiales insolubles por filtración. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó continuación por HPLC Gilson. MS (ES⁺): m/z. 398,78 [MH⁺] HPLC: t_R = 2,08 min. (OpenLynx, polar_5 min).

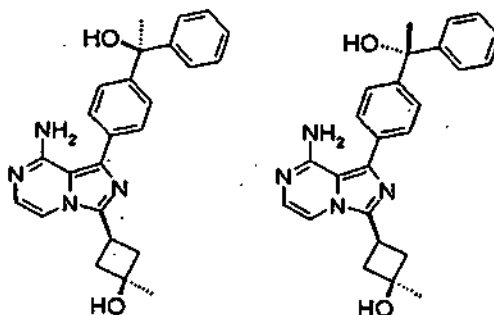
Ejemplo 94: cis-3-[8-Amino-1-(2-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol

A una mezcla agitada de 2-(2-metoxi-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (82,0 mg, 0,25 mmol), cis-3-(8-amino-1-bromo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metil-ciclobutanol (65,00 mg, 0,21 mmol), carbonato potásico (105,8 mg, 0,76 mmol) en DME (4,00 ml) y H₂O (1,00 ml) se añadió dicloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno) paladio (9,60 mg, 0,013 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C, durante 2 h. Los datos de LC-MS indicaron que se había completado la reacción de acoplamiento. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de MeOH en DCM). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,49 (s, 3 H), 2,48 - 2,65 (m, 4 H), 3,41 - 3,51 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 6,62 - 6,70 (m, 1 H), 6,83 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 3 H), 7,31 - 7,47 (m, 4 H). MS (ES⁺): m/z 416,91 (M+H). HPLC: t_R = 2,25 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 106: cis-3-{8-Amino-1-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol, (mezcla 1:1 de dos enantiómeros)

A una mezcla agitada de 1-fenil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanol (81,0 mg, 0,25 mmol), cis-3-(8-amino-1-bromo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metil-ciclobutanol (65,00 mg, 0,21 mmol), carbonato potásico (105,8 mg, 0,76 mmol) en DME (4,00 ml) y H₂O (1,00 ml) se añadió dicloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno) paladio (9,60 mg, 0,013 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C, durante 3 h. Los datos de LC-MS indicaron que se había completado la reacción de acoplamiento. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de MeOH en DCM). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) m 1,37 (s, 3 H), 1,87 (s, 3H), 2,39 (d, J = 8,8 Hz, 4 H), 3,41 (m, 1 H), 5,09 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,94 (s a, 2H), 6,99 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 7H,). MS (ES⁺): m/z 415,02 (M+H). HPLC: t_R = 2,20 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplos de 106A y 106B:



El material de Ejemplo 106 preparado anteriormente se sometió un sistema de cromatografía de fluido supercrítico-espectrometría de masas (Thar's Prep30 SFC equipado con un espectrómetro de masas Waters 3100 SQD controlado por MassLynx con software Fractonlynx) para su resolución quiral. El Ejemplo 106A y el Ejemplo 106B se identificaron por ionización por electronebulización y se recogieron por accionamiento dirigido por masas del colector de fracciones, lo que proporcionó el Ejemplo 106A enantioméricamente puro (t_R = 9,5 min) y el Ejemplo 106B enantioméricamente puro (t_R = 11,9 min).

Las condiciones de SFC para este estudio fueron las siguientes: columna SFC: ChiralPack IA 21 x 250 mm, 5u de Chiral Technologies, Inc. (West Chester, PA); Modificador: 60 % de mezcla 80/20 de IPA/MeOH de calidad HPLC; Caudal: 30 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Presión de retorno: 150 bar. Las condiciones de MS para este estudio fueron las siguientes: Tensión de capilaridad 3,0 kV; Tensión del cono 30 V; Temperatura de la fuente 150 °C; Temperatura de desolvatación 475 °C; Flujo de gas de desolvatación 650 U/h; Flujo de gas de cono 60 l/h.

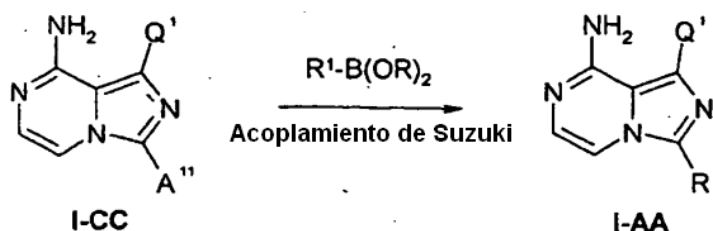
Los datos de RMN ¹H y MS tanto del Ejemplo 106A como del Ejemplo 106B fueron idénticos a los datos de RMN ¹H del Ejemplo 106.

El Ejemplo 14, los Ejemplos 89-117 y los Ejemplos 119-133 se sintetizaron a partir de cis-3-(8-amino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metil-ciclobutanol y los correspondientes ácidos borónicos o boronatos de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 88.

Ejemplo 118: cis-3-{8-Amino-1-[4-(difluoro-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol

A una mezcla agitada de 2-[4-(difluoro-fenil-metil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (82,5 mg, 0,25 mmol), cis-3-(8-amino-1-bromo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metil-ciclobutanol (65,00 mg, 0,21 mmol), fluoruro potásico (45 mg, 0,76 mmol) en DME (4,00 ml) y H₂O (1,00 ml) se añadió dicloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno) paladio (9,60 mg, 0,013 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C, durante 2 h. Los datos de LC-MS indicaron que se había completado la reacción de acoplamiento. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de MeOH en DCM). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,52 (s, 3 H), 2,51 - 2,68 (m, 4 H), 3,43 - 3,56 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,44 - 7,53 (m, 4 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 7,66 - 7,73 (m, 2 H), 7,75 - 7,80 (m, 2 H). MS (ES⁺): m/z 420,99 (M+H). HPLC: t_R = 2,51 min (OpenLynx, polar_5 min).

10 Los Ejemplos 134-170 se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento C.



Ejemplos representativos para la síntesis:

Ejemplos 134: 1-(4-Fenoxifenil)-3-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

15 Una mezcla de 3-bromo-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (20,0 mg, 0,052 mmol), ácido 1H-pirazol-3-il borónico (6,46 mg, 0,057 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol), carbonato potásico (21,8 mg, 0,157 mmol) y DME/H₂O (v:v = 5:1, 2 ml) se sometió a irradiación de microondas a 300 W y 100 °C durante 30 min. La solución se transfirió a un vial de 20 ml, y se añadió 1 ml de DMF. La solución se concentró al vacío hasta que sólo quedó DMF. La mezcla se pasó a través de un filtro de jeringa, y se preparó para la separación por HPLC Gilson. Las fracciones que contenían el producto puro se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 3 H), 7,13 - 7,20 (m, 3 H), 7,37 - 7,45 (m, 2 H), 7,63 - 7,69 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,65 (s a, 1 H). MS (ES⁺): m/z 369,10 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,39 min (ZQ3, polar_5 min).

3-Bromo-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

25 Se calentaron 3-bromo-8-cloro-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazina (2,05 g; 5,0 mmol) y NH₃ en ⁱPrOH (9 M, 20 ml, 180 mmol) en un aparato de bomba a 110 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta, y se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente proporcionó un residuo, que se trituró con diisopropil éter (30 ml). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz,) δ 6,23 (s a, 2 H), 7,09 - 7,19 (m, 6H), 7,39 - 7,43 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

3-Bromo-8-cloro-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazina

30 A una solución de 8-cloro-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazina (2,10 g, 6,5 mmol) en DMF (12 ml) a 0 °C se añadió NBS (1,40 g, 7,84 mmol) y se agitó durante 2 h. Se retiró la DMF a presión y se añadió agua (75 ml). El sólido formado se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con agua (40 ml) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente proporcionó el material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (98:2). Rendimiento: 2,05 g (77 %); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,11 - 7,21 (m, 5H), 7,28 - 7,32 (m, 3H), 7,61 - 7,64 (m, 2H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

8-Cloro-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazina

40 A una solución de formamida N-[(3-cloro-pirazin-2-il)-(4-fenoxi-fenil)-metil]-formamida (1,85 g, 5,45 mmol) en CH₃CN (50 ml) a 0 °C se añadieron DMF (0,4 ml) y POC₃ (1,52 ml, 16,3 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta durante 16 h. El seguimiento por TLC (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) no mostró material de partida. La mezcla de reacción se evaporó para retirar los disolventes. Al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título (1,62 g, 92 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,13 - 7,21 (m, 5H), 7,29 - 7,31 (m, 3H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H).

N-[(3-Cloro-pirazin-2-il)-(4-fenoxi-fenil)-metil]-formamida

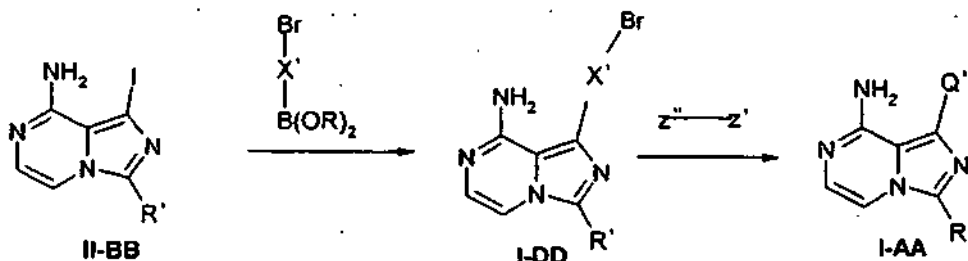
45 A una mezcla de ácido fórmico (0,38 ml, 9,6 mmol), EDC (1,84 g, 9,6 mmol) y HOBt (0,2 g, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron el compuesto C-(3-cloropirazin-2-il)-C-(4-fenoxifenil)-metilamina (2,0 g,

6,4 mmol), seguido de DIEA (2,2 ml, 12,8 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a ta. El seguimiento por TLC (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) no mostró material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (75 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente proporcionó el producto deseado, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 1,85 g (84 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,70 - 6,99 (m, 4H), 7,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 4H), 8,29 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 135: 1-(4-Fenoxifenil)-3-tiofen-3-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

Una mezcla de 3-bromo-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (20,0 mg, 0,0525 mmol), ácido 3-tiofenilborónico (7,38 mg, 0,0577 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol), carbonato potásico (21,8 mg, 0,157 mmol) y DME/Agua (5:1) se sometió a irradiación de microondas a 300 W y 100 °C durante 30 min. La solución se transfirió a un vial de 20 ml, y se añadió 1 ml de DMF. La solución se concentró al vacío hasta que sólo quedó DMF. La mezcla se pasó a través de un filtro de jeringa, y se preparó para la separación por HPLC Gilson. Las fracciones que contenían el producto puro se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,96 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,07 - 7,12 (m, 2 H), 7,14 - 7,22 (m, 3 H), 7,38 - 7,43 (m, 2 H), 7,55 - 7,67 (m, 5 H), 7,86 (dd, *J* = 3,0, 1,3 Hz, 1 H). MS (ES⁺): *m/z* 384,94 (100) [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 2,58 min (polar_5 min).

Los Ejemplos 171-216 se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento D:



Ejemplo 171: 3-Ciclobutil-1-[4-(4-fluorofenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

Una mezcla de 1-(4-bromo-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (30,0 mg, 0,0874 mmol), 4-fluorofenol (29,4 mg, 0,262 mmol), yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,03 mmol), Cs₂CO₃ (114 mg, 0,350 mmol), hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (10 mg, 0,08 mmol) y dioxano:DMF 5:1 (1 ml) se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 4 h (CEM; PowerMAX). La mezcla se filtró a través de un elemento de filtro de jeringa para retirar cualquier partícula sólida, y a continuación se concentró al vacío. Se añadió DMF (1 ml) para convertir la mezcla en una solución homogénea, y se usó HPLC Gilson para purificarla. Las fracciones que contenían el producto se pasaron a través de un cartucho SPE de ácido benzenosulfónico, se lavaron en con MeOH (10 ml), y se enjuagaron usando NH₃ 2 M en MeOH. El material se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 2,11 - 2,24 (m, 1 H), 2,45 - 2,55 (m, 2 H), 2,58 - 2,69 (m, 2 H), 3,77 - 3,87 (m, 1 H), 5,12 (s a, 2 H), 7,01 - 7,13 (m, 8 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H). MS (ES⁺): *m/z* 374,98 (100) [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 2,55 min (ZQ3, polar 5 min).

1-(4-Bromofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadieron 3-ciclobutil-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (100,0 mg, 0,318 mmol), ácido 4-bromobenceno-borónico (63,9 mg, 0,318 mmol), carbonato potásico (0,132 g, 0,955 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,02 mmol). En un matraz de fondo redondo separado, se combinaron DME (7,2 ml, 0,070 mol) y H₂O (2,4 ml, 0,13 mol), se mezclaron y se desgasificaron con nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo a 90-95 °C durante 3 h. Para el tratamiento, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster; columna de 10 g; carga en seco; humedecido con EtOAc/DCM 4:6; eluido con EtOAc/DCM 4:6 → 5 % de MeOH en EtOAc/DCM 4:6], para proporcionar 51 mg (46,7 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,15 - 2,27 (m, 1 H), 2,45 - 2,57 (m, 2 H), 2,57 - 2,70 (m, 2 H), 3,75 - 3,87 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H), 7,67 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H). MS (ES⁺): *m/z* 342,79, 344,64 [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 2,23 min. (OpenLynx, polar_5 min).

Los Ejemplos 175-207 se sintetizaron a partir de 1-(4-bromofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 171.

Ejemplo 172: 3-Ciclobutil-1-[2-fluoro-4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 171, excepto por el uso de 1-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina y 2-fluoro-fenol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,01

- 2,07 (m, 1 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 2,45 - 2,54 (m, 2H), 2,57 - 2,67 (m, 2 H), 3,77 - 3,87 (m, 1 H), 5,01 (s a, 2 H), 6,81 (dd, $J = 10,7, 2,4$ Hz, 1 H), 6,89 (dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 4 H), 7,49 (t, $J = 8,5$ Hz; 1H). MS (ES+): m/z 392,85 (100) [MH⁺].

1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

- 5 Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 1-(4-bromofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina excepto por el uso de ácido 4-bromo-2-fluoro-fenil-borónico. MS (ES+): m/z 360,98, 362,91 [MH⁺].

Los Ejemplos 215 y 216 se sintetizaron a partir de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 172.

Ejemplo 173: 3-Ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

- 10 Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 171, excepto por el uso de 1-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina y 2-fluoro-fenol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,01 - 2,11$ (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,46 - 2,55 (m, 2 H), 2,59 - 2,71 (m, 2 H), 3,83 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 6,95 - 7,04 (m, 3 H), 7,07 - 7,22 (m, 5 H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H). MS (ES+): m/z 404,94 (100) [MH⁺].

1-(4-Bromo-3-metoxi-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

- 15 Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 1-(4-bromofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina excepto por el uso de 2-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano. MS (ES+): m/z 372,99, 374,96 [MH⁺].

2-(4-Bromo-3-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano:

- 20 Una mezcla de 4-bromo-3-metoxifenilamina (1,00 g, 4,95 mmol) y H₂O (4,01 ml) se trató con HCl concentrado (3,03 ml) después de lo cual los reactivos se convirtieron en una suspensión. La mezcla se enfrió a -20 °C manteniendo el baño de hielo seco con acetona y se trató gota a gota con nitrito sódico 5 M en H₂O (1,0 ml). Después de 10 min, se añadió a la mezcla de reacción una solución de ácido tetrafluorobórico (48 % en peso en agua) (ácido tetrafluorobórico:H₂O 52:48, 3,18 ml). La mezcla de reacción se concentró hasta un sólido en un sistema de liofilización durante 16 h para obtener un material en bruto. Este se disolvió a continuación en THF anhidro (20 ml). A
- 25 esta solución se añadió bis(pinacolato)diboro (1,26 g, 4,95 mmol), hidrocloreuro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno (0,11 g, 0,26 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,048 g, 0,21 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta en atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener un material en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se han descrito procedimientos similares en la bibliografía:
- 30 Org. Lett., 2003, 5(24), 4635 -4638.

Ejemplo 174: 3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-4-fenilsulfanil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

- Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 3-ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina excepto por el uso de benconotiol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,99 - 2,11$ (m, 1 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 2,45 - 2,55 (m, 2H), 2,57 - 2,69 (m, 2 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 5,44 (s a, 2 H), 6,82 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,00 - 7,08 (m, 3 H), 7,17 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 3 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 402,96 (100) [MH⁺].
- 35

Ejemplo 208: 3-Ciclobutil-1-(3-fluoro-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 171, excepto por el uso de 1-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina y 2-metil-fenol.

- 40 1-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 1-(4-bromofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de ácido 4-bromo-3-fluoro-fenil-borónico en lugar de ácido 4-bromo-fenil-borónico. MS (ES+): m/z 361,04, 363,02 [MH⁺].

- 45 Los Ejemplos 209-213 se sintetizaron a partir de 1-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 208.

Ejemplo 214: 3-Ciclobutil-1-(4-fenilsulfanil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 171 excepto por el uso de benconotiol. MS (ES+): m/z 373,01 [MH⁺].

Los Ejemplos 217-222 se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento E:

- 50 **Ejemplo 217: [4-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-fenilmetanona**

Una mezcla de 3-ciclobutil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (20,0 mg, 0,0742 mmol), ácido benzoico (9,97 mg, 0,0817 mmol), TBTU (47,7 mg, 0,148 mmol), DIEA (0,0647 ml, 0,371 mmol) y DMF (1 ml, 0,01 mol) se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se preparó directamente para la purificación por HPLC Gilson. Las fracciones que contenían el producto puro se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,96 - 2,06 (m, 1 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,40 - 2,63 (m, 4 H) 2,72 - 2,93 (m, 2 H) 3,57 - 3,88 (m, 3 H) 3,98 - 4,34 (m, 1 H) 4,47 (s a, 1 H) 5,13 - 5,45 (m, 2 H) 5,72 - 6,14 (m, 1 H) 7,04 - 7,08 (m, 2 H) 7,42 - 7,51 (m, 5 H). MS (ES+): m/z 374,07 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,13 min (polar_5 min).

Ejemplo 218: [4-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-ciclohexilmetanona

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de [4-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-fenilmetanona, excepto por el uso de ácido ciclohexanocarboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 - 1,40 (m, 3 H) 1,60 (s a, 2 H) 1,85 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 5 H) 2,05 (dd, J = 8,84, 3,28 Hz, 1 H) 2,14 - 2,27 (m, 1H) 2,42 - 2,64 (m, 5 H) 2,78 (s a, 2 H) 3,69 - 3,97(m, 3 H) 4,31 (s a, 2 H) 6,07 (s a, 1 H) 6,83 (s a, 1 H) 7,01 (d, J = 5,05 Hz, 1 H). MS (ES+): m/z 380,03 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,27 min (ZQ3, polar_5 min).

Ejemplo 219: [4-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-(2-fluorofenil)-metanona.

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de [4-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-fenilmetanona excepto por el uso de ácido 2-fluorobenzoico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,03 (ddd, J = 11,75, 8,84, 3,16 Hz, 1 H) 2,16 (ddd, J = 14,46, 9,03, 5,56 Hz, 1 H) 2,41 - 2,63 (m, 4 H) 2,78 (s a, 1 H) 2,88 (s a, 1 H) 3,64 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 3,76 (quint, J = 8,59 Hz, 1 H) 4,11 (t, J = 5,81 Hz, 2 H) 4,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 5,82 - 6,12 (m, 1 H) 6,64 (s a, 2 H) 6,87 - 6,98 (m, 1 H) 7,04 (dd, J = 5,31, 1,77 Hz, 1 H) 7,15 (td, J = 8,91, 3,66 Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 0 H) 7,41 - 7,50(m, 2 H). MS (ES+): m/z 391,96 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,16 min (OpenLynx polar_5 min).

Ejemplo 220: 1-[4-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-feniletanona

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de [4-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-fenilmetanona excepto por el uso de ácido fenil-acético. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,03 (dd, J = 8,08, 3,03 Hz, 1 H) 2,11 - 2,25 (m, 1 H) 2,41 - 2,60 (m, 5 H) 2,74 (s a, 1 H) 3,68 - 3,78 (m, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 3,93 (t, J = 5,68 Hz, 1 H) 4,17 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 4,35 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 5,78 - 6,08 (m, 1 H) 6,81 (t, J = 6,06 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) 7,22 7,40 (m, 5 H). MS (ES⁺): m/z 388,00 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,19 min (OpenLynx polar_5 min).

Ejemplo 221: 1-(1-Bencenosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

Una mezcla de 3-ciclobutil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (20,0 mg, 0,0742 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (9,48 uL, 0,0742 mmol), DIEA (0,0647 ml, 0,371 mmol) y DMF (1 ml, 0,01 mol) se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se preparó directamente para la purificación por HPLC Gilson. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,03 (dt, J = 8,84, 2,65 Hz, 1 H) 2,09 - 2,24 (m, 1 H) 2,39 -2,59 (m, 4 H) 2,81 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 3,50 (t, J = 5,68 Hz, 2 H) 3,72 (quint, J = 8,53 Hz, 1 H) 3,85 (t, J = 2,91 Hz, 2 H) 5,93 (t, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) 7,55 - 7,69 (m, 3 H) 7,86 - 7,90 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 409,99 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,29 min (OpenLynx polar_5 min).

Ejemplo 222: Éster de terc-butilo del ácido 4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

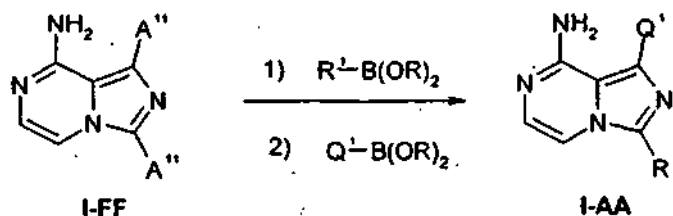
A una mezcla agitada de 3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina (100,00 mg, 0,318 mmol), carbonato potásico (154,0 mg, 1,11 mmol) en DME (3,0 ml) y H₂O (0,70 ml) se añadió éster de terc-butilo del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (118,1 mg, 0,38 mmol). La solución se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0,016 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 100 °C durante 30 min. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (2 % de MeOH en DCM). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,53 (s, 9 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H), 2,14 - 2,28 (m, 1H), 2,44 - 2,54 (m, 4H), 2,62 - 2,71 (m, 2 H), 3,73 (t, J = 5,68 Hz, 2 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 4,12 - 4,21 (m, 2 H); 5,94 - 6,00 (m, 1 H), 6,96 (d, J = 5,20 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 5,20 Hz, 1 H) MS (ES+): m/z: 369,94, [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,33 min (OpenLynx, polar_5 min).

3-Ciclobutil-1-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

A una solución agitada de éster de terc-butilo del ácido 4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (300 mg, 1,12 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 10 ml) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+): m/z: 270,13 [MH⁺], HPLC: t_R = 1,62

min (OpenLynx, polar_5 min).

Los Ejemplos 223-226 se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento F:



en el que A¹¹ = halógeno tal como Cl, Br, o I y B(OR)₂ = ácido/éster borónico adecuado.

5 Ejemplo 223: (4-{8-Amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il}-2-metoxi-fenil)-fenil-metanona

A una mezcla agitada de 1-bromo-3-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (20,00 mg, 0,05901 mmol) y 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina (17,83 mg, 0,05901 mmol) en DME (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se añadió carbonato potásico (50,0 mg, 0,35 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 min antes de añadir Pd(PPh₃)₄ (6,82 mg, 0,00590 mmol). La mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 3 h. A continuación se añadió a esta mezcla [2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-fenil-metanona (23,95 mg, 0,07081 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo en agitación a 95 °C durante 2 horas. A continuación la mezcla se dejó enfriar a ta, se retiró el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (1-5 % de MeOH en DCM). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 2,85 (s, 3 H), 3,24 - 3,31 (m, 4 H), 3,52 - 3,64 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 7,10 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,41 - 7,56 (m, 5 H), 7,62 - 7,89 (m, 6 H), 8,30 (s, 2 H). MS (ES⁺): m/z: 518,91 [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,86 min (OpenLynx: polar_5 min).

Los Ejemplos 224-226 se sintetizaron a partir de 1-bromo-3-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina y los correspondientes ácidos borónicos o boronatos de acuerdo con un procedimiento análogo al que se describe para la síntesis de (4-{8-amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il}-2-metoxi-fenil)-fenil-metanona.

20 Ejemplo 227: Amida del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico:

Una mezcla de ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (15,0 mg, 0,035 mmol), NH₃ 2 M en i-PrOH (0,1 ml, 0,20 mmol), TBTU (22,5 mg, 0,070 mmol), DIEA (0,0647 ml, 0,371 mmol) y DMF (1 ml, 0,01 mol) se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se usó para una purificación por HPLC Gilson. Las fracciones que contenían el producto puro se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 1,78 - 1,90 (m, 2 H), 2,08 (t, J = 13,4 Hz, 4 H), 3,00 - 3,10 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 3 H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2 H). MS (ES⁺): m/z 427,96 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,16 min (polar_5 min).

Los Ejemplos 228-230 se sintetizaron de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 227 a partir de ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico y las correspondientes aminas.

Ejemplo 231: Ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico:

A una mezcla agitada de éster de metilo del ácido trans-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (150,00 mg, 0,33 mmol) en EtOH (3,00 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (67,8 mg, 1,69 mmol) en H₂O (0,500 ml) a 0 °C. A continuación la mezcla se agitó a ta durante una noche. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en H₂O (3 ml). La solución se acidificó a pH 1 con ácido fórmico. El producto precipitó, se recogió por filtración y se secó con una bomba de alto vacío. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,59 - 1,88 (m, 4 H), 2,03 - 2,21 (m, 4 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H), 3,09 - 3,20 (m, 1 H), 6,99 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,04 - 7,20 (m, 5 H), 7,35 - 7,45 (m, 2 H), 7,53 - 7,63 (m, 3 H). MS (ES⁺): m/z 428,97 (MH⁺). HPLC: t_R = 2,25 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 232: Éster de metilo del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico:

A una mezcla agitada de éster de metilo del ácido trans-4-(8-amino-1-bromo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclohexanocarboxílico (2,00 g, 5,66 mmol) y ácido 4-fenoxifenilborónico (1,454 g, 6,7 mmol) en DME (25,00 ml) y H₂O (8,3 ml) se añadió dihidrato de fluoruro potásico (1,865 g, 19,82 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 min antes de añadir Pd(PPh₃)₄ (330 mg, 0,28 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una

noche a 100 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2 % de MeOH en DCM). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,59 - 1,87 (m, 4 H), 2,02 - 2,18 (m, 4 H), 2,41 - 2,53 (m, 1 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H), 3,68 (s, 3H), 6,94 - 7,20 (m, 6 H), 7,32 - 7,44 (m, 2 H), 7,52 - 7,63 (m, 3 H). MS (ES+): m/z: 442,97 [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,48 min (OpenLynx: polar_5 min).

5 Ejemplo 233: trans-3-(4-Aminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina.

Se disolvió éster de bencilo del ácido trans-[4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil]-carbámico (50,00 mg, 0,091 mmol) en HCl concentrado (2,00 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La solución se lavó con EtOAc (4 x 20 ml), y a continuación se retiró el disolvente acuoso a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (5 % de MeOH en DCM). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,28 - 1,46 (m, 2 H), 1,74 - 1,92 (m, 3 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 2,11 - 2,20 (m, 2 H), 2,90 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,26 - 3,31 (m, 1 H), 7,02 - 7,28 (m, 6 H), 7,40 - 7,49 (m, 2 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 7,92 (d, J = 5,8 Hz, 1 H). MS (ES+): m/z: 414,00 [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,92 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 234: trans-3-(4-Aminometil-ciclohexil)-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

Se disolvió éster de bencilo del ácido trans-[4-[8-Amino-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil]-carbámico (80 mg, 0,0001 mol) en HCl conc. (3 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a ta durante una noche. Los datos de LCMS indicaron que la reacción había finalizado. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 10 % de MeOH en DCM). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (dd, J = 12,13, 3,28 Hz, 2 H) 1,74 - 1,89 (m, 2 H) 1,90 - 1,98 (m, 2 H) 2,00 - 2,09 (m, 2 H), 2,57 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,78 - 2,90 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 6,89 - 6,95 (m, 2 H) 6,95 - 7,04 (m, 3 H) 7,09 (dd, J = 8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 3 H). MS (ES+): m/z: 444,17 [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,88 min (OpenLynx: polar_5 min).

Ejemplo 235: Éster de bencilo del ácido trans-[4-[8-amino-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil]-carbámico

A una mezcla de éster de bencilo del ácido trans-[4-(8-amino-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclohexilmetil]-carbámico (80,0 mg, 0,0002 mol), 2-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (67,0 mg, 0,0002 mol), carbonato potásico (0,076 g, 0,00055 mol) en DME (3,00 ml) y H₂O (0,50 ml) se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenopaladio (II) en DCM (9,0 mg, 0,00001 mol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2 % de MeOH en DCM). MS (ES+): m/z: 577,95 [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,72 min (OpenLynx: polar_5 min).

Ejemplo 236: trans-3-(4-Metilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

Una solución de éster de 4-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetilo del ácido trans-tolueno-4-sulfónico (15,0 mg, 0,0264 mmol), metilamina 2,0 M en MeOH (0,5 ml) y MeOH (2 ml) se sometió a irradiación de microondas a 300 W y 100 °C durante 1 h. El material se concentró y se purificó por una placa TLC prep., eluyendo con 8 % de (NH₃ 7 N en MeOH) en DCM, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,10 - 1,22 (m, 2 H), 1,60 - 1,69 (m, 1H), 1,81 - 1,95 (m, 2 H), 1,97 - 2,03 (m, 2 H), 2,10 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 3 H), 2,51 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 1 H), 5,09 (s a, 2 H), 7,04 - 7,18 (m, 6H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H), 7,59 - 7,66 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 427,89(100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,89 min (polar_5 min).

Éster de 4-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetilo del ácido trans-tolueno-4-sulfónico:

A una solución de trans-[4-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil]-metanol (110,0 mg, 0,2654 mmol) en DCM (5 ml, 0,08 mol) y piridina (1 ml, 0,01 mol) a -40 °C se añadió una solución de anhídrido tolueno-4-sulfónico (95,3 mg, 0,292 mmol) en DCM y piridina, y la mezcla se calentó a ta durante una noche. La solución se enfrió de nuevo a -40 °C, y se añadió 1 eq. de anhídrido tolueno-4-sulfónico en DCM y piridina. La reacción se dejó calentar a ta. Se añadió agua (1 ml) para inactivar, y la solución se transfirió a un embudo de decantación, y se extrajo usando DCM y NaHCO₃. La fase orgánica se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0-2 % de MeOH / DCM, y las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ES+): m/z 568,91 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,93 min (polar_5 min).

Ejemplo 237: trans-[4-[8-Amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil]-metanol:

Una solución de éster de metilo del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (150,0 mg, 0,3390 mmol) en THF (10 ml, 0,1 mol) se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota LiAlH₄ 1,0 M en THF (1,50 ml). La solución se dejó calentar a ta. Se añadió NaHCO₃ sat. (10 ml) para inactivar, y el THF se retiró al vacío. Se añadió DCM, y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se extrajo con NaHCO₃ sat., se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío

para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 - 1,27 (m, 2 H), 1,65 - 1,70 (m, 1 H), 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 1,98 - 2,05 (m, 2 H), 2,10 - 2,16 (m, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 1 H), 3,56 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 5,06 (s a, 2 H), 7,07 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 3 H), 7,10 - 7,18 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H), 7,60 - 7,63 (m, 2 H). MS (ES⁺): m/z 416,34 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,34 min (polar_5 min).

5

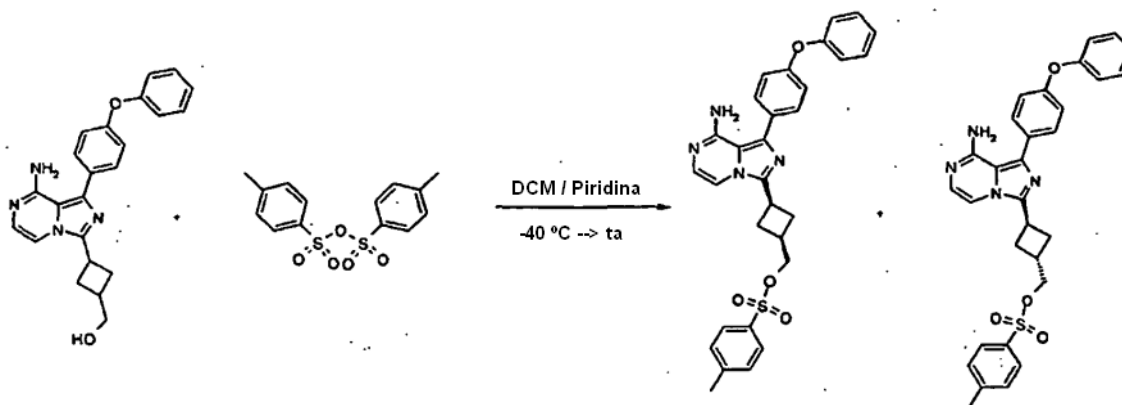
Ejemplo 238: 3-(4-Dimetilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de trans-3-(4-metilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de dimetil-amina.

Ejemplo 239: 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-imetil)-ciclohexil]-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de trans-3-(4-metilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de 1-metil-piperazina.

Éster de 3-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetilo del ácido cis-tolueno-4-sulfónico y éster de 3-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetilo del ácido trans-tolueno-4-sulfónico.



15 A una solución de una mezcla de cis y trans-{3-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutil}-metanol (830 mg, 2,1 mmol) en DCM (10 ml) a -40 °C se añadió una solución de anhídrido tolueno-4-sulfónico (771 mg, 2,36 mmol) en piridina (5 ml), y la mezcla se calentó a ta durante una noche. La solución se enfrió de nuevo a -40 °C, y se añadió 1 equivalente más de anhídrido tolueno-4-sulfónico. La reacción se calentó a 0 °C. Esta etapa se repitió una vez más. La reacción se interrumpió con agua (10 ml), se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (2 x 20 ml), se lavó con salmuera (1 x 20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El material se cargó en seco sobre gel de sílice, y se usó cromatografía ultrarrápida para purificarlo, eluyendo con 0-3 % de MeOH / EtOAc. Las fracciones que contenían los isómeros cis y trans puros se recogieron por separado para proporcionar los compuestos del título en forma de unos sólidos de color rosa claro. cis: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,26 - 2,35 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,54 - 2,63 (m, 2 H), 2,73 - 2,85 (m, 1 H), 3,61 - 3,72 (m, 1 H), 4,07 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 7,03 - 7,17 (m, 7 H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H), 7,59 - 7,62 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2 H). trans: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,28 - 2,36 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,65 - 2,74 (m, 2 H), 2,76 - 2,85 (m, 1 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 4,19 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 5,49 (s a, 2 H), 6,99 - 7,16 (m, 7 H), 7,33 - 7,39 (m, 4 H), 7,59 - 7,63 (m, 2 H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

20

25

cis y trans-{3-[8-Amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutil}-metanol:

30 Una mezcla de (cis y trans)-[3-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutil]-metanol (1,50 g, 4,36 mmol), ácido 4-fenoxifenilborónico (1,21 g, 5,67 mmol), Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0,40 mmol), carbonato potásico (1,81 g, 13,1 mmol) y DME/Agua (5:1) se sometió a irradiación de microondas a 100 °C durante 4 h. El material se pasó a través de un lecho de sílice con EtOAc/hexanos 1:1, seguido de 10 % de (NH₃ 7 N en MeOH) / DCM. El filtrado de DCM se cargó en seco sobre sílice, y el material se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 1-3 % de (NH₃ 7 N en MeOH) / DCM. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (cis- y trans-) en forma de un sólido de color blanco (830 mg, 93 % de pureza). MS (ES⁺): m/z 387,01 (100) [MH⁺]. HPLC; t_R = 2,22 min (ZQ3, polar_5 min).

35

Ejemplo 240: trans-3-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutil}-metanol

40 Una solución de éster de 3-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetilo del ácido trans-tolueno-4-sulfónico (10,0 mg, 0,0185 mmol), hidróxido potásico (10,4 mg, 0,185 mmol), H₂O (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se tituló a pH 2 con HCl 2 M. El dioxano se retiró al vacío. Se añadió DCM para extraer producto. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se retiraron a

presión reducida para obtener un residuo que se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida (5 % de MeOH en DCM). MS (ES+): m/z 386,94 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,23 min (polar_5 min).

Ejemplo 241: cis-3-(3-Dimetilaminometilciclobutil)-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

5 Una mezcla de éster de 3-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetilo del ácido cis-tolueno-4-sulfónico (30,0 mg, 0,0555 mmol), dimetilamina 2 M en MeOH (2 ml) y THF (5 ml, 0,06 mol) se calentó a 60 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. El material se concentró al vacío, se redisolvió en una cantidad mínima de MeOH / DCM, y se cargó sobre una placa de TLC prep., eluyendo con 6 % de (NH₃ 7 N en MeOH) / DCM. Se recogió la banda que contenía el producto puro, y el producto se retiró por filtración usando MeOH / DCM 1:1. El filtrado se concentró al vacío, y se añadieron hexanos. La mezcla se sonicó hasta que se obtuvo un precipitado de color blanco. El sólido se retiró por filtración, lavando varias veces con hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,23 (s, 6 H), 2,26 - 2,33 (m, 2 H), 2,42 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,57 - 2,70 (m, 3 H), 3,60 - 3,71 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 7,03 - 7,17 (m, 7 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 414,19 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,98 min (ZQ3, polar_5 min).

Ejemplo 242: 1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para cis-3-(3-dimetilaminometilciclobutil)-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de pirrolidina.

Ejemplo 243: 3-(3-Aminometil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para cis-3-(3-dimetilaminometilciclobutil)-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de amoniaco.

Ejemplo 244: trans-3-(3-dimetilaminometil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

Una mezcla de éster de 3-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetilo del ácido trans-tolueno-4-sulfónico (30,0 mg, 0,0555 mmol), dimetilamina en MeOH (2 M, 2 ml) y THF (5 ml) se calentó a 60 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. El material se concentró al vacío, y se purificó por TLC prep. (eluyendo con 5 % de MeOH en DCM). MS (ES+): m/z 414,19 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 0,65 min (polar_5 min).

Ejemplo 245: 1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(3-pirrolidina-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para trans-3-(3-dimetilaminometil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de pirrolidina.

Ejemplo 246: cis-3-(3-Metilciclobutil)-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina:

30 A una solución de éster de 3-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetilo del ácido cis-tolueno-4-sulfónico (20,0 mg, 0,0370 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C se añadió LiAlH₄ 1,0 M en THF (0,15 ml), y la mezcla se dejó calentar a ta. Una vez se completó la reacción, se añadieron unas gotas de NH₄Cl sat. para inactivar. El material se transfirió a un embudo de decantación, y se extrajo usando DCM y NaHCO₃ sat. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM, y las fracciones orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El material se disolvió en una cantidad mínima de MeOH / DCM, y se cargó en una placa de TLC prep., eluyendo con 2 % de (NH₃ 7 N en MeOH) / DCM. Se recogió la banda que contenía el producto, y el material se retiró por filtración lavando con MeOH / DCM 1:1. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 2,13 - 2,23 (m, 2 H), 2,46 - 2,57 (m, 1 H), 2,58 - 2,67 (m, 2 H), 3,52 - 3,62 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,02 - 7,10 (m, 3 H), 7,10 - 7,18 (m, 4 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 371,06 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,67 min (polar_5 min).

Ejemplo 247: trans-3-(3-Metilciclobutil)-1-(4-fenoxifenil)-imidazo(1,5-a]pirazin-8-ilamina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para cis-3-(3-metilciclobutil)-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de éster de 3-[8-amino-1-(4-fenoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetilo del ácido trans-tolueno-4-sulfónico.

Ejemplo 248: 3-(3-Metoximetil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

45 A una solución agitada de éster de 3-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetilo del ácido cis-tolueno-4-sulfónico (20 mg, 0,04 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOMe al 25 % en peso en MeOH (25:75, MeONa:MeOH, 13 uL). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. La reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con DCM y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,28 - 2,43 (m, 2 H), 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 2,65 - 2,75 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,40 - 3,46 (m, 2 H), 3,59 - 3,75 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 7,08 - 7,18 (m, 4 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,59 - 7,65 (m, 2 H).

50

Ejemplo 249: 1-(4-Bencenosulfonilfenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

A una solución de 3-ciclobutil-1-(4-fenilsulfonilfenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (15,0 mg, 0,0403 mmol) en DCM (3 ml, 0,05 mol) a 0 °C se añadió una solución de ácido m-cloroperbenzoico (10,4 mg, 0,0604 mmol) en DCM. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución de NaHCO₃ sat. ac. para inactivar, y el material se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se concentró al vacío y se redisolvió en DMF (1 ml) para una separación por HPLC Gilson. Las fracciones que contenían el producto puro se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,98 - 2,09 (m, 1 H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 2,44 - 2,53 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 2 H), 3,80 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 3 H), 7,68 - 7,71 (m, 2 H), 7,79 (s, 4 H). MS (ES⁺): m/z 389,02 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,17 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 250: 5-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fenoxibenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo se añadieron 5-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fluorobenzonitrilo (30 mg, 0,0001 mol), fenol (0,023 g, 0,00024 mol), carbonato potásico (0,040 g, 0,00029 mol), y DMF (0,8 ml, 0,01 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 h. La purificación por HPLC Gilson proporcionó 11,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,98 - 2,11 (m, 1 H), 2,12 - 2,26 (m, 1 H), 2,44 - 2,55 (m, 2 H), 2,55 - 2,67 (m, 2 H), 3,82 (dc, J = 8,72, 8,55 Hz, 1 H), 5,04 (s a, 2H), 6,98 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 3 H), 7,26 - 7,29 (m, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,79 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 2,02 Hz, 1 H). MS (ES⁺): m/z 381,94 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,53 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 251: 2-[4-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadieron 4-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-2-il)fenol (20 mg, 0,00007 mol), 2-fluoro-benzonitrilo (0,017 g, 0,00014 mol), carbonato potásico (0,015 g, 0,00011 mol), y DMF (0,6 ml, 0,007 mol) y la reacción se calentó a 120 °C durante 4 h. La purificación por HPLC Gilson proporcionó 5,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se pasó a través de un cartucho SPE lavando con NH₃ en MeOH para eluir 4,8 mg del compuesto deseado libre de la sal de TFA. MS (ES⁺): m/z 381,93 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,39 min (OpenLynx polar_5 min).

5-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

En un recipiente de microondas de 10 ml se añadieron 3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina (100 mg, 0,0003 mol), ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (0,068 g, 0,00041 mol), carbonato potásico (88 mg, 0,00063 mol), Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,00003 mol), DME/Agua (5:1) (5:1, DME:H₂O, 1 ml) y el recipiente se desgasificó 3 x con N₂. La reacción se irradió con microondas a 300 W y 100 °C durante 45 min. El recipiente de reacción se sometió de nuevo a calentamiento con microondas en las mismas condiciones que antes durante 45 min. La purificación por TLC prep. usando 4 % de MeOH en DCM eluyendo dos veces proporcionó 54 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS (ES⁺): m/z 308,11 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,14 min (OpenLynx polar_5 min).

4-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol.

Preparado de acuerdo con un procedimiento de acoplamiento de Suzuki análogo al descrito para la síntesis de 5-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fluorobenzonitrilo, excepto por el uso de ácido 4-hidroxifenilborónico. MS (ES⁺): m/z 281,17 (100) [MH⁺].

Ejemplo 252: cis-{4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para *cis*-{4-[8-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona, excepto por el uso de *cis*-3-(8-amino-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutanol.

Ejemplo 253: trans-{4-[8-Amino-3-(4-hidroximetilciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para *cis*-{4-[8-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona, excepto por el uso de *trans*-[4-(8-amino-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclohexil]-metanol.

Ejemplo 254: cis-3-{8-Amino-1-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol

A una solución de *cis*-{4-[8-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona (18,0 mg, 0,0452 mmol) en MeOH (3,0 ml) se añadió borohidruro sódico (4,3 mg, 0,11 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución de NaHCO₃ sat. ac. El disolvente se retiró a presión reducida, y el material se disolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ sat. ac. (20 ml x 2). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener el compuesto deseado. MS (ES⁺): m/z 400,86 [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,97 min. (OpenLynx polar_5 min.).

Ejemplo 255: cis-3-[8-Amino-1-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito para cis-3-[8-amino-1-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol, excepto por el uso de cis-[4-[8-amino-3-(3-hidroxi-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil]-fenil-metanona.

5 Ejemplo 256: trans-4-[8-Amino-3-(4-hidroximetilciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil-fenilmetanol

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para cis-3-[8-amino-1-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol, excepto por el uso de trans-[4-[8-amino-3-(4-hidroximetilciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil]-fenil-metanona.

Ejemplo 257: 1-[4-(3-Aminofenoxi)-fenil]-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

- 10 Una mezcla de 3-ciclobutil-1-[4-(3-nitrofenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (10 mg, 0,02 mmol), hierro (10 mg, 0,2 mmol), EtOH (10 ml, 0,2 mol) y HCl conc. (100 μ l, 0,003 mol) se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió NaHCO₃ sat. para inactivar, y el EtOH se retiró al vacío. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, y se usó DCM para extraer producto. La fase orgánica se concentró al vacío, se redisolvió en una cantidad mínima de MeOH / DCM, y se cargó sobre una placa de TLC prep. Después de eluir con 10 % de (NH₃ 7 N en MeOH) / DCM,
- 15 se recogió la banda que contenía el producto puro, y el material se retiró por filtración usando MeOH / DCM 1:1. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 2,44 - 2,55 (m, J = 8,91, 8,75, 8,75, 2,91, 2,78 Hz, 2 H) 2,64 (quint, J = 9,28 Hz, 2 H) 3,71 (s a, 2 H) 3,82 (dc, J = 8,84, 8,59 Hz, 1 H) 5,05 (s a, 2 H) 6,38 (t, J = 2,15 Hz, 1 H) 6,46 (dd, J = 8,08, 1,26 Hz, 2 H) 7,05 - 7,16 (m, 5 H) 7,63 (d, J = 8,59 Hz, 2 H). MS (ES⁺): m/z 372,10 (20) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,22 min (OpenLynx, polar_5 min).
- 20

Ejemplo 258: 1-(3-Amino-4-fenoxi-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 1-[4-(3-aminofenoxi)-fenil]-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de 3-ciclobutil-1-(3-nitro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina.

25 Ejemplo 259: cis-3-[8-Amino-1-(3-amino-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 1-[4-(3-aminofenoxi)-fenil]-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de cis-3-[8-amino-1-(3-nitro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol.

Ejemplo 260: 1-[4-(2-Amino-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

- 30 Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 1-[4-(3-aminofenoxi)-fenil]-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de 3-ciclobutil-1-[4-(2-nitro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina.

Ejemplo 261: [2-Amino-4-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-fenil-metanona

- 35 Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 1-[4-(3-aminofenoxi)-fenil]-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de [4-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-nitro-fenil]-fenil-metanona.

Ejemplo 262: cis-[2-Amino-4-[8-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil]-fenil-metanona

- 40 Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 1-[4-(3-aminofenoxi)-fenil]-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, excepto por el uso de cis-[4-[8-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-nitro-fenil]-fenil-metanona.

Ejemplo 263: 1-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina.

- 45 Una mezcla de 1-(4-bromofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (30,0 mg, 0,0874 mmol), ácido 1-benzotiofen-2-ilborónico (18,7 mg, 0,105 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,004 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml, 30 mmol) y H₂O (0,2 ml, 9 mmol) se desgasificó y se rellenó con nitrógeno (3 x). La reacción se irradió con microondas a 300 W, habilitando PowerMAX, y 100 °C durante 30 min. Para el tratamiento, la reacción se concentró al vacío hasta un sólido y se purificó por cromatografía Jones en columna de 10 g humedecida con DCM, se cargó en seco el producto, se eluyó con DCM hasta 5 % de MeOH en DCM, para proporcionar 8,4 mg (24 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,16 - 2,27 (m, 1 H), 2,48 - 2,59 (m, 2 H), 2,61 - 2,74 (m, 2 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,80 - 7,92 (m, 4 H). HPLC: t_R = 2,71 min. (OpenLynx polar_5 min.). MS (ES⁺): m/z 379,80/380,91 (100/60) [MH⁺].
- 50

Los Ejemplos 264-268 se prepararon por reacción de acoplamiento de Suzuki a partir de 1-(4-bromofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito para 1-(4-benzo[b]tiofen-2-il-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, usando los correspondientes ácidos borónicos o boronatos.

5 Ejemplo 269: Éster de bencilo del ácido trans-{4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-carbámico

Una mezcla de trans-7-[[{(benciloxi)carbonil]amino}metil]ciclohexil]-5-yodoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (50,0 mg, 0,0987 mmol), ácido 4-fenoxifenilborónico (23,2 mg, 0,109 mol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol), y carbonato potásico (41 mg, 0,30 mmol) en DME/Agua (v:v = 5:1, 2 ml) se irradió con microondas a 300 W y 100 °C durante 1 h. El material se pasó a través de un lecho de sílice, eluyendo con DCM. El filtrado se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4 % de (NH₃ 7 N en MeOH) en DCM. MS (ES⁺): m/z 549,20 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,77 min (OpenLynx, polar_5 min).

15 Ejemplo 270: Éster de metilo del ácido trans-4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexanocarboxílico

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para el éster de bencilo del ácido trans-{4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-carbámico, excepto por el uso del éster de metilo del ácido trans-4-(4-amino-5-yodo-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-ciclohexanocarboxílico.

Ejemplo 271: trans-7-(4-Aminometil-ciclohexil)-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

Una solución de éster de bencilo del ácido trans-{4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-carbámico (20,0 mg, 0,0364 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La solución se concentró al vacío y se dejó secar en un horno de vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,23 - 1,37 (m, 2 H), 1,83 - 1,99 (m, 3 H), 2,03 - 2,09 (m, 2 H), 2,15 - 2,24 (m, 2 H), 2,86 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 3 H), 7,66 (d, J = 3,5 Hz, 2 H), 8,00 - 8,10 (m, 1 H). MS (ES⁺): m/z 415,02 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,26 min (OpenLynx, polar_5 min).

Ejemplo 272: trans-{4-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexil}-metanol

A una solución agitada de éster de metilo del ácido trans-4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexano-carboxílico (105,0 mg, 0,2368 mmol) en THF (7 ml) se añadió una solución de LiAlH₄ en THF (1,0 M, 1,0 ml) a -78 °C. La solución se dejó calentar a ta. Se añadió NaHCO₃ sat. ac. (10 ml) a la mezcla de reacción, y se retiró el THF al vacío. Se añadió DCM, y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se extrajo con NaHCO₃ sat. ac., se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ES⁺): m/z 416,09 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,12 min (OpenLynx, polar_5 min).

35 Ejemplo 273: trans-N-{4-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina

Una solución de éster de 4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetilo del ácido tolueno-4-sulfónico (5,0 mg, 0,0088 mmol), y N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (1 ml, 0,009 mol) en MeOH (1 ml) se calentó en un reactor de microondas a 300 W y 100 °C durante 2 h. El disolvente y el exceso de amina se retiraron al vacío, y el material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de (NH₃ 7 N en MeOH) en DCM. HPLC: t_R = 1,99 min. (OpenLynx, polar_5 min). MS (ES⁺): m/z 486,19 (100) [MH⁺].

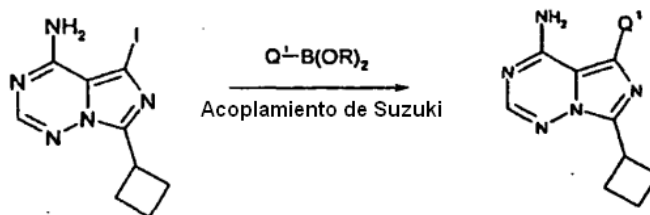
Ejemplo 274: trans-7-(4-dimetilaminometil-ciclohexil)-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina.

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para trans-N-{4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina, excepto por el uso de dimetil-amina.

45 Ejemplo 275: trans-2-({4-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-amino)-etanol

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para trans-N-{4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina, excepto por el uso de 2-amino-etanol.

50 Los Ejemplos 276-287 se sintetizaron mediante un procedimiento de acoplamiento de Suzuki.

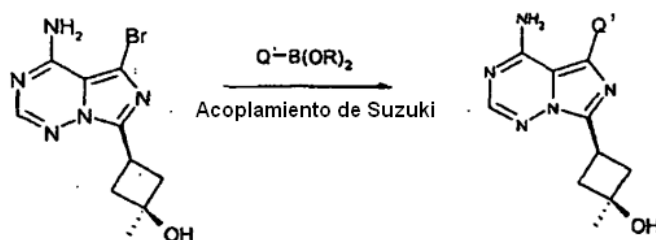


Ejemplo 276: 7-Ciclobutil-5-(4-fenoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina.

Una mezcla de 7-ciclobutil-5-yodoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (120,0 mg, 0,3808 mmol), ácido 4-fenoxifenilborónico (97,8 mg, 0,457 mmol), carbonato potásico (0,10 g, 0,76 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,02 mmol) en DME (5,938 ml, 57,12 mmol) y H₂O (1,00 ml, 55,5 mmol) se desgasificó y se rellenó con argón (3 x). La reacción se irradió con microondas a 300 W, habilitando PowerMAX, y 100 °C durante 60 min. Para el tratamiento, la reacción se concentró al vacío hasta un sólido y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de MeOH en DCM. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,08 (1 H, d) 2,16 - 2,26 (1 H, m) 2,45 - 2,53 (2 H, m) 2,62 - 2,69 (2 H, m) 4,15 (1 H, t, J = 8,72 Hz) 7,11 (1 H, d, J = 7,58 Hz) 7,19 (2 H, d, J = 8,59 Hz) 7,43 (2 H, t, J = 7,96 Hz) 7,63 (2 H, d, J = 8,59 Hz) 7,76 (1 H, s). HPLC: t_R = 3,56 min. (OpenLynx, polar_5 min). MS (ES⁺): m/z 357,87 (100) [MH⁺].

Los Ejemplos 277-287 se prepararon por una reacción de acoplamiento de Suzuki análoga a la que se ha descrito anteriormente para 7-ciclobutil-5-(4-fenoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina, usando los correspondientes ácidos borónicos o boronatos.

Los Ejemplos 288-297 se sintetizaron mediante un procedimiento de acoplamiento de Suzuki.



Ejemplo 288: cis-3-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol

Una mezcla de cis-3-(4-amino-5-bromoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-1-metil-ciclobutanol (20,0 mg, 0,0671 mmol), ácido 4-fenoxifenilborónico (15,8 mg, 0,0738 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,01 mmol), carbonato potásico (27,8 mg, 0,201 ml) en DME/Agua (v:v = 5:1, 2 ml) se irradió con microondas a 300 W y 100 °C durante 1 h. El material se pasó a través de un lecho de sílice, eluyendo con DCM. El filtrado se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 4 % de (NH₃ 7 N en MeOH) en DCM. MS (ES⁺): m/z 387,95 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,99 min (OpenLynx, polar_5 min).

Los Ejemplos 289-297 se prepararon mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki análoga a la que se ha descrito anteriormente para 7-ciclobutil-5-(4-fenoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina, usando los correspondientes ácidos borónicos o boronatos.

Ácidos borónicos y boronatos:

Los Ejemplos 289-297 se prepararon mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki análoga a la que se ha descrito anteriormente para 7-ciclobutil-5-(4-fenoxifenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina, usando los correspondientes ácidos borónicos o boronatos.

Ácidos borónicos y boronatos:

4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

A una mezcla agitada de 1-bromo-2-metil-4-fenoxibenceno (90,00 mg, 0,34 mmol), bis(pinacolato)diboro (112,9 mg, 0,44 mmol) y AcOK (117,5 mg, 1,197 mmol) en 1,4-dioxano (9,00 ml, 115 mmol) se añadió dicloruro de (1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno) paladio (10 mg, 0,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a continuación a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A continuación esta mezcla se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar el material insoluble. A continuación se retiró el disolvente a presión reducida para obtener el producto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

1-Bromo-2-metil-4-fenoxibenceno

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-bromo-3-metilfenol (0,90 g, 0,0048 mol), ácido fenilborónico (2,4 g, 0,019 mol), acetato cúprico (1,4 g, 0,0077 mol) y DCM (49,99 ml). A continuación se añadió TEA (4,0 ml, 0,029 mol) seguido de tamices moleculares de 4 Å y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,35 (s, 3 H), 6,72 (dd, J = 8,59, 3,03 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 7,08 - 7,16 (m, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

2-[4-(3-Fluoro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

- 10 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

4-Bromo-1-(3-fluorofenoxi)-2-metoxibenceno

- 15 Se añadieron 4-bromo-2-metoxifenol (1,4 g, 0,0071 mol), ácido 3-fluorobencenoborónico (500 mg, 0,004 mol), TEA (3,0 ml, 0,021 mol), acetato cúprico (1,0 g, 0,0057 mol) y DCM (40 ml, 0,6 mol) se añadieron a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,71 (s, 3 H), 6,52 (dt, J = 10,36, 2,40 Hz, 1 H), 6,57 - 6,69 (m, 2 H), 6,81 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,34, 2,27 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,13 (td, J = 8,34, 6,82 Hz, 1 H).

- 20 2-(2-Fluoro-5-metoxi-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

1-Bromo-2-fluoro-5-metoxi-4-fenoxibenceno

- 25 Se añadieron 4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenol (500 mg, 0,002 mol), ácido fenilborónico (0,73 g, 0,0060 mol), TEA (2,0 ml, 0,014 mol), acetato cúprico (0,70 g, 0,0038 mol) y DCM (20 ml, 0,4 mol) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,83 (s, 3 H), 6,73 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 2 H), 7,34 (dd, J = 8,59, 7,58 Hz, 2 H).

- 30 2-(3,5-Dimetoxi-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

5-Bromo-1,3-dimetoxi-2-fenoxibenceno

- 35 Se añadieron 4-bromo-2,6-dimetoxifenol (500 mg, 0,002 mol), ácido fenilborónico (0,65 g, 0,0054 mol), TEA (1,8 ml, 0,013 mol), acetato cúprico (0,62 g, 0,0034 mol) y DCM (30 ml, 0,4 mol) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,77 (s, 6 H), 6,82 (s, 2 H), 6,86 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 6,96 - 7,04 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 2 H).

- 40 2-(2,3-Difluoro-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-Bromo-2,3-difluoro-4-fenoxibenceno

- 45 Se añadieron 4-bromo-2,3-difluorofenol (1,0 g, 0,0048 mol), ácido fenilborónico (1,4 g, 0,012 mol), TEA (4,0 ml, 0,029 mol), acetato cúprico (1,4 g, 0,0076 mol) y DCM (60 ml, 1 mol) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,70 (ddd, J = 9,22, 7,33, 2,15 Hz, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 2 H), 7,15 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,23 (ddd, J = 9,16, 6,88, 2,40 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H).

- 50 2-(5-Metoxi-2-metil-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-Bromo-5-metoxi-2-metil-4-fenoxibenceno

- 5 Se añadieron 4-bromo-2-metoxi-5-metilfenol (500 mg, 0,002 mol), ácido fenilborónico (0,70 g, 0,0058 mol), TEA (1,9 ml, 0,014 mol), acetato cúprico (0,67 g, 0,0037 mol) y DCM (30 ml) a un matraz de 100 ml secado al horno y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,27 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 6,84 (s, 1 H), 6,88 - 6,96 (m, 2 H), 7,00 - 7,08 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H).

- 10 2-(2-Metoxi-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-Bromo-2-metoxi-4-fenoxibenceno

- 15 Se añadieron 4-bromo-3-metoxifenol (2,0 g, 0,0098 mol), ácido fenilborónico (3,0 g, 0,025 mol), TEA (8,2 ml, 0,059 mol), acetato cúprico (2,9 g, 0,016 mol) y DCM (100 ml) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,81 (s, 3 H), 6,45 (dd, *J* = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H), 7,01 (d; *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,12 (t, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J* = 7,96 Hz, 2 H), 7,42 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H).

- 20 2-(2-Cloro-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-Bromo-2-cloro-4-fenoxibenceno (5973-26)

- 25 Se añadieron 4-bromo-3-clorofenol (2,0 g, 0,0096 mol), ácido fenilborónico (3,5 g, 0,029 mol), TEA (8,1 ml, 0,058 mol), acetato cúprico (3,2 g, 0,017 mol) y DCM (40 ml) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,74 (dd, *J* = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 2 H), 7,06 (d, *J* = 2,78 Hz, 1 H), 7,14 (t, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H).

- 30 4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-fenoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-Bromo-4-fenoxi-2-trifluorometoxibenceno

- 35 Se añadieron 4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenol (1,0 g, 0,0039 mol), ácido fenilborónico (1900 mg, 0,016 mol), TEA (3,2 ml, 0,023 mol), acetato cúprico (1,3 g, 0,0070 mol) y DCM (40 ml) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,82 (dd, *J* = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,00 (dd, *J* = 2,78, 1,26 Hz, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 2 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H).

- 40 2-(3-Cloro-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

4-Bromo-2-cloro-1-fenoxibenceno

- 45 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-bromo-2-cloro-fenol (1,0 g, 0,0048 mol), ácido fenilborónico (2,4 g, 0,019 mol), acetato cúprico (1,4 g, 0,0077 mol) y DCM (50,00 ml). A continuación se añadió TEA (4,0 ml, 0,029 mol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,86 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 6,94 - 7,07 (m, 2 H), 7,10 - 7,19 (m, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 3 H), 7,63 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H).

- 50 2-(3-Metoxi-4-o-toliloxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

4-Bromo-2-metoxi-1-o-toliloxibenceno

- 5 Se añadieron 4-bromo-2-metoxifenol (1,0 g, 0,0049 mol), ácido (2-metilfenil)borónico (1,7 g, 0,012 mol), TEA (4,1 ml, 0,030 mol), acetato cúprico (1,4 g, 0,0079 mol) y DCM (50 ml) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,28 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,61 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 7,33 Hz, 1 H).

- 10 2-(3-Metoxi-4-m-toliloxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

4-Bromo-2-metoxi-1-m-toliloxibenceno

- 15 Se añadieron 4-bromo-2-metoxifenol (1,0 g, 0,0049 mol), ácido 3-metilbencenoborónico (1,7 g, 0,012 mol), TEA (4,1 ml, 0,030 mol), acetato cúprico (1,4 g, 0,0079 mol) y DCM (50 ml) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,31 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 6,68 - 6,77 (m, 2 H), 6,82 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,17 (t, J = 7,83 Hz, 1 H).

20

2-(2,5-Difluoro-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-Bromo-2,5-difluoro-4-fenoxibenceno

- 25 Se añadieron 4-bromo-2,5-difluorofenol (500 mg, 0,002 mol), ácido fenilborónico (0,73 g, 0,0060 mol), TEA (2,0 ml, 0,014 mol), acetato cúprico (0,70 g, 0,0038 mol) y DCM (20 ml) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,81 (dd, J = 8,84, 7,07 Hz, 1 H), 6,98 - 7,08 (m, 2 H), 7,19 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,31 - 7,48 (m, 3 H).

30

[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-fenil-metanona

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

(4-Bromo-2-fluorofenil)-fenilmetanona

- 35 En un matraz secado al horno se añadieron ácido 2-fluoro-4-bromobenzoico (1,0 g, 0,0046 mol), cloruro de tionilo (0,77 ml, 0,010 mol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro de tionilo residual se retiró en una bomba de alto vacío. Se añadieron a la mezcla de reacción benceno (20 ml, 0,2 mol) y tricloruro de aluminio (0,676 g, 0,00507 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na₂SO₄). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 4 H), 7,56 - 7,67 (m, 1 H), 7,77 - 7,88 (m, 2 H). MS (ES⁺): m/z 280,78 (40) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,8 min (OpenLynx polar_5 min).

40

- 45 Fenil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-fenil-metanona

- 50 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

50

(4-Bromo-3-fluorofenil)-fenilmetanona

En un matraz secado al horno se añadieron ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (1,0 g, 0,0046 mol), cloruro de tionilo (0,65 ml, 0,0089 mol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el exceso de cloruro de tionilo y se añadieron a la mezcla de reacción benceno (20 ml, 0,2 mol) y triclورو de aluminio (0,576 g, 0,00432 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na₂SO₄). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,45 - 7,55 (m, 3 H), 7,58 (dd, J = 8,84, 1,77 Hz, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,21, 6,69 Hz, 1 H), 7,75 - 7,82 (m, 2 H).

2-[4-(2,2-Difluoro-1-fenil-vinil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-Bromo-4-(2,2-difluoro-1-fenilvinil)-benceno (5973-20)

En un matraz secado al horno se añadieron (difluorometano)fosfonato de dietilo (0,72 g, 0,0038 mol) seguido de THF (30 ml, 0,4 mol) y el matraz se mantuvo a -78 °C. A continuación se añadió lentamente LDA 2 M en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 min. A continuación se añadió lentamente una solución de (4-bromofenil)fenil-metanona (500 mg, 0,002 mol) en THF mediante una cánula y la reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 60 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución de NaHCO₃ ac. y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando 1 % de EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,05 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,26 - 7,37, (m, 3 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H).

2-(2-Etoxi-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-Bromo-2-etoxi-4-fenoxibenceno

A una solución agitada de 2-bromo-5-fenoxifenol (120 mg, 0,45 mmol) en acetona (7 ml) se añadió carbonato potásico (0,375 g, 2,72 mol) seguido de yodoetano (0,0724 ml, 0,905 mol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó con salmuera extrayendo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,37 (t, J = 6,95 Hz, 3 H), 3,95 (c, J = 7,07 Hz, 2 H), 6,37 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 6,90 - 6,97 (m, 2 H), 7,00 - 7,08 (m, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,36 (d, J = 8,59 Hz, 1 H).

2-Bromo-5-fenoxi-fenol

A una solución de 1-bromo-2-metoxi-4-fenoxi-benceno (100,00 mg, 0,35 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente tribromuro de boro (0,16 ml, 1,53 mmol) a -20 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó en una bomba. La mezcla de reacción en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-Fenoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol

A una solución de 2-(3-metoxi-4-fenoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (50 mg, 0,0002 mol) en DCM (3 ml) se añadió lentamente tribromuro de boro (0,145 ml, 0,00153 mol) a -20 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó en una bomba. La mezcla de reacción en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

O-Metil-oxima de (4-dihidroxiboranil-fenil)-fenil-metanona

Una solución de ácido 4-benzoilfenilborónico (226,00 mg, 1,00 mmol) e hidrocloreto de metoxilamina (101,00 mg, 1,20 mmol) en piridina (5 ml) y EtOH (5 ml) se calentó a reflujo a 125 °C durante 24 h. A continuación la reacción se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES⁺): m/z 256,00 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,17 min (OpenLynx polar_5 min).

2-[4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

2-(4-Bromofenoxi)-1,3-difluorobenceno

5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 4-bromofenol (2,19 g, 12,7 mmol), ácido 2,6-difluorofenilborónico (1,00 g, 6,33 mmol), acetato cúprico (1,4 g, 7,70 mmol) y DCM (50 ml). A continuación se añadió TEA (4,0 ml, 29,0 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 Å y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h con un globo de aire para suministrar oxígeno. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando 5 % de EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

10 4-Bromo-2-metil-1-fenoxibenceno

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 4-bromo-3-metilfenol (1,00 g, 5,35 mmol), ácido bencenoborónico (1,30 g, 10,7 mmol), acetato cúprico (1,4 g, 7,70 mmol) y DCM (50 ml). A continuación se añadió TEA (4,0 ml, 29,0 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 Å y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano.

15 4,4,5,5-Tetrametil-2-[4-(2-nitro-fenoxi)-fenil]-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

2-(4-Bromofenoxi)-nitrobenceno

20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 4-bromofenol (2,07 g, 12,0 mmol), ácido 2-nitrofenilborónico (1,00 g, 5,99 mmol), acetato cúprico (1,4 g, 7,70 mmol) y DCM (50 ml). A continuación se añadió TEA (4,0 ml, 29,0 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 Å y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano.

25 2-[4-(2-Fluoro-6-metoxi-fenoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

2-(4-Bromofenoxi)-1-fluoro-3-metoxibenceno

30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 4-bromofenol (2,04 g, 11,8 mmol), ácido 6-fluoro-2-metoxifenil-borónico (1,00 g, 5,88 mmol), acetato cúprico (1,4 g, 7,70 mmol) y DCM (50 ml). A continuación se añadió TEA (4,0 ml, 29,0 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 Å y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano.

2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-piridina

35 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

2-(3-Cloro-5-metil-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

40 5-Bromo-1-cloro-3-metil-2-fenoxibenceno

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 4-bromo-2-cloro-6-metilfenol (1,00, g, 4,52 mmol), ácido bencenoborónico (1,10 g, 9,04 mmol), acetato cúprico (1,4 g, 7,70 mmol) y DCM (50 ml). A continuación se añadió TEA (4,0 ml, 29,0 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 Å y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano.

45 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

4-Bromo-2-nitro-1-fenoxibenceno

Una mezcla de 5-bromo-2-fluoronitrobenceno (1,10 g, 5,0 mmol), fenol (0,52 g, 5,5 mmol) y K_2CO_3 en polvo (0,83 g, 5,0 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre AcOEt y agua. La fase orgánica separada se lavó con HCl acuoso 1 M y una solución saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , el disolvente se retiró para obtener el producto deseado que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-fenil-metanona

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

10 (4-Bromo-2-clorofenil)-fenilmetanona

En un matraz secado al horno se añadieron ácido 2-fluoro-4-bromobenzoico (1,00 g, 4,25 mmol), cloruro de tionilo (0,77 ml, 0,010 mol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro de tionilo residual se retiró en una bomba. Se añadieron a la mezcla de reacción benceno (20 ml, 0,2 mol) y tricloruro de aluminio (0,676 g, 5,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na_2SO_4). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano.

3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-fenil-metanona

20 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

(4-Bromo-3-metoxifenil)-fenilmetanona

En un matraz secado al horno se añadieron ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (1,00 g, 4,33 mmol), cloruro de tionilo (0,77 ml, 0,010 mol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro de tionilo residual se retiró en una bomba. Se añadieron a la mezcla de reacción benceno (20 ml, 0,2 mol) y tricloruro de aluminio (0,676 g, 5,07 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo con la adición del $AlCl_3$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na_2SO_4). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano.

3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-fenil-metanona

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

35 (4-Bromo-3-metilfenil)-fenilmetanona

En un matraz secado al horno se añadieron ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (1,00 g, 4,65 mmol), cloruro de tionilo (0,77 ml, 0,010 mol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro de tionilo residual se retiró en una bomba. Se añadieron a la mezcla de reacción benceno (20 ml, 0,2 mol) y tricloruro de aluminio (0,676 g, 5,07 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo con la adición del $AlCl_3$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na_2SO_4). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano.

45 [3-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-fenil-metanona

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

(4-Bromo-3-clorofenil)-fenilmetanona

50 En un matraz secado al horno se añadieron ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (1,00 g, 4,25 mmol), cloruro de tionilo (0,77 ml, 0,010 mol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro de tionilo residual se retiró en una bomba. Se añadieron a la mezcla de reacción benceno (20 ml, 0,2 mol) y tricloruro de aluminio (0,676 g, 5,07 mmol). La mezcla de reacción se

- volvió de color amarillo con la adición del AlCl_3 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH , agua y se secaron (Na_2SO_4). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano.
- 5 2-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano
- Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.
- 1-Bromo-4-ciclopentiloxi-benceno
- 10 A una mezcla agitada de 1-bromo-4-yodo-benceno, (1,00 g, 3,53 mmol), o-fenantrolina (255 mg, 1,41 mmol) y ciclopentanol (1,50 g, 17,44 mmol) en tolueno (1,500 ml) se añadieron yoduro de cobre (I) (135,00 mg, 0,70 mmol) y Cs_2CO_3 (2,87 g, 8,83 mmol). A continuación se agitó la mezcla resultante a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 15 horas. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con hexano).
- 15 2-(4-Ciclohexiloxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano
- Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.
- 1-Bromo-4-ciclohexiloxi-benceno
- 20 A una mezcla agitada de 1-bromo-4-yodo-benceno, (1,00 g, 3,53 mmol), o-fenantrolina (255 mg, 1,41 mmol) y ciclohexanol (1,770 g, 17,67 mmol) en tolueno (1,500 ml) se añadieron yoduro de cobre (I) (135 mg; 0,707 mmol) y Cs_2CO_3 (2,879 g, 8,837 mmol). A continuación se agitó la mezcla resultante a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 15 horas. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con hexano). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 1,32 - 1,65 (m, 6 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 1,94 - 2,03 (m, 2 H), 4,24 - 4,37 (m, 1 H), 6,81 - 6,90 (m, 2 H), 7,36 - 7,41 (m, 2 H).
- 25 1-Fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol
- Preparado a partir de 5-bromo-1-fenil-1H-benzoimidazol de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxifenil)-[1,3,2]dioxaborolano.
- 4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano
- 30 Procedimiento General II de Borilación: A una mezcla agitada de 1-cloro-2-nitro-4-fenoxibenceno (58,00 mg, 0,2323 mmol), bis(pinacolato)diboro (76,70 mg, 0,3020 mmol) y acetato potásico (79,80 mg, 0,8131 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) se añadieron hidrocloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno (15,0 mg, 0,035 mmol) y acetato de paladio (II) (4,0 mg, 0,02 mmol). A continuación se agitó la mezcla resultante a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se pasó a través de una columna de gel de sílice (5 % de EtOAc en hexano) para retirar las sales inorgánicas. Las fracciones de la
- 35 columna se combinaron a continuación, y se evaporaron en un rotavapor para obtener un material en bruto que se usó a continuación en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 1-Cloro-2-nitro-4-fenoxibenceno
- 40 Se añadieron 4-cloro-3-nitrofenol (2,0 g, 0,012 mol), ácido fenilborónico (3,5 g, 0,029 mol), TEA (9,6 ml, 0,069 mol), acetato cúprico (3,3 g, 0,018 mol) y DCM (100 ml, 2 mol) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 48 h. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de EtOAc en Hexano).
- 2-(2-Etil-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano
- Preparado de acuerdo con el Procedimiento general II de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.
- 45 1-Cloro-2-etil-4-fenoxibenceno
- Se añadieron 3-etil-4-clorofenol (2,0 g, 0,013 mol), ácido fenilborónico (4,7 g, 0,038 mol), TEA (11 ml, 0,077 mol), acetato cúprico (4,2 g, 0,023 mol) y DCM (60 ml, 0,9 mol) a un matraz de 100 ml secado al horno y la reacción se agitó a ta durante 24 h. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de EtOAc en Hexano).
- 50 [2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-fenil-metanona

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general II de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

(4-Cloro-2-metoxifenil)-fenilmetanona

- 5 En un matraz secado al horno se añadieron ácido 2-metoxi-4-clorobenzoico (1,0 g, 0,0054 mol), cloruro de tionilo (0,77 ml, 0,010 mol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el cloruro de tionilo y se añadió a la mezcla de reacción benceno (20 ml, 0,2 mol) y tricloruro de aluminio (0,676 g, 0,00507 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na₂SO₄). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,74 (s, 3 H), 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J = 8,08, 1,77 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,54 - 7,60 (m, 1 H), 7,74 - 7,83 (m, 2 H). MS (ES+): m/z 246,83 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,66 min (OpenLynx polar_5 min).

(Tetrahidro-piran-2-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona

- 15 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general II de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

(4-Cloro-fenil)-(tetrahidro-piran-2-il)-metanona

- 20 A una solución agitada de (4-cloro-fenil)-(tetrahidro-piran-2-il)-metanol (70,00 mg, 0,30 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron NaHCO₃ (259,4 mg, 3,08 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (196,4 mg, 0,46 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por a cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 5 % de AcOEt en Hexano). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,52 - 2,02 (m, 6 H), 3,65 - 3,77 (m, 1 H), 4,04 - 4,17 (m, 1 H), 4,82 - 4,88 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,50 Hz, 2 H), 8,02 (d, J = 8,50 Hz, 2 H).

(4-Cloro-fenil)-(tetrahidro-piran-2-il)-metanol

- 25 A una solución agitada de tetrahidro-piran-2-carbaldehído (114,00 mg, 1,00 mmol) en THF (10 ml) se añadió bromuro de 4-clorofenilmagnesio (1,0 M en éter dietílico, 1,5 ml, 1,50 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 20 % de AcOEt en Hexano).

Ácido 4-(tetrahidro-piran-2-il)sulfanil)-fenil-borónico

- 30 A una mezcla agitada de ácido 4-mercaptofenilborónico (20,7 mg, 0,135 mmol) en DCM (2,00 ml) se añadieron dihidropirano (0,06140 ml, 0,6730 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (3,38 mg, 0,0135 mmol) a 0 °C. A continuación se agitó la mezcla resultante a ta durante una noche. El disolvente se retiró a continuación a presión reducida para obtener el producto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-tetrahidropiran

- 35 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general II de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

2-(4-Cloro-bencil)-tetrahidropirano

- 40 A una mezcla agitada de (4-clorofenil)dihidroxiborano (524,0 mg, 3,351 mmol), hidrocloreuro de 2-aminociclohexanol (42 mg, 0,28 mmol) y yoduro de níquel (87,3 mg, 0,279 mmol) en i-PrOH (10,00 ml) se añadió hexametildisilazano sódico (1,075 g, 5,864 mmol) a 0 °C. A continuación la mezcla se agitó a ta durante 5 min antes de añadir 2-(bromometil)tetrahidro-2-H-pirano (500,00 mg, 2,79 mmol) mediante una jeringa. A continuación se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 5 h. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de AcOEt en hexano). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,20 - 1,34 (m, 1 H), 1,43 - 1,62 (m, 4 H), 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 2,61 - 2,80 (m, 2 H), 3,36 - 3,54 (m, 2 H), 3,85 - 3,95 (m, 1 H), 7,12 - 7,32 (m, 4 H).

1-Fenil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanol

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-(4-Bromo-fenil)-1-fenil-etanol

- 50 A una solución agitada de (4-bromofenil)fenilmetanona (0,750 g, 2,87 mmol) en THF anhidro (25,00 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (3,00 M, 1,91 ml) mediante una jeringa a -78 °C. La mezcla

- resultante se agitó durante 2 horas a -78 °C. La reacción se interrumpió con 10 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl a -78 °C y se dejó calentar a ta. El producto se extrajo con EtOAc (2 x) y salmuera (2 x). La fase acuosa se extrajo de nuevo varias veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,90 (3 H, s) 7,19 - 7,33 (5 H, m) 7,33 - 7,43 (4 H, m).
- 5 [2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-fenil-metanona
- Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.
- (4-Bromo-2-nitro-fenil)-fenil-metanona
- 10 En un matraz secado al horno se añadió ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (1,33 g, 0,0054 mol), cloruro de tionilo (0,77 ml, 0,010 mol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el cloruro de tionilo y se añadió a la mezcla de reacción benceno (20 ml) y tricloruro de aluminio (0,676 g, 0,0051 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas
- 15 combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na₂SO₄). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano.
- Fenil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-il]-metanona
- 20 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.
- (4-Bromo-naftalen-1-il)-fenil-metanona
- En un matraz secado al horno se añadieron ácido 4-bromo-naftaleno-1-carboxílico (1,36 g, 0,0054 mol), cloruro de tionilo (0,77 ml, 0,010 mol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el cloruro de tionilo y se añadió a la mezcla de reacción benceno (20 ml) y tricloruro de aluminio
- 25 (0,676 g, 0,0051 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na₂SO₄). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano.
- 30 Oxima de (4-dihidroxiboranil-fenil)-fenil-metanona
- Una solución de ácido 4-benzoilfenilborónico (226,00 mg, 1,00 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (84,00 mg, 1,20 mmol) en piridina (5 ml) y EtOH (5 ml) se calentó a reflujo a 125 °C durante 24 h. A continuación se concentró la reacción al vacío para obtener el producto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES⁺): m/z 241,89 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,56 min (OpenLynx polar_5 min).
- 35 4,4,5,5-Tetrametil-2-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenil]-[1,3,2]dioxaborolano
- A una mezcla agitada de éster de 4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenilo del ácido trifluoro-metanosulfónico (117,00 mg, 0,34 mmol), bis(pinacolato)diboro (112,9 mg, 0,44 mmol) y AcOK (117,5 mg, 1,197 mmol) en 1,4-dioxano (9,00 ml, 115 mmol) se añadió dicloruro de (1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno) paladio (10 mg, 0,02 mmol). A continuación se agitó la mezcla resultante a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Los datos de LCMS indicaron que el
- 40 material de partida se había consumido. A continuación esta mezcla se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar el material insoluble. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- Éster de 4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenilo del ácido trifluoro-metanosulfónico
- Una solución de 4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenol (0,850 g, 0,0040 mol) y TEA (1 ml, 0,007 mol) en DCM (10 ml) se enfrió
- 45 en un baño de hielo y se cargó con anhídrido trifluorometanosulfónico (0,81 ml, 0,0048 mol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 1 h mientras se calentaba lentamente a ta. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. ac. y a continuación se diluyó con más DCM, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto en bruto que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano).
- 50 1-Fenil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propan-1-ol

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-(4-Bromo-fenil)-1-fenil-propan-1-ol

- 5 A una solución agitada de cloruro de etilmagnesio (153,1 mg, 1,723 mmol) en THF (10,0 ml, 123 mmol) se añadió dicloruro de cinc (47,0 mg, 0,345 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación se añadió a esta mezcla (4-bromofenil)fenilmetanona (300,00 mg, 1,1489 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. A continuación la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (2 % de EtOAc en hexano).

4,4,5,5-Tetrametil-2-[4-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-fenil]-[1,3,2]dioxaborolano

- 10 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general II de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

2-(4-Cloro-bencil)-tetrahydrofurano

- 15 A una mezcla agitada de (4-clorofenil)dihidroxiborano (524,0 mg, 3,351 mmol), hidrocloreto de 2-aminociclohexanol (42 mg, 0,28 mmol) y yoduro de níquel (87,3 mg, 0,279 mmol) en i-PrOH (10,00 ml) se añadió hexametildisilazano sódico (1,075 g, 5,864 mmol) a 0 °C. A continuación la mezcla se agitó a ta durante 5 min antes de añadir 2-bromometil-tetrahydrofurano (460,00 mg, 2,80 mmol) mediante una jeringa. A continuación se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 5 h. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de AcOEt en hexano).

2-[4-(Difluoro-fenil-metil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

- 20 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-Bromo-4-(difluoro-fenil-metil)-benceno

Preparado de acuerdo con el Procedimiento de la bibliografía (Chemical Communications, 2005 (5), 654-656).

Fenil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-metanona

- 25 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

N-[2-Fenoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-formamida

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general II de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

- 30 N-(5-Cloro-2-fenoxi-fenil)-formamida

Una mezcla de 1-amino-5-cloro-2-fenoxibenceno (1,00 g, 4,55 mmol), ácido fórmico (0,34 ml, 9,10 mmol), TBTU (1,46 g, 4,55 mmol), DIEA (2,38 ml, 13,6 mmol) y DCM (20 ml) se agitó a ta durante 2 h. La solución se transfirió a un embudo de decantación, se añadieron 20 ml de una solución de NaHCO₃ sat. ac. y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida para obtener un residuo en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos.

- 35

2-(3-Metoxi-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

4-Bromo-2-metoxi-1-fenoxi-benceno

- 40 A una mezcla agitada de ácido fenilborónico (1,20 g, 9,85 mmol) y 4-bromo-2-metoxifenol (1,00 g, 4,92 mmol) en DCM (50,00 ml) se añadió acetato cúprico (1,34 g, 7,39 mmol), pulverizado con tamices moleculares de 4 Å y TEA (3,43 ml, 24,6 mmol) a ta. A continuación se agitó la mezcla resultante a ta durante 24 h en atmósfera ambiente. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de EtOAc en Hexano). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 6,84 - 6,95 (m, 3 H), 7,01 - 7,15 (m, 2 H), 7,25 - 7,36 (m, 3H).

- 45

2-(3-Fluoro-4-fenoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

4-Bromo-2-fluoro-1-fenoxi-benceno

5 A una mezcla agitada de ácido fenilborónico (1,20 g, 9,85 mmol) y 4-bromo-2-fluorofenol (0,94 g, 4,92 mmol) en DCM (50,00 ml) se añadió acetato cúprico (1,34 g, 7,39 mmol), pulverizado con tamices moleculares de 4 Å y TEA (3,43 ml, 24,6 mmol) a ta. A continuación se agitó la mezcla resultante a ta durante 24 h en atmósfera ambiente. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de EtOAc en hexano).

4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-fenoxi-2-trifluorometil-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

10 1-Bromo-4-fenoxi-2-trifluorometil-benceno

15 A una mezcla agitada de ácido fenilborónico (1,20 g, 9,85 mmol) y 4-bromo-3-trifluorometil-fenol (1,18 g, 4,92 mmol) en DCM (50,00 ml) se añadió acetato cúprico (1,34 g, 7,39 mmol), pulverizado con tamices moleculares de 4 Å y TEA (3,43 ml, 24,6 mmol) a ta. A continuación se agitó la mezcla resultante a ta durante 24 h en atmósfera ambiente. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de EtOAc en hexano).

2-[4-(2-Cloro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

4-Bromo-1-(2-cloro-fenoxi)-2-metoxi-benceno

20 A una mezcla agitada de ácido 2-cloro-fenilborónico (1,54 g, 9,85 mmol) y 4-bromo-2-metoxifenol (1,00 g, 4,92 mmol) en DCM (50,00 ml) se añadió acetato cúprico (1,34 g, 7,39 mmol), pulverizado con tamices moleculares de 4 Å y TEA (3,43 ml, 24,6 mmol) a ta. A continuación se agitó la mezcla resultante a ta durante 48 h en atmósfera ambiente. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de EtOAc en hexano).

25 1-(3-Fluoro-fenil)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanol

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general II de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

1-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-fenil)-etanol

30 A una solución agitada de (4-clorofenil)-(3-fluorofenil)-metanona (200 mg, 0,717 mmol) en THF (6 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio 1,4 M en THF (1,8 ml, 2,5 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. ac. a -78 °C. El material en bruto se extrajo con DCM y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(4-Cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metanona

35 En un matraz secado al horno se añadió ácido 3-fluorobenzoico (1,00 g, 7,14 mmol), cloruro de tionilo (3 ml, 41,1 mmol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro de tionilo residual se retiró en una bomba. Se añadieron a la mezcla de reacción clorobenceno (5 ml, 50 mmol) y tricloruro de aluminio (1,050 g, 7,85 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo con la adición del AlCl₃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na₂SO₄). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano.

1-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-fenil-etanol

45 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1-feniletanol

50 A una solución agitada de (4-bromo-3-fluorofenil)-fenilmetanona (200 mg, 0,717 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 1,4 M en THF (1,8 ml, 2,5 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. ac. a -78 °C. El material en bruto se extrajo con DCM y se

concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

1-[3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-fenil-etanol

5 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-(4-Bromo-3-metilfenil)-1-feniletanol

10 A una solución agitada de (4-bromo-3-metilfenil)-fenilmetanona (200 mg, 0,727 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 1,4 M en THF (1,8 ml, 2,5 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. ac. a -78 °C. El material en bruto se extrajo con DCM y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

1-[3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-fenil-etanol

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

15 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1-feniletanol

20 A una solución agitada de (4-bromo-3-metoxifenil)-fenilmetanona (200 mg, 0,687 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 1,4 M en THF (1,8 ml, 2,5 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. ac. a -78 °C. El material en bruto se extrajo con DCM y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

1-[3-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-fenil-etanol

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

1-(4-Bromo-3-clorofenil)-1-feniletanol

25 A una solución agitada de (4-bromo-3-clorofenil)-fenilmetanona (200 mg, 0,677 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 1,4 M en THF (1,8 ml, 2,5 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. ac. a -78 °C. El material en bruto se extrajo con DCM y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 1-(2-Fluoro-fenil)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanol

Preparado de acuerdo con el Procedimiento general II de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

1-(4-Clorofenil)-1-(2-fluorofenil)-etanol

35 A una solución agitada de (4-clorofenil)-(2-fluorofenil)-metanona (200 mg, 0,717 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 1,4 M en THF (1,8 ml, 2,5 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. ac. a -78 °C. El material en bruto se extrajo con DCM y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(4-Cloro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona

40 En un matraz secado al horno se añadió ácido 2-fluorobenzoico (1,00 g, 7,14 mmol), cloruro de tionilo (3 ml, 41,1 mmol) y una gota de DMF y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se retiró por destilación el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro de tionilo residual se retiró en una bomba. Se añadieron a la mezcla de reacción clorobenceno (5 ml, 50 mmol) y tricloruro de aluminio (1,050 g, 7,85 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo con la adición del AlCl₃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en hielo y HCl conc. (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 5 % de NaOH, agua y se secaron (Na₂SO₄). La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % de EtOAc en hexano.

1-[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-fenil-etanol

50 Preparado de acuerdo con el Procedimiento general II de borilación descrito anteriormente para la preparación de

4,4,5,5-tetrametil-2-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

1-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-1-fenil-etanol

5 A una solución agitada de (4-cloro-2-metoxi-fenil)-fenil-metanona (180 mg, 0,687 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 1,4 M en THF (1,8 ml, 2,5 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. ac. a -78 °C. El material en bruto se extrajo con DCM y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Dietil-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-amina

10 Preparada a partir de [2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-dietil-amina de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxifenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

[2-(4-Bromo-fenoxi)-etil]-dietil-amina

15 Se combinaron 4-bromofenol (0,870 g, 5,00 mmol), hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dietiletanamina (0,90 mg, 5,24 mmol) y Cs₂CO₃ (8 g, 25 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió H₂O (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc, y a continuación se lavó con NaOH 2 N y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un aceite de color pardo que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 20 % de EtOAc en hexanos).

Dimetil-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-amina

20 Preparada a partir de [2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-dimetil-amina de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

[2-(4-Bromo-fenoxi)-etil]-dimetil-amina

Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para [2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-dietil-amina, excepto por el uso de hidrocloreto de (2-cloro-etil)-dimetilamina.

Dimetil-{2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-amina

25 Preparada a partir de [2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-dimetil-amina de acuerdo con el Procedimiento general I de borilación descrito anteriormente para la preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano.

[2-(3-Bromo-fenoxi)-etil]-dimetil-amina

30 Se combinaron 3-bromofenol (0,870 g, 5,00 mmol), hidrocloreto de (2-cloro-etil)-dimetilamina (0,792 g, 5,50 mmol) y Cs₂CO₃ (8 g, 25 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió H₂O (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc, y a continuación se lavó con NaOH 2 N y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un aceite de color pardo que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 20 % de EtOAc en hexanos).

Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico

35 A una solución de 1-boc-4-hidroxipiperidina (32,2 g, 0,160 mol) en DCM (400 ml) se añadieron TEA (26,8 ml, 0,192 mol), cloruro de metanosulfonilo (13,6 ml, 0,176 mol), y DMAP (0,20 g, 0,0016 mol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó lentamente a ta y se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (3 x 80 ml) y salmuera (2 x 80 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró para obtener éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidina-1-carboxílico en bruto en forma de un sólido de color blanco, 44,7 g (rendimiento: 100 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,47 (s, 9 H), 1,80-1,85 (m, 2 H), 1,95-1,99 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,28-3,34 (m, 2 H), 3,68-3,74 (m, 2 H), 4,89 (m, 1 H) ppm. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (30,0 g, 0,154 mol), éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidina-1-carboxílico (52,2 g, 0,200 mol) y carbonato de cesio (80,1 g, 0,246 mol) en DMF (400 ml) se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de enfriar a ta, se retiró la DMF a alto vacío y el residuo se diluyó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron para obtener un producto aceitoso de color naranja-pardo, que se purificó por recristalización usando diisopropil éter. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,33 (s, 12 H), 1,48 (s, 9 H), 1,85-1,93 (m, 2 H), 2,15-2,18 (m, 2 H), 2,83-2,92 (m, 2 H), 4,23-4,39 (m, 3 H), 7,76 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H) ppm.

50 A menos que se indique otra cosa, todos los materiales/reactivos se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los espectros de RMN ¹H (400 MHz o 300 MHz) y RMN ¹³C (100,6 MHz) se registraron en instrumentos Bruker o Varian a temperatura ambiente con TMS o el pico de disolvente residual como

patrón interno. Las multiplicidades o las posiciones de las líneas se ofrecen en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se ofrecen como valores absolutos en hercios (Hz). Las multiplicidades de los espectros de RMN ^1H se abrevian como sigue: s (singlete), d (duplete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete), m_c (multiplete centrado), a (ensanchado), AA'BB'. Las multiplicidades de la señal en los espectros de RMN ^{13}C se determinaron usando la secuencia de pulso DEPT135 y se abrevian como sigue: + (CH o CH_3), - (CH_2), C_c (C). Las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina (TLC) sobre gel de sílice 60 F₂₅₄ (0,2 mm) precubierto con un folio de aluminio y se visualizaron usando luz UV. La cromatografía ultrarrápida se realizó con gel de sílice (400-230 de malla). La TLC preparativa se realizó sobre placas de 20 x 20 cm de tamaño de Gel de Sílice 60 A LK6F Whatman con un espesor de 1000 μm . Se adquirió un Hydromatrix (= tierra de diatomeas) de Varian. La purificación de compuestos por HPLC dirigida a masas se realizó en un sistema Waters compuesto por los siguientes elementos: Gestor de Muestras 2767, Módulo de Gradiente Binario 2525, Controlador 600, Detector de Absorbancia de Doble λ 2487, Micromass ZQ2000 para la ionización, columna de 5 μl Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100 A 150 x 21,2 mm con fases móviles de MeCN con un 0,01 % de Ácido Fórmico (A) y agua para HPLC con un 0,01 % de Ácido Fórmico (B), un caudal de 20 ml/min, y un tiempo de proceso de 13 min. Los datos de LC-MS se recogieron en ZQ2 y ZQ3 (a los que también se hace referencia como "OpenLynx"), o UPLC-ACQUITY. ZQ2 es un HPLC Agilent 1100 equipado con un Manipulador de Líquidos Gilson 215, Módulo de Inyección Gilson 819, y Waters Micromass ZQ2000 para la ionización. ZQ3 es un HPLC Agilent 1100 equipado con un autoinyector HP Serie 1100 y Waters Micromass ZQ2000 para la ionización. Ambos sistemas usan la Xterra MS C18, de 5 μ de tamaño de partícula, de 4,6 x 50 mm con una fase móvil de MeCN (A) y agua para HPLC con un 0,01 % de Ácido Fórmico (B). El caudal es 1,3 ml/min, el tiempo de proceso es 5 min, y los perfiles de gradiente son 0,00 min 5 % de A, 3,00 min 90 % de A, 3,50 min 90 % de A, 4,00 min 5 % de A, 5,00 min 5 % de A para polar_5 min y 0,00 min 25 % de A, 3,00 min 99 % de A, 3,50 min 99 % de A, 4,00 min 25 % de A, 5,00 min 25 % de A para no polar_5 min. Todos los instrumentos Waters Micromass ZQ2000 usan ionización por electronebulización en modo positivo (ES+) o negativo (ES-). Los instrumentos Waters Micromass ZQ2000 con ZQ2 y ZQ3 también pueden usar ionización química a presión atmosférica en modo positivo (AP+) o negativo (AP-). Los sistemas Waters UPLC-ACQUITY consisten en un gestor de muestras ACQUITY acoplado a detectores ACQUITY SQ MS y ACQUITY PDA. Usa una columna de 1,7 μm de 2,1 x 50mm ACQUITY UPLC BEH[®] C18 con una fase móvil de agua con un 0,1 % de ácido fórmico (A) y MeCN con un 0,1 % de ácido fórmico (B). El caudal es 1,0 ml/min, el tiempo de proceso es 2 min, y el perfil de gradiente es 0,00 min 95 % de A, 1,50 min 1 % de A, 1,85 min 1 % de A, 2,0 min 95 % de A para la analítica. La detección por UV es a 254 nm, y el MS usa ionización por electronebulización en modo positivo (ES+). La purificación de los compuestos por HPLC se realizó en un sistema Gilson que consiste en un Manipulador de Líquidos 215, Módulo de Inyección 819, una Bomba 322, y un detector de doble longitud de onda UV/VIS 155 ajustado a 254 y 210 nm. Este sistema usa columnas Phenomenex Luna C18(2), de 5 μ tamaño de partícula, de 50 x 21,2 mm o 60 x 21,2 mm con una fase móvil de MeCN y agua para HPLC con un 0,01 % de Ácido Fórmico. El caudal es 15 ml/min y el tiempo de proceso es 25 min. Todos los puntos de fusión se determinaron con un aparato Mel-Temp II y no están corregidos. Los análisis elementales se obtuvieron por Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA.

Las siguientes tablas muestran una lista de los gradientes de la fase móvil (disolvente A: MeCN; disolvente B: agua para HPLC con un 0,01 % de ácido fórmico) y los caudales para los programas de HPLC analítica.

Tiempo	A%	B%	Caudal (ml/min) MicromassZQ	Caudal (ml/min) Plataforma II
Polar_5 min				
0,00	5	95	1,3	1,3
3,00	90	10	1,3	1,3
3,50	90	10	1,3	1,3
4,00	5	95	1,3	1,3
5,00	5	95	1,3	1,3
No polar_5 min				
0,00	25	75	1,3	1,3
3,00	99	1	1,3	1,3
3,50	99	1	1,3	1,3
4,00	25	75	1,3	1,3
5,00	25	75	1,3	1,3

Actividad biológica

40 La eficacia de los Ejemplos de la presente invención, los compuestos de Fórmula I, como inhibidores de las proteínas tirosina quinasa se demostraron y se confirmaron mediante numerosos ensayos farmacológicos *in vitro*. Los siguientes ensayos y sus respectivos procedimientos se pueden realizar con los compuestos de acuerdo con la

presente invención. La actividad que poseen los compuestos de Fórmula I se puede demostrar *in vivo*.

Los expertos en la materia podrán apreciar que se pueden usar una diversidad de formatos de ensayo para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la tecnología AlphaScreen (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminescente Amplificada) se usó con las quinasas descritas anteriormente. Las concentraciones de ATP en el ensayo para las quinasas individuales se incluyen en el texto.

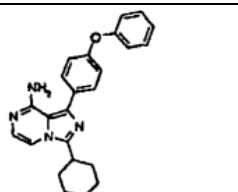
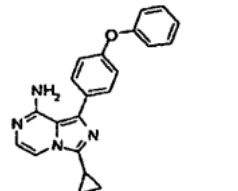
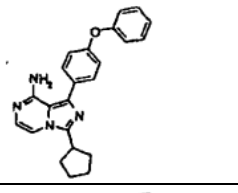
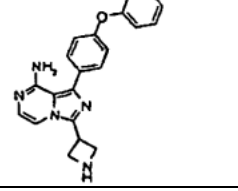
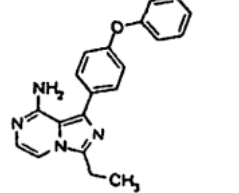
5

10

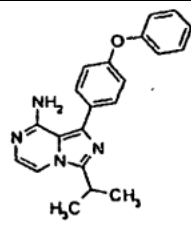
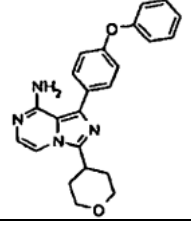
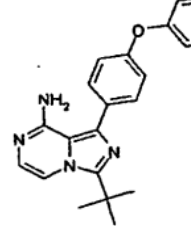
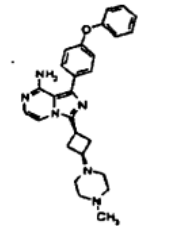
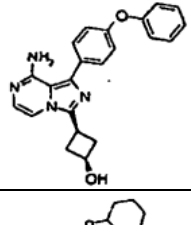
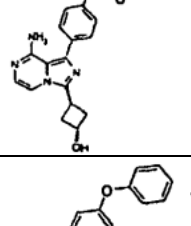
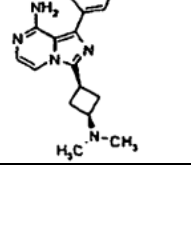
15

Los compuestos de la presente invención se ensayaron para la actividad de inhibición de ACK1. Se combinaron 1 μL de compuestos preparados a 15 x en DMSO 4 mM con 9 μL de solución de ATP en tampón de ensayo que contenía Hepes 50 mM, glicerol al 1 %, MnCl_2 1,665 mM y Poli-(GT)-Biotina (Cisbio N° 61 GTOBLD, dilución 1:1500) en una placa ProxiPlate-384 Plus (PerkinElmer N° 6008280). La concentración final de DMSO fue de un 0,25 % con una concentración final de ATP de 100 μM . La reacción se inició mediante la adición de 5 μL de solución de ACK1 (Carna, 15 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ final en el ensayo) en un tampón de enzima que contenía Hepes 50 mM, EGTA 0,24 mM, Brij-35 al 0,024 %, DTT 3 mM, y BSA al 0,01 %. Se dejó transcurrir la reacción durante 20 min, con agitación, a ta. Se prepararon perlas de aceptor Anti PT66 y perlas de donador de Estreptoavidina (PerkinElmer N° 6760602R) por adición de cada una a una dilución 1:160 en un tampón de detección que contenía Tris-HCl 25 mM, NaCl 250 mM, EDTA 100 mM, y BSA al 0,25 %. Se añadieron 5 μL de las perlas preparadas en los pocillos de la placa de ensayo y se dejaron incubar protegidas de la luz, con agitación, durante 2 h a ta. Las placas se leyeron en un lector AlphaQuest. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

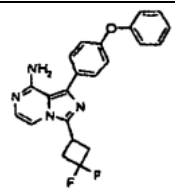
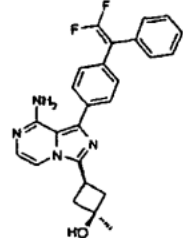
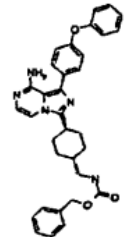
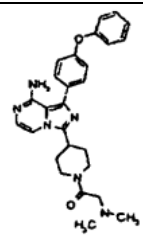
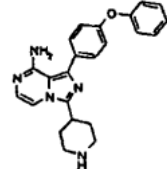
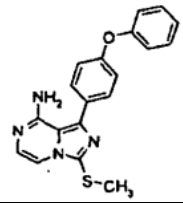
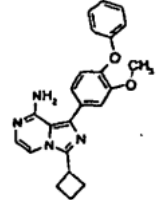
Tabla 1

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
1		3-Ciclohexil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-8-ilamina	385,03	0,9886
2		3-Ciclopropil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	343,15	0,2706
3		3-Ciclopentil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	370,83	0,2120
4		3-Azetidin-3-il-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	358,12	3,7216
5		3-Etil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	330,92	0,3580

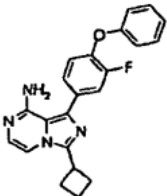
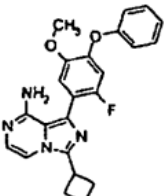
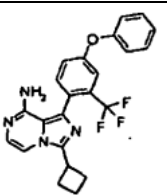
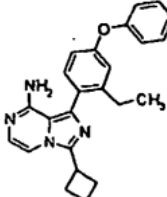
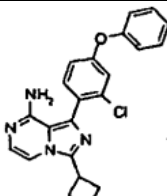
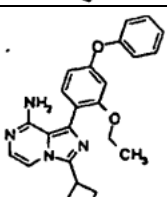
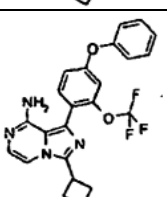
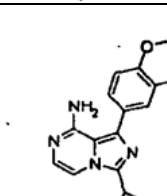
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
6		3-Isopropil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	344,96	0,0958
7		1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	386,7	2,0659
8		3-terc-Butil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	359,11	0,33
9		cis-3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-ciclobutil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	455,24	2,2428
10		cis-3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol	372,92	0,1526
11		cis-3-[8-Amino-1-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol	380,80	0,050
12		cis-3-(3-Dimetilamino-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	399,92	1,5313

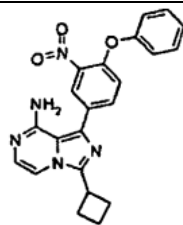
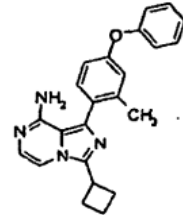
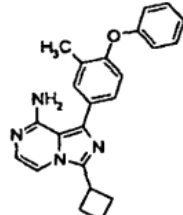
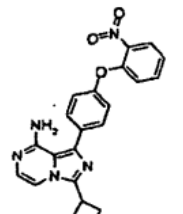
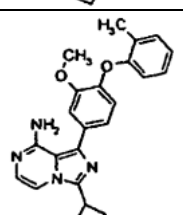
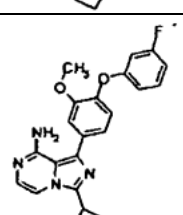
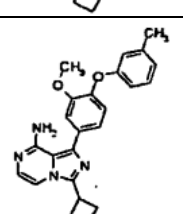
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
13		3-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	392,83	1,1474
14		cis-3-{8-Amino-1-[4-(2,2-difluoro-1-fenil-vinil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	432,95	5,53
(15)		éster de bencilo del ácido trans-{4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclohexilmetil}-carbámico	547,96	4,9860
16		1-{4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-piperidin-1-il}-2-dimetilamino-etanona	470,97	6,8534
17		1-(4-Fenoxi-fenil)-3-piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	385,91	6,9863
18		3-Metilsulfanil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	348,81	0,99
20		3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	386,88	0,0487

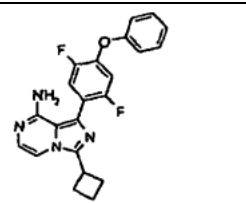
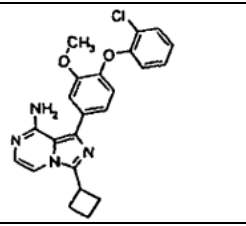
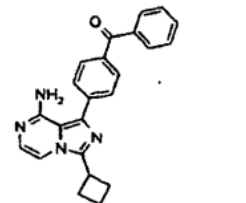
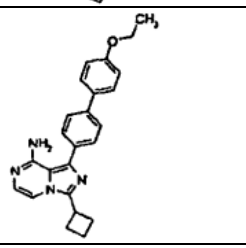
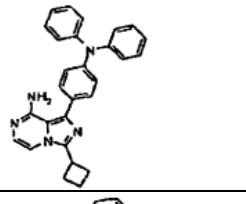
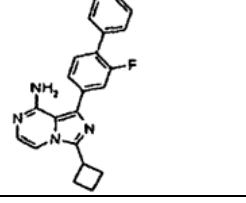
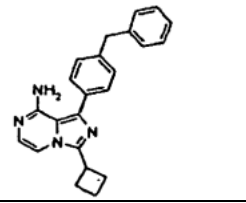
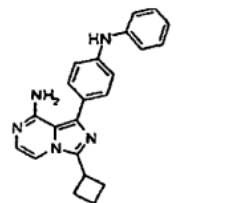
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (μM)
21		3-Ciclobutil-1-(3-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	374,87	0,0880
22		3-Ciclobutil-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	405,08	1,7801
23		3-Ciclobutil-1-(4-fenoxi-2-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	424,81	7,2249
24		3-Ciclobutil-1-(2-etil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	384,74	3,1211
25		1-(2-Cloro-4-fenoxi-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	391,08	1,0631
26		3-Ciclobutil-1-(2-etoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	401,18	0,4745
27		3-Ciclobutil-1-(4-fenoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	441,09	4,2200
28		1-(3-Cloro-4-fenoxi-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	390,82 392,84	1,6891

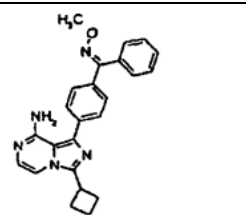
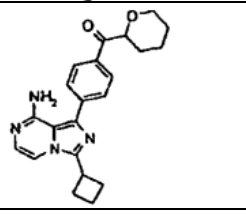
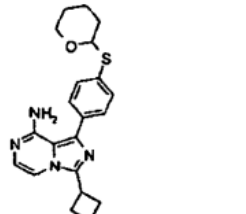
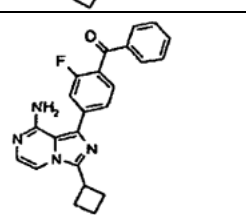
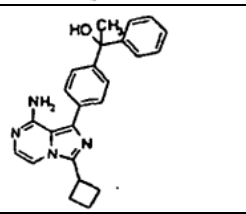
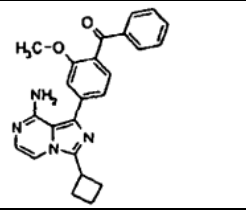
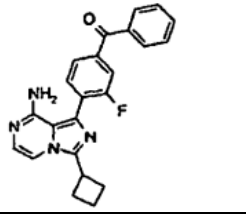
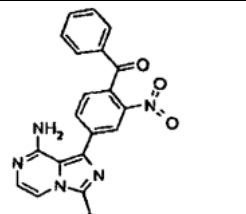
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
29		3-Ciclobutil-1-(3-nitro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	401,97	1,5214
30		3-Ciclobutil-1-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	371,07	0,3694
31		3-Ciclobutil-1-(3-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	370,96	6,2818
32		3-Ciclobutil-1-[4-(2-nitro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	402,01	0,9059
33		3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	401,04	1,3492
34		3-Ciclobutil-1-[4-(3-fluoro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	405,01	1,1528
35		3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-4-m-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	401,12	0,9974

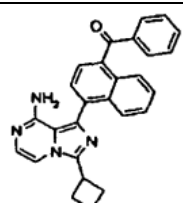
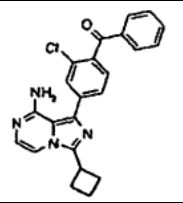
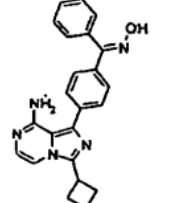
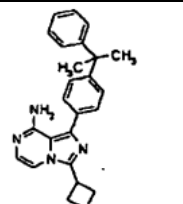
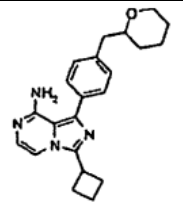
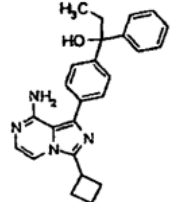
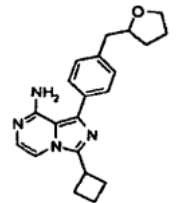
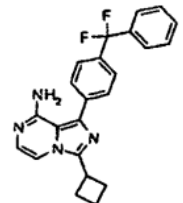
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
36		3-Ciclobutil-1-{2,5-difluoro-4-fenoxi-fenil}-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	392,92	0,5590
37		1-[4-(2-Cloro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	421,08	0,6213
38		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-fenil-metanona	369,08	0,0865
39		3-Ciclobutil-1-(4'-etoxi-bifenil-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	385,17	10,3013
40		3-Ciclobutil-1-(4-difenilamino-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	431,81	9,0264
41		3-Ciclobutil-1-(2-fluoro-bifenil-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	359	1,3952
42		1-(4-Bencil-fenil)-3-ciclobutil-imidazo [1,5-a]pirazin-8-ilamina	354,93	0,5729
43		3-Ciclobutil-1-(4-fenilamino-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	355,82	0,3806

(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
44		O-Metil-oxima de [4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-fenil-metanona	397,97	6,4348
45		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-il)-metanona	376,98	0,6122
46		3-Ciclobutil-1-[4-(tetrahidro-piran-2-ilsulfanil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	380,84	0,2053
47		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fluoro-fenil]-fenil-metanona	386,93	0,1813
48		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-1-fenil-etanol	385,09	0,0900
49		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxi-fenil]-fenil-metanona	398,99	0,0352
50		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-fenil-metanona	387,02	0,0604
51		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-nitro-fenil]-fenil-metanona	414,99	0,5823

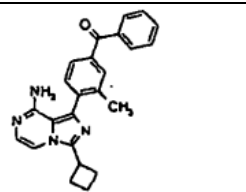
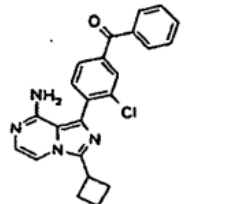
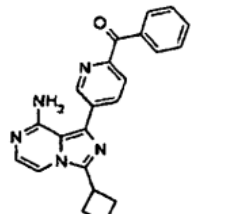
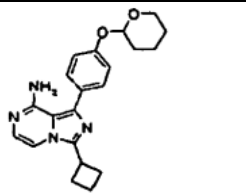
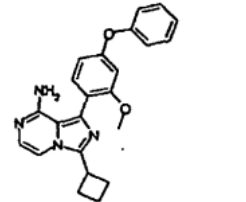
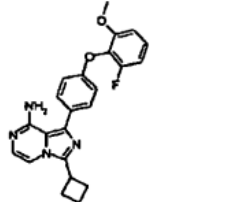
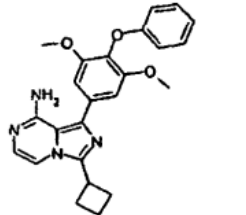
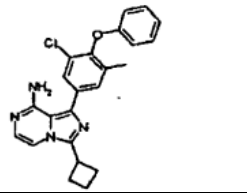
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
52		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo(1,5-a)pirazin-1-il)-naftalen-1-il]-fenil-metanona	419,01	1,5973
53		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-cloro-fenil]-fenil-metanona	403,14	0,2330
54		Oxima de [4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-fenil-metanona	383,96	3,7827
55		3-Ciclobutil-1-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	383,11	7,5627
56		3-Ciclobutil-1-[4-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	362,76	2,7840
57		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-1-fenil-propan-1-ol	399,04	9,8248
58		3-Ciclobutil-1-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	349,15	2,9491
59		3-Ciclobutil-1-[4-(difluoro-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	391,01	2,2948

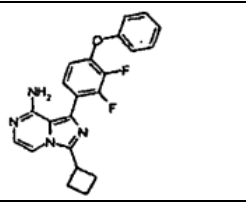
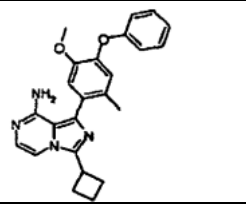
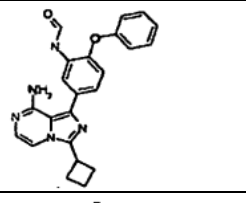
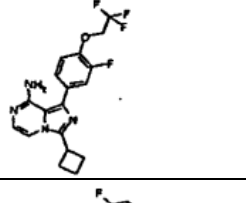
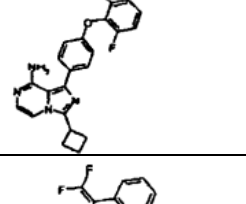
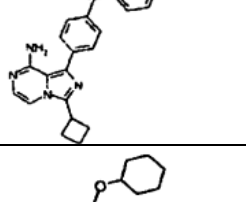
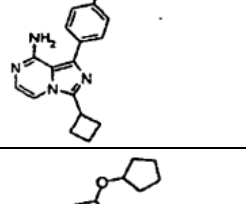
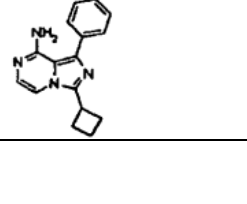
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
60		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-1-(3-fluoro-fenil)-etanol	402,92	2,1247
61		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxi-fenil]-1-fenil-etanol	415,11	0,6312
62		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-1-fenil-etanol	403,02	0,3645
63		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-metil-fenil]-1-fenil-etanol	399,11	0,8532
64		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-1-(2-fluoro-fenil)-etanol	403,14	1,0965
65		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-metoxi-fenil]-1-fenil-etanol	416,33	0,1883
66		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-cloro-fenil]-1-fenil-etanol	419,13	0,3151
67		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-metoxi-fenil]-fenil-metanona	399,09	0,2031

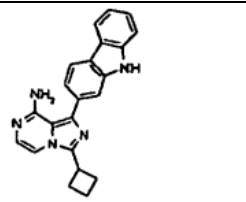
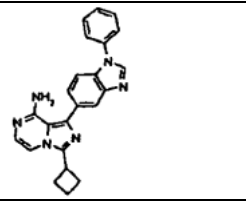
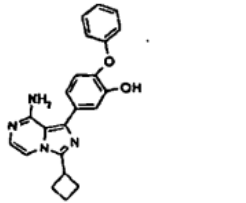
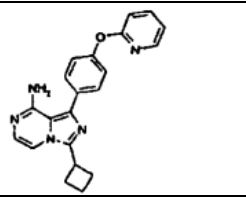
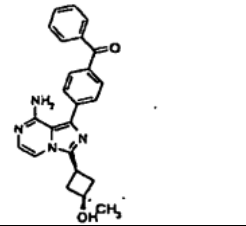
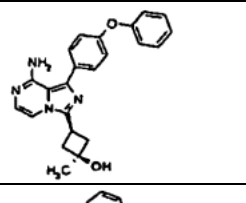
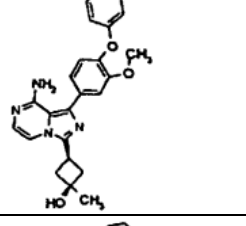
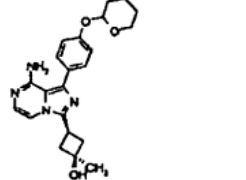
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
68		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-metil-fenil]-fenil-metanona	383,04	0,4046
69		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-cloro-fenil]-fenil-metanona	403,10 405,10	0,1810
70		[5-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-piridin-2-il]-fenil-metanona	370,16	1,97
71		3-Ciclobutil-1-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	366,22	0,1
72		3-Ciclobutil-1-(2-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	387,98	0,075
73		3-Ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	405,11	2,5
74		3-Ciclobutil-1-(3,5-dimetoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	516,70	0,77
75		1-(3-Cloro-5-metil-4-fenoxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	405,08 407,08	6,37

(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
76		3-Ciclobutil-1-(2,3-difluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	393,01	0,23
77		3-Ciclobutil-1-(5-metoxi-2-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	401,00	0,55
78		N-[5-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fenoxi-fenil]-formamida	399,65	2,35
79		3-Ciclobutil-1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	380,93	9,56
80		3-Ciclobutil-1-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	393,07	0,32
81		3-Ciclobutil-1-[4-(2,2-difluoro-1-fenil-vinil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	402,84	7,95
82		3-Ciclobutil-1-(4-ciclohexiloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	363,01	0,8
83		3-Ciclobutil-1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	349,01	5,19

(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
84		1-(9H-Carbazol-2-il)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	354,10	6,75
85		3-Ciclobutil-1-(1-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	380,91	3,35
86		5-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fenoxi-fenol	373,11	0,0589
87		3-Ciclobutil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	358,13	1,9
88		cis-{4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona	398,78	0,1832
89		cis-3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	386,87	0,4920
90		cis-3-[8-Amino-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	416,86	0,4590
91		cis-3-{8-Amino-1-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	394,88	0,1782

(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
92		cis-3-[8-Amino-1-(3-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	404,85	0,1146
93		cis-3-[8-Amino-1-(4-fenilamino-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	385,75	1,4599
94		cis-3-[8-Amino-1-(2-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	416,91	0,1188
95		cis-3-[8-Amino-1-(4-bencil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	384,87	0,2338
96		cis-3-[8-Amino-1-(3-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	400,99	1,9796
97		cis-3-[8-Amino-1-[4-(tetrahidro-piran-2-ilsulfanil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	410,89	0,2424
98		cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil-(tetrahidro-piran-2-il)-metanona	407,12	2,5401

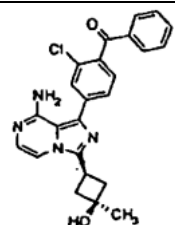
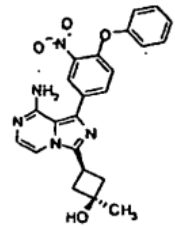
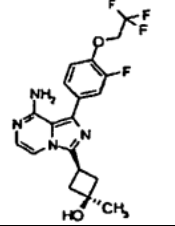
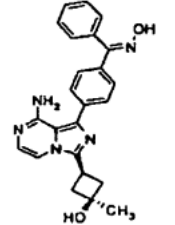
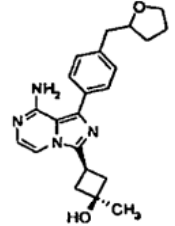
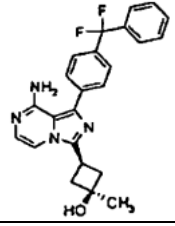
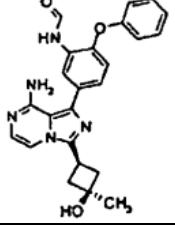
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
99		cis-3-[8-Amino-1-(3-metoxi-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	431,06	1,4700
100		cis-3-{8-Amino-1-[4-(3-fluoro-fenoxi)3-metoxi-fenil]-imidazo[1,5a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	435,06	4,0831
101		cis-3-[8-Amino-1-(3-metoxi-4-m-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	431,12	1,2054
102		cis-3-{8-Amino-1-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	435,02	7,8495
103		cis-3-[8-Amino-1-(3,5-dimetoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	447,02	2,6246
104		cis-3-[8-Amino-1-(3-cloro-5-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	434,95	6,8650
105		cis-{4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-fluoro-fenil}-fenil-metanona	416,96	0,1396

(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
106		cis-3-{8-Amino-1-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	415,02	0,2161
107		cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-metoxi-fenil-fenil-metanona	429,02	0,1168
108		cis-3-[8-Amino-1-(2,3-difluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	423,03	0,1371
109		cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-3-fluoro-fenil-fenil-metanona	416,97	0,0886
110		cis-3-[8-Amino-1-(5-metoxi-2-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	431,04	0,8914
111		cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-nitro-fenil-fenil-metanona	444,94	1,1883
112		cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-naftalen-1-il-fenil-metanona	449,03	1,5141

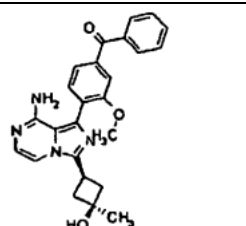
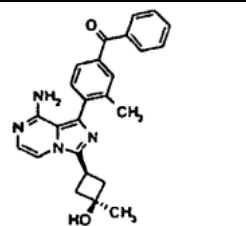
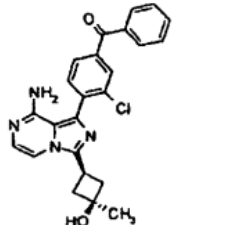
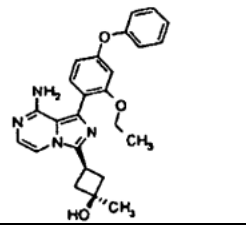
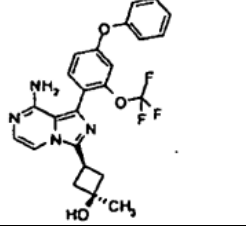
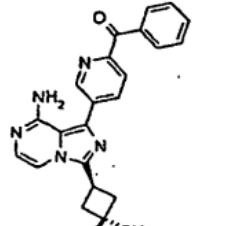
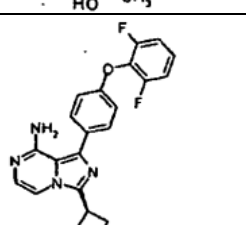
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
113		cis-{4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-cloro-fenil}-fenil-metanona	433,08	0,2211
114		cis-3-[8-Amino-1-(3-nitro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	433,31	3,2634
115		cis-3-{8-Amino-1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	411,09	6,8229
116		Oxima de cis-{4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona	414,02	5,5878
117		cis-3-{8-Amino-1-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	379,1	5,3251
118		cis-3-{8-Amino-1-[4-(difluoro-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	420,99	0,4518
119		cis-N-{5-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-fenoxi-fenil}-formamida	429,68	8,5279

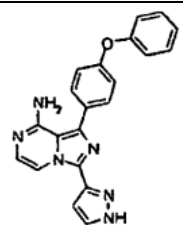
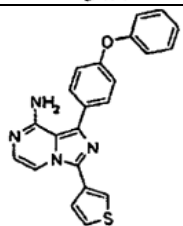
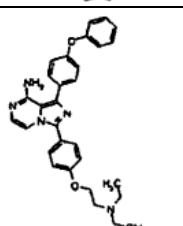
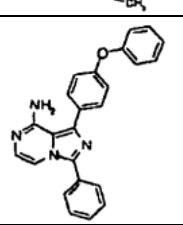
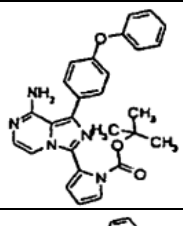
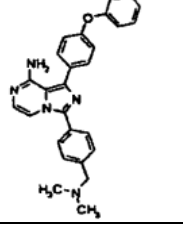
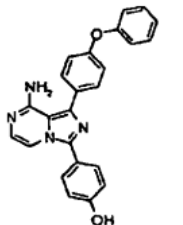
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
120		cis-3-(8-Amino-1-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-1-hidroxi-etil]-fenil}-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metil-ciclobutanol	433,16	5,5782
121		cis-3-[8-Amino-1-(2-cloro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	420,84	0,7576
122		cis-3-{8-Amino-1-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	433,07	0,4293
123		cis-3-{8-Amino-1-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	429,04	1,0481
124		cis-3-[8-Amino-1-(2-etil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	415,07	1,8817
125		cis-3-{8-Amino-1-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metoxi-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	445,06	0,3447
126		cis-3-{8-Amino-1-[2-cloro-4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	449,14	0,4779

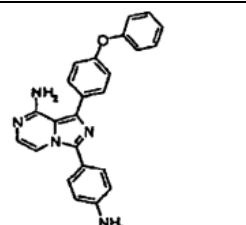
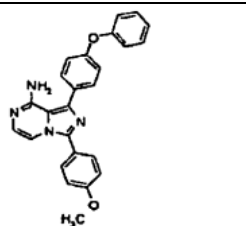
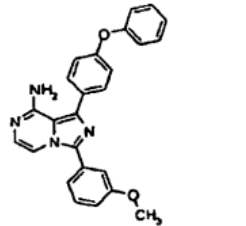
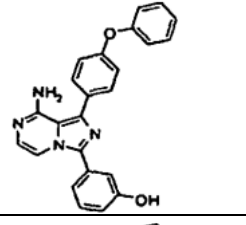
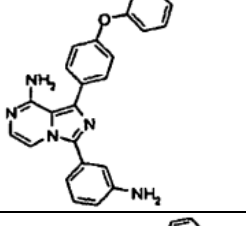
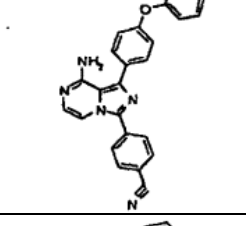
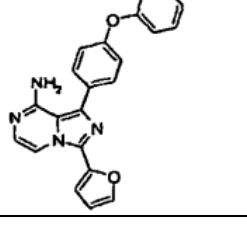
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
127		cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-3-metoxi-fenil)-fenil-metanona	429,06	0,4157
(128)		cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-3-metil-fenil)-fenil-metanona	413,06	0,5244
129		cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-3-cloro-fenil)-fenil-metanona	433,07	0,2172
130		cis-3-[8-Amino-1-(2-etoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	431,13	0,3504
131		cis-3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	471,09	2,1590
132		cis-5-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-piridin-2-il)-fenil-metanona	400,16	3,7969
133		cis-3-[8-Amino-1-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	422,98	0,73

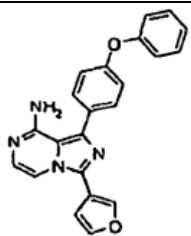
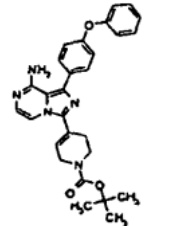
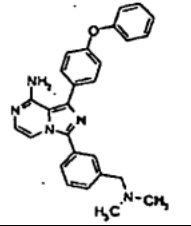
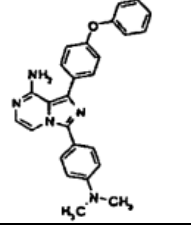
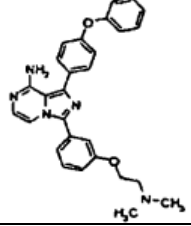
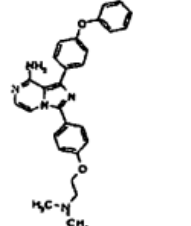
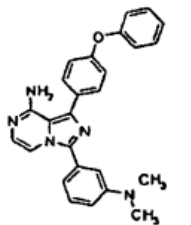
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
134		1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	369,1	0,2552
135		1-(4-Fenoxi-fenil)-3-tiofen-3-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	384,94	3,3435
136		3-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	494,02	0,3525
137		1-(4-Fenoxi-fenil)-3-fenil-imidazo [1,5-a]pirazin-8-ilamina	378,8	2,5874
138		Éster de terc-butilo del ácido 2-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-3-il]-pirrol-1-carboxílico	469,31	5,9753
139		3-(4-Dimetilaminometil-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	436,13	0,6505
140		4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-3-il]-fenol	394,94	0,3920

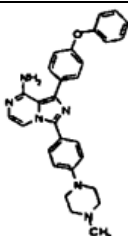
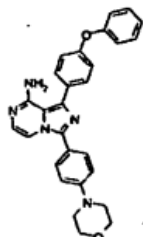
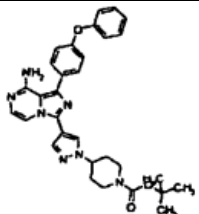
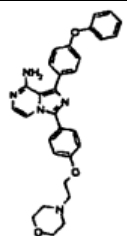
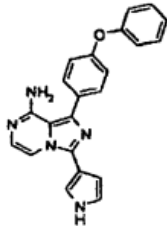
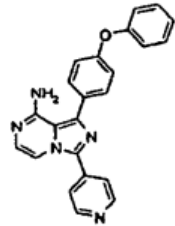
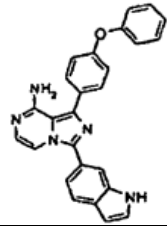
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
141		3-(4-Amino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	395,36	0,1834
142		3-(4-Metoxi-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	408,95	0,9927
143		3-(3-Metoxi-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	409,00	1,4192
144		3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-3-il]-fenol	394,98	0,3478
145		3-(3-Amino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	394,05	0,3353
146		4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-3-il]-benzocitrilo	403,96	5,6704
147		3-Furan-2-il-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-8-ilamina	368,95	0,2861

(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (μM)
148		3-Furan-3-il-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-8-ilamina	369,01	0,1450
149		Éster de terc-butilo del ácido 4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-3-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico	485,37	1,9696
150		3-(3-Dimetilaminometil-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	436,11	2,7171
151		3-(4-Dimetilamino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	421,93	0,6693
152		3-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	466,14	0,4280
153		3-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	466,15	0,0439
154		3-(3-Dimetilamino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	422,01	0,9978

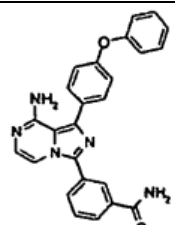
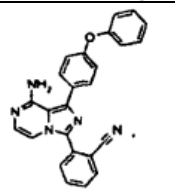
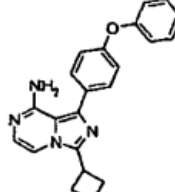
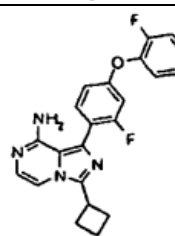
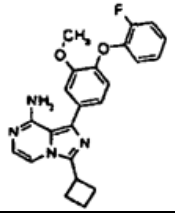
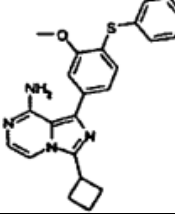
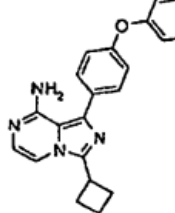
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
155		3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	477,15	0,0667
156		3-(4-Morfolin-4-il-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	465,42	3,6840
157		Éster de terc-butilo del ácido 4-{4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico	552,14	3,6285
158		3-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	507,93	0,6767
159		1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(1H-pirrol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	367,85	0,1217
160		1-(4-Fenoxi-fenil)-3-piridin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	380,11	2,6267
161		3-(1H-Indol-6-il)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	418,1	3,3449

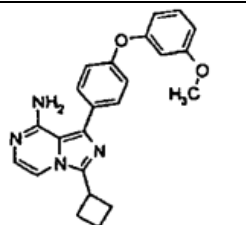
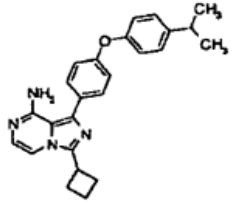
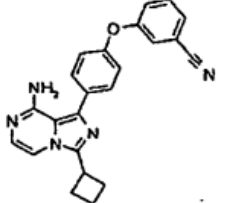
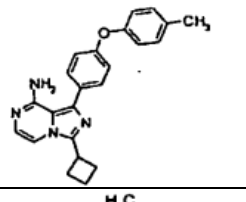
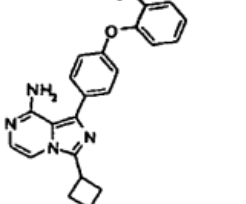
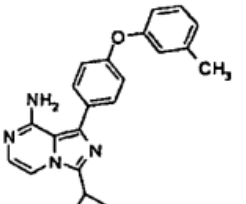
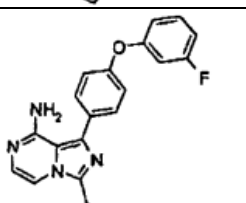
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (μM)
162		Ácido 4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-3-il]-benzoico	423,09	2,2695
163		4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-3-il]-benzamida	422,05	0,1880
164		3-(1H-Indazol-6-il)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	419,03	3,8730
165		1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	369,13	0,3918
166		3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	383,01	0,8114
167		3-(2-Amino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	394,07	6,8762
168		Ácido 3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzoico	423,09	1,6774

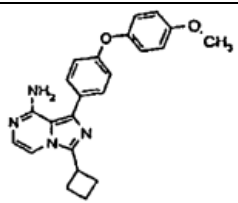
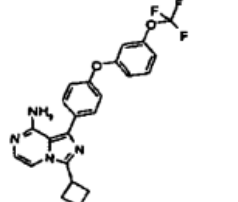
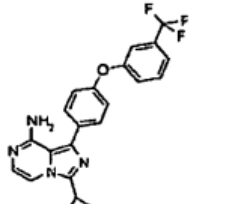
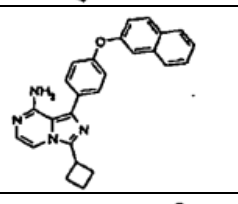
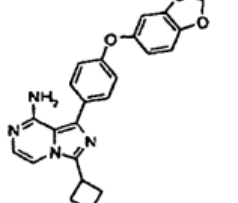
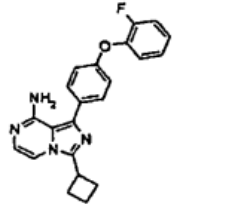
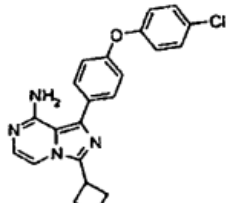
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (μM)
169		3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-3-il]-benzamida	422,13	4,4235
170		2-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo [1,5-a]pirazin-3-il]-benzonitrilo	404,09	1,8536
171		3-Ciclobutil-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	374,98	5,4554
172		3-Ciclobutil-1-[2-fluoro-4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	392,85	0,6980
173		3-Ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	404,94	0,3553
174		3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-4-fenilsulfanil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	402,96	1,13
175		1-[4-(3-Cloro-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	391,06393,04	3,1959

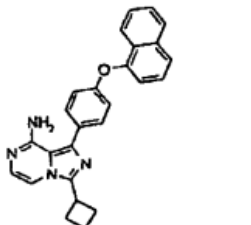
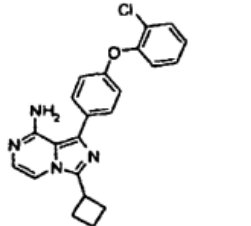
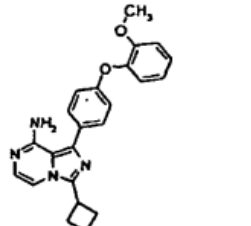
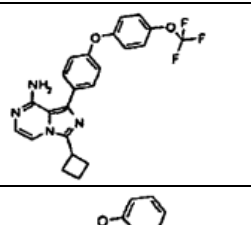
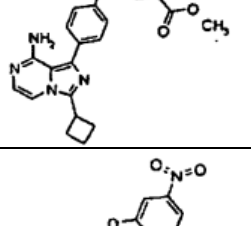
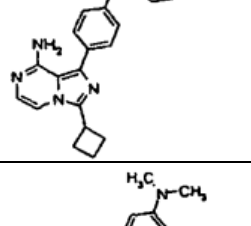
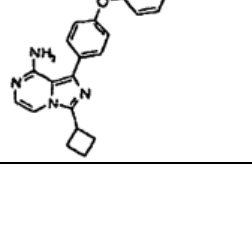
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
176		3-Ciclobutil-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	387,00	3,8763
177		3-Ciclobutil-1-[4-(4-isopropil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	399,14	1,4196
178		3-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-benzonitrilo	382,06	2,1614
179		3-Ciclobutil-1-(4-p-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	371,11	0,8986
180		3-Ciclobutil-1-(4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	371,11	0,2430
181		3-Ciclobutil-1-(4-m-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	371	0,2380
182		3-Ciclobutil-1-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	374,96	0,1090

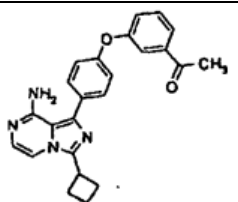
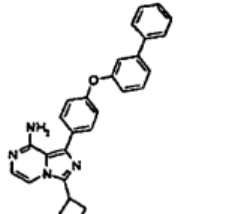
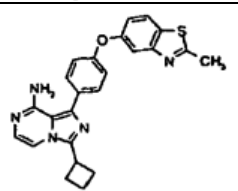
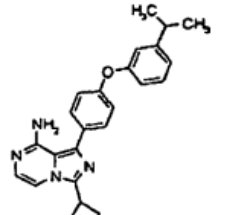
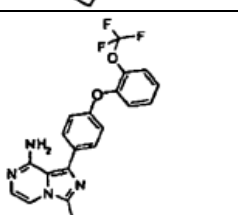
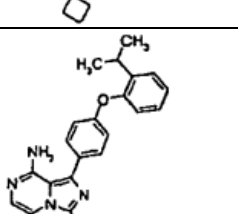
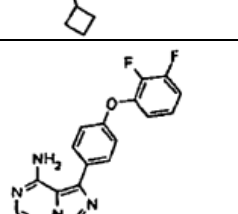
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
183		3-Ciclobutil-1-[4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	386,99	1,5100
184		3-Ciclobutil-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	440,87	5,5624
185		3-Ciclobutil-1-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	424,91	2,1681
186		3-Ciclobutil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	406,94	6,9288
187		1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	400,97	1,7291
188		3-Ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	375,01	0,0952
189		1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	391,04	1,8685

(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
190		3-Ciclobutil-1-[4-(naftalen-1-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	406,95	5,9542
191		1-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	391,04	0,7379
192		3-Ciclobutil-1-[4-(2-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	386,99	9,4295
193		3-Ciclobutil-1-[4-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	440,86	6,5756
194		Éster de metilo del ácido 3-[4-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-benzoico	415,04	12,8530
195		3-Ciclobutil-1-[4-(3-nitro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	401,95	0,8411
196		3-Ciclobutil-1-[4-(3-dimetilamino-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	399,92	2,9648

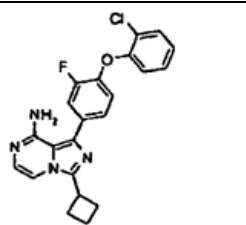
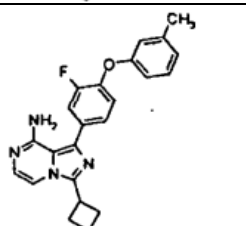
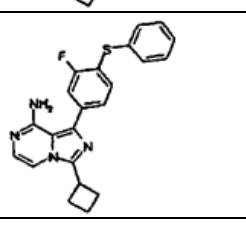
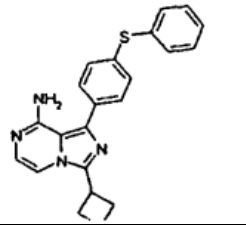
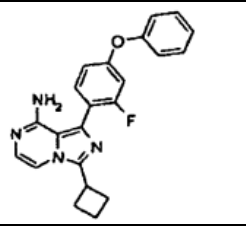
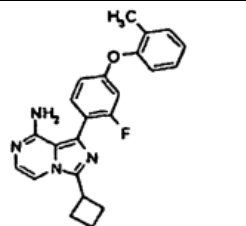
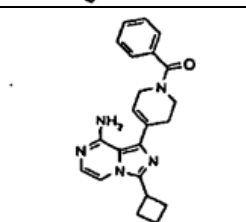
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
197		1-{3-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-fenil}-etanon	399,01	3,4663
198		1-[4-(Bifenil-3-iloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	432,93	3,8789
199		3-Ciclobutil-1-[4-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	428,05	3,3040
200		3-Ciclobutil-1-[4-(3-isopropil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	398,97	8,4759
201		3-Ciclobutil-1-[4-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	440,84	4,2450
202		3-Ciclobutil-1-[4-(2-isopropil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	399,03	4,5277
203		3-Ciclobutil-1-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	392,98	4,0193

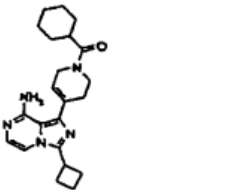
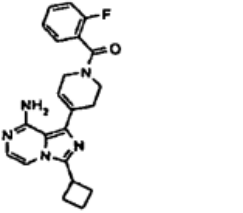
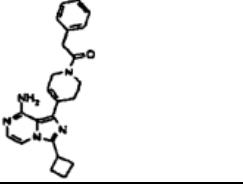
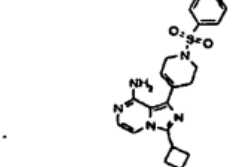
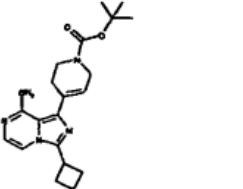
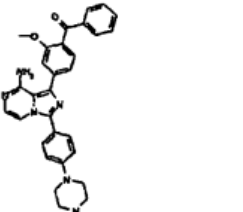
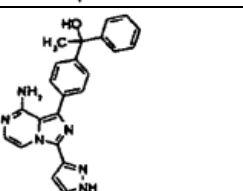
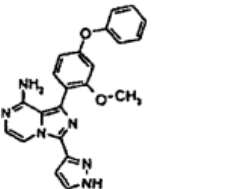
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
204		3-Ciclobutil-1-[4-(2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	385,03	3,6165
205		3-Ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	405,11	2,5276
206		4-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-fenol	373,05	3,5830
207		3-Ciclobutil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	358,12	11,6
208		3-Ciclobutil-1-(3-fluoro-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	388,98	3,9017
209		3-Ciclobutil-1-[3-fluoro-4-(3-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	394,25	3,3086
210		3-Ciclobutil-1-[3-fluoro-4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	392,94	1,9507

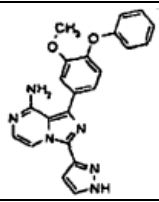
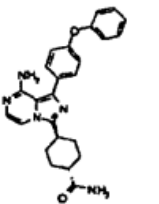
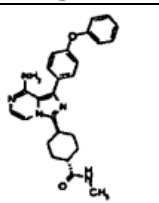
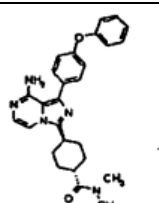
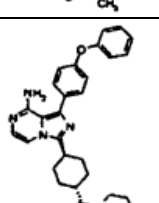
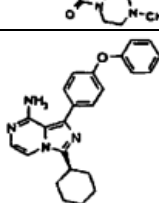
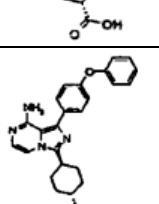
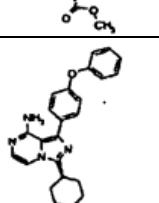
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (µM)
211		1-[4-(2-Cloro-fenoxi)-3-fluoro-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	409,07	7,3784
212		3-Ciclobutil-1-(3-fluoro-4-m-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	389,05	4,1463
213		3-Ciclobutil-1-(3-fluoro-4-fenilsulfanil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	390,96	2,21
214		3-Ciclobutil-1-(4-fenilsulfanil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	373,01	0,33
215		3-Ciclobutil-1-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	374,97	0,2194
216		3-Ciclobutil-1-(2-fluoro-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	388,96	2,9880
217		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-fenil-metanona	374,07	2,3533

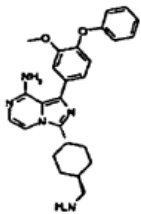
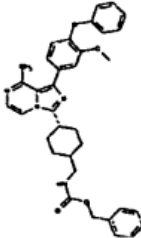
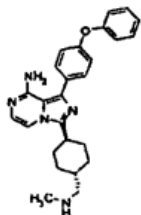
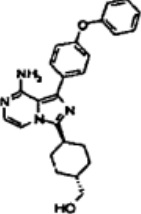
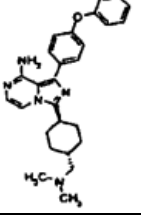
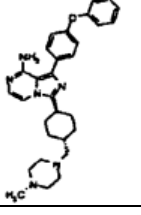
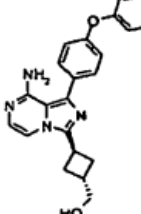
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (μM)
218		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-ciclohexil-metanona	380,03	5,0120
219		[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-(2-fluoro-fenil)-metanona	391,96	6,4142
220		1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-fenil-etanona	388,00	7,0551
221		1-(1-Bencenosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	409,99	1,1723
222		Éster de terc-butilo del ácido 4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico	369,94	1,8617
223		(4-{8-Amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il}-2-metoxi-fenil)-fenil-metanona	518,91	0,030
224		1-[4-[8-Amino-3-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil]-1-fenil-etanol	397,17	0,64
225		1-(2-Metoxi-4-fenoxi-fenil)-3-(1 H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	399,14	0,66

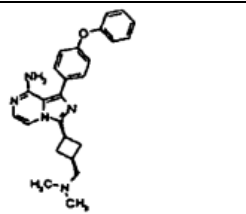
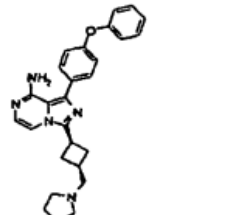
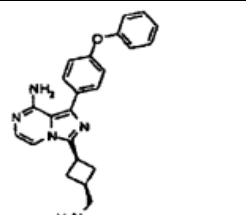
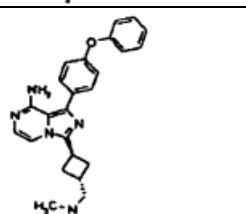
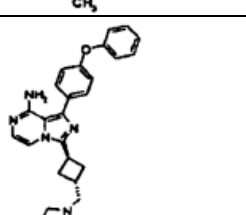
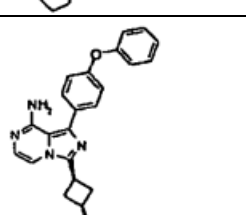
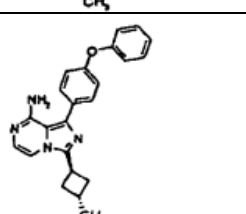
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (μM)
226		1-(3-Metoxi-4-fenoxi-fenil)-3-(1-H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	399,16	0,74
227		Amida del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	427,96	0,634
228		Metilamida del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	441,97	1,0113
229		Dimetilamida del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	456,12	3,3028
230		trans-{4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	511,01	1,6794
231		Ácido trans-4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	428,97	3,5025
232		Éster de metilo del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	442,97	5,4816
233		trans-3-(4-Aminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	414,00	0,4011

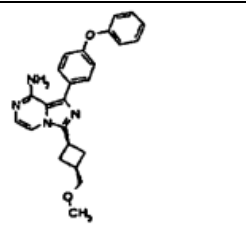
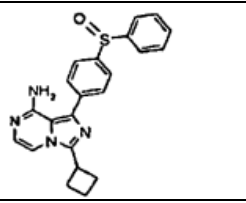
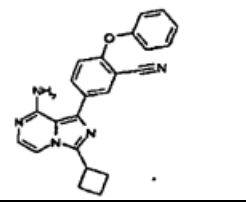
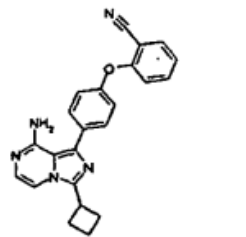
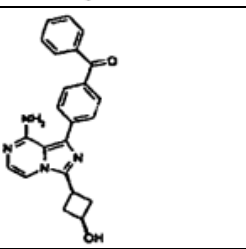
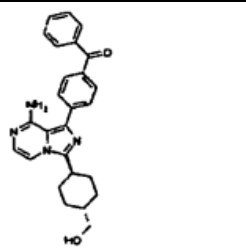
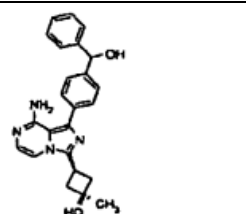
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (µM)
234		trans-3-(4-Aminometil-ciclohexil)-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	444,17	0,4
235		Éster de bencilo del ácido trans-{4-[8-amino-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil}-carbámico	577,95	3,19
236		trans-3-(4-Metilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	427,89	0,1536
237		trans-{4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol	416,34	0,2194
238		trans-3-(4-Dimetilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	441,93	0,0751
239		trans-3-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclohexil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	496,95	0,5034
240		trans-3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutil}-metanol	386,94	0,1387

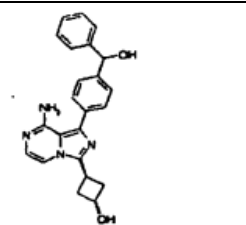
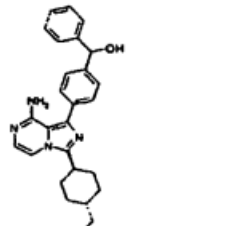
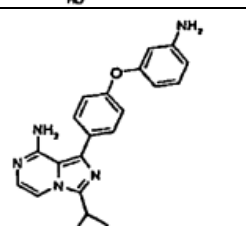
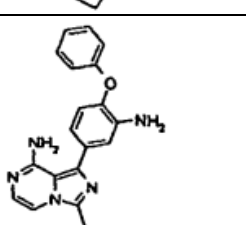
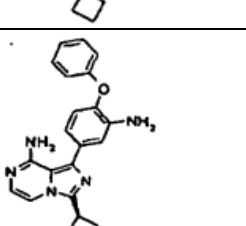
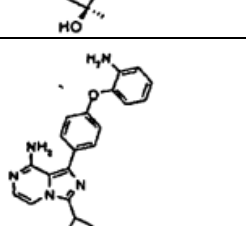
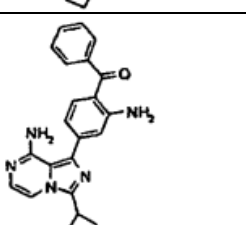
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
241		cis-3-(3-Dimetilaminometil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	414,19	1,1579
242		cis-1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	440,18	2,4981
243		cis-3-(3-Aminometil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	387,17	0,3280
244		trans-3-(3-Dimetilaminometil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	414,19	4,0073
245		trans-1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	440,18	4,2052
246		cis-3-(3-Metil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	371,06	0,4336
247		trans-3-(3-Metil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	371,14	0,7028

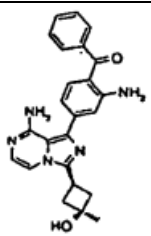
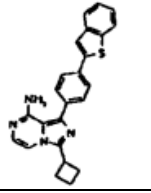
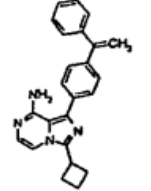
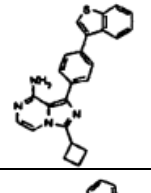
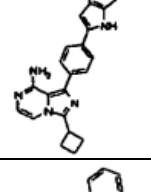
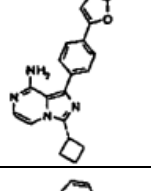
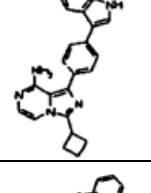
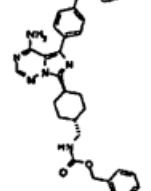
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (µM)
248		cis-3-(3-Metoximetil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	400,93	1,3527
249		1-(4-Bencenosulfinil-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	389,02	6,9180
250		5-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo(1,5-a)pirazin-1-il)-2-fenoxibenzonitrilo	381,94	1,78
251		2-[4-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-benzonitrilo	381,93	0,36
252		cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona	384,85	0,112
253		trans-{4-[8-Amino-3-(4-hidroximetil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona	426,88	0,297
254		cis-3-{8-Amino-1-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol	400,86	0,6823

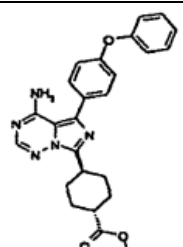
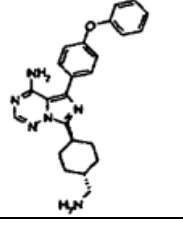
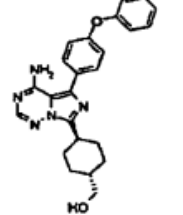
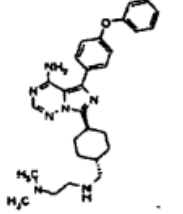
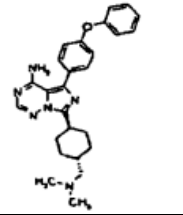
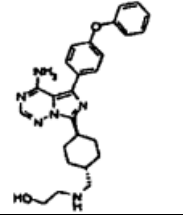
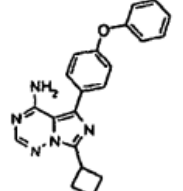
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
255		cis-3-{8-Amino-1-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclobutanol	386,91	2,76
256		trans-{4-[8-Amino-3-(4-hidroximetil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanol	428,90	3,187
257		1-[4-(3-Amino-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	372,10	0,43
258		1-(3-Amino-4-fenoxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	371,96	0,1098
259		cis-3-[8-Amino-1-(3-amino-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol	402,02	0,4646
260		1-[4-(2-Amino-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	372,16	4,8319
261		[2-Amino-4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-fenil-metazona	383,9	0,0369

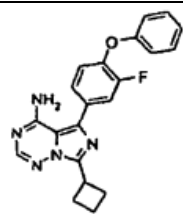
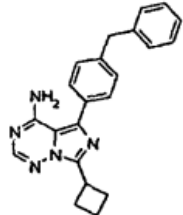
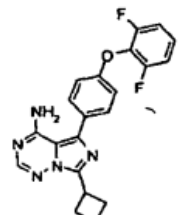
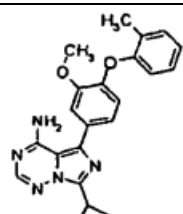
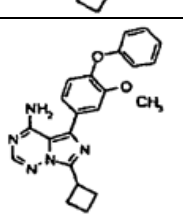
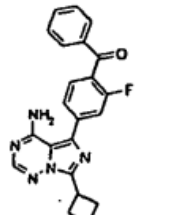
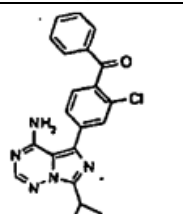
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
262		cis-{2-Amino-4-[8-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona	413,87	0,0500
263		1-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	397,07	9,9505
264		3-Ciclobutil-1-[4-(1-fenil-vinil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	366,98	0,4439
265		1-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	396,75	4,0910
266		3-Ciclobutil-1-[4-(1H-indol-2-il)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	379,9	4,7026
267		1-(4-Benzofuran-2-il-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	380,84	1,0770
268		3-Ciclobutil-1-[4-(1H-indol-3-il)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	380,15	3,4934
269		Éster de bencilo del ácido trans-{4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-carbámico	549,20	4,9300

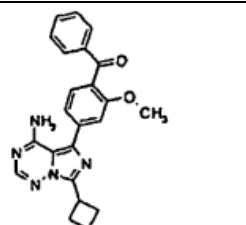
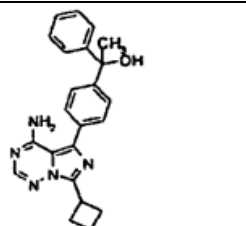
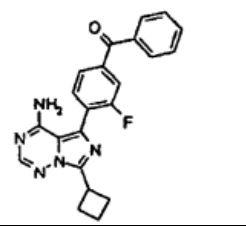
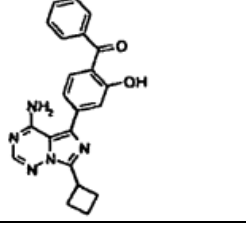
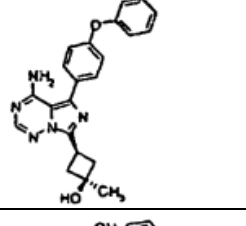
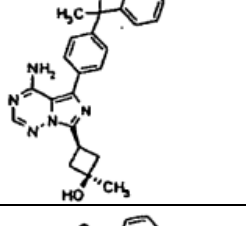
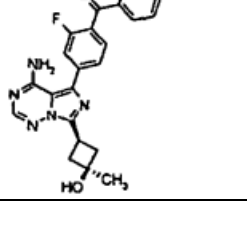
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH+]	CI50 (µM)
270		Éster de metilo del ácido trans-4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexanocarboxílico	444,29	17,0
271		trans-7-(4-Aminometil-ciclohexil)-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4] triazin-4-ilamina	415,02	0,1759
272		trans-{4-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexil}-metanol	416,09	0,1991
273		trans-N-{4-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina	486,19	0,2164
274		trans-7-(4-Dimetilaminometil-ciclohexil)-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina	443,02	0,4046
275		trans-2-({4-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-amino)-etanol	459,05	0,6097
276		7-Ciclobutil-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina	358,01	0,2014

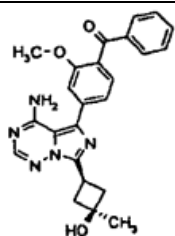
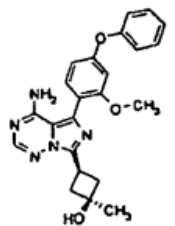
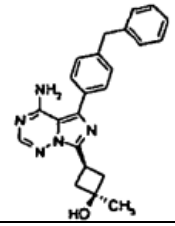
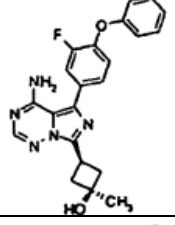
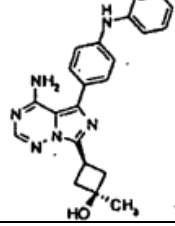
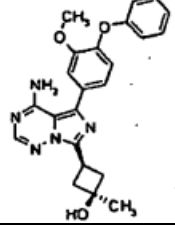
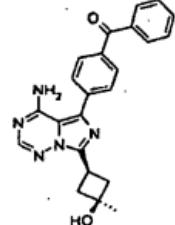
(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
277		7-Ciclobutil-5-(3-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina	376,12	0,1967
278		5-(4-Bencil-fenil)-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina	356,15	1,9798
279		7-Ciclobutil-5-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina	394,02	4,1139
280		7-Ciclobutil-5-(3-metoxi-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina	401,97	3,2471
281		7-Ciclobutil-5-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina	387,92	1,1706
282		[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluoro-fenil]-fenil-metanona	388,01	0,9390
283		[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-cloro-fenil]-fenil-metanona	404,07	1,6765

(continuación)

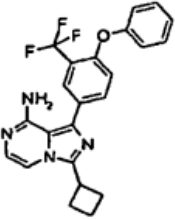
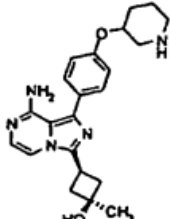
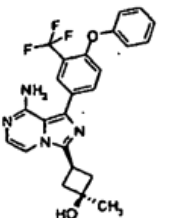
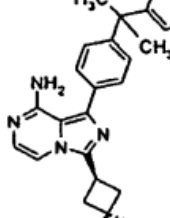
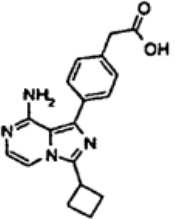
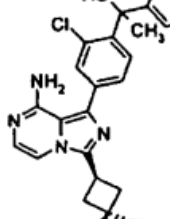
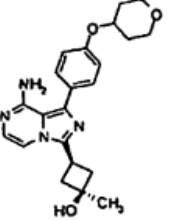
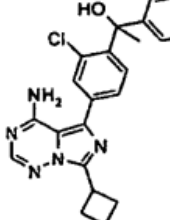
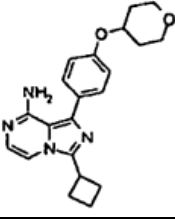
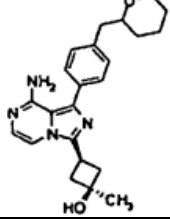
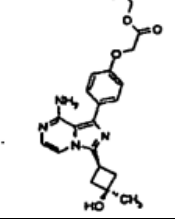
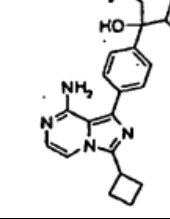
Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
284		[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-metoxi-fenil]-fenil-metanona	400,02	0,3199
285		1-[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-fenil]-1-fenil-etanol	386,15	0,2630
286		[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluoro-fenil]-fenil-metanona	387,94	0,1360
287		[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-hidroxi-fenil]-fenil-metanona	386,15	1,2277
288		cis-3-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol	387,95	0,8314
289		cis-3-{4-Amino-5-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il}-1-metil-ciclobutanol	416,04	0,7974
290		cis-{4-[4-Amino-7-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluoro-fenil}-fenil-metanona	418,11	0,9756

(continuación)

Ej. N°	Estructura del Ejemplo	Nombre del Ejemplo	Datos de Masas [MH ⁺]	CI50 (μM)
291		cis-{4-[4-Amino-7-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metoxi-fenil}-fenil-metanona	430,01	0,5984
292		cis-3-[4-Amino-5-(2-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol	418,18	1,3649
293		cis-3-[4-Amino-5-(4-bencil-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol	387,31	0,6228
294		cis-3-[4-Amino-5-(3-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol	406,35	1,2520
295		cis-3-[4-Amino-5-(4-fenilamino-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol	387,06	2,8037
296		cis-3-[4-Amino-5-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol	417,98	2,0467
297		cis-{4-[4-Amino-7-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-fenil}-fenil-metanona	399,99	0,4879

Ej.	Estructura	CI50 Bioquímico frente a ACK1 (μM)	Ej.	Estructura	CI50 Bioquímico frente a ACK1 (μM)
298.		>10	324.		>10
299.		>10	325.		>10
300.		>10	326.		>10
301.		>10	327.		>10
302.		>10	328.		>10
303.		>10	329.		>10
304.		>10	330.		>10

(continuación)

Ej.	Estructura	CI50 Bioquímico frente a ACK1 (μM)	Ej.	Estructura	CI50 Bioquímico frente a ACK1 (μM)
305.		>10	331.		>10
306.		>10	332.		>10
307.		>10	333.		>10
308.		>10	334.		>10
309.		>10	335.		>10
310.		>10	336.		>10

(continuación)

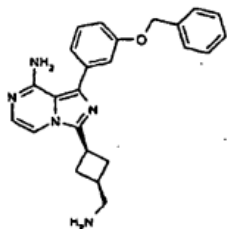
Ej.	Estructura	CI50 Bioquímico frente a ACK1 (μM)	Ej.	Estructura	CI50 Bioquímico frente a ACK1 (μM)
311.		>10	337.		>10
312.		>10	338.		>10
313.		>10	339.		>10
314.		>10	340.		>10
315.		>10	341.		>10
316.		>10	342.		>10

(continuación)

Ej.	Estructura	CI50 Bioquímico frente a ACK1 (μM)	Ej.	Estructura	CI50 Bioquímico frente a ACK1 (μM)
317.		>10	343.		>10
318.		>10	344.		>10
319.		>10			
320.		>10			
321.		>10			
322.		>10			
323.		>10			

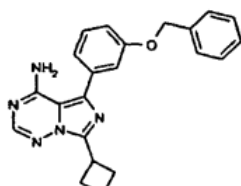
También se ensayaron compuestos de comparación en los ensayos bioquímicos de ACK1:

Comparador 1:



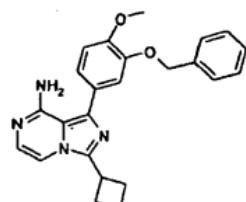
CI₅₀: 10,2 μM (100 μM ATP)

Comparador 2:



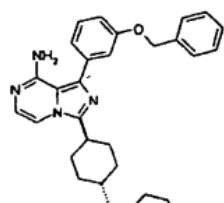
CI₅₀: >10 μM (10 μM ATP)

Comparador 3:



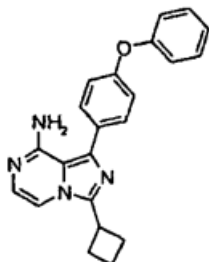
CI₅₀: >10 μM (10 μM ATP)

Comparador 4:



CI₅₀: >10 μM (10 μM ATP)

Comparador 5:



CI₅₀: 0,1478 μM (100 μM ATP)

Preparación del Comparador 5: A una mezcla agitada de 3-ciclobutil-1-yodo-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (22,6 mg, 0,072 mmol), carbonato potásico (35,2 mg, 0,25 mmol) en DME (2,0 ml) y H₂O (0,50 ml, 28 mmol) en un recipiente de reacción de microondas se añadió ácido 4-fenoxifenilborónico (18,69 mg, 0,087 mmol). La solución se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (4,2 mg, 0,0036 mmol) y la mezcla resultante se irradió con microondas a 300 W y 100 °C durante 30 min. A continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de MeOH en DCM). MS (ES+): m/z: 357,13 [MH⁺].

5

10

La presente invención incluye los compuestos que exhiben un valor de CI₅₀ frente a ACK1 como se ha descrito en el presente documento de aproximadamente 0,05 μM o inferior, 0,1 μM o inferior, 0,2 μM o inferior, 0,5 μM o inferior, o 1 μM o inferior, o 10 μM o inferior.

Ensayo basado en células para la inhibición de ACK1 (también conocido como TNK2): Se determinó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de ACK1 quinasa en un ensayo ELISA de captura basado en células usando células NCI-H1703 (ATCC CRL-5889), que derivaron originalmente de un adenocarcinoma de un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas. El ensayo determina la capacidad de los compuestos para bloquear la fosforilación (incluyendo la autofosforilación) de la ACK1 que se expresa endógenamente en las células NCI-H1703. Las células se incubaron previamente con compuestos a diversas concentraciones en medio de crecimiento completo. A continuación se prepararon los lisados celulares y se captura la proteína ACK1 en una placa de ELISA de 96 pocillos recubierta con un anticuerpo frente a ACK1. A continuación se monitoriza el contenido de fosfotirosina de la proteína ACK1 mediante la cuantificación del grado de unión de un anticuerpo que reconoce ACK1 fosforilada en los residuos de tirosina de la proteína capturada. El anticuerpo usado tiene unida covalentemente una enzima reveladora (por ejemplo, peroxidasa de rábano, HRP), de modo que se puede determinar cuantitativamente la unión del anticuerpo a la ACK1 fosforilada mediante la incubación con un sustrato adecuado de HRP.

Los reactivos de reserva usados son los siguientes: Tampón de Lisado Celular (CST, N° de catálogo 9803): Tris-HCl 20 mM (pH 7,5); NaCl 150 mM; Na₂EDTA 1 mM; EGTA 1 mM; Triton al 1 %; Pirofosfato sódico 2,5 mM; μ -glicerofosfato 1 mM; Na₃VO₄ 1 mM; leupeptina 1 μ g/ml. Anticuerpo Anti-ACK1: anticuerpo anti-ACK1 0,5 μ g/ml (Abcam, N° de catálogo ab37367) en tampón de bicarbonato sódico 50 mM, pH 9,2. Placas de ensayo ELISA: las placas de ensayo ELISA se preparan mediante la adición de 100 μ l de anticuerpos anti-ACK1 a cada pocillo de una placa de 96 pocillos (Costar, N° de catálogo 3922), seguido de incubación a 4 °C durante una noche. A continuación se lavaron los pocillos tres veces con 300 μ l de tampón de lavado. Tampón de lavado de placa: PBS que contiene Tween-20 al 0,5 % (PBST). Medio de ensayo celular: DMEM, FBS al 10 %, L-Glut al 1 %. Anticuerpo Anti-Fosfo-Tirosina (PY20) conjugado con HRP: dilución 1:3500 del anticuerpo PY20 (Zymed, N° de catálogo 03-7720) en PBST que contiene BSA al 3 %. Sustrato de HRP: reactivo de Femto Quimioluminiscencia de ELISA (Pierce, N° de catálogo 37075A/B).

Protocolo de ensayo: Se separaron cultivos de células NCI-H1703 que crecen en medio RPMI que contiene suero bovino fetal al 10 %, L-glutamina al 1 %, HEPES 10 mM, piruvato sódico 1 mM, 1,5 g/l de bicarbonato sódico y 4,5 g/l de glucosa con tripsina-EDTA, se lavaron con PBS y se recogieron por centrifugación. A continuación las células se suspendieron en medio de ensayo celular. A continuación las células se sembraron en placas de fondo plano de 96 pocillos a 5 x 10⁵ células por pocillo en 100 μ l de medio de ensayo celular y se incubaron durante una noche a 37 °C en una incubadora de CO₂.

Se prepararon diluciones de los compuestos a partir de reservas de DMSO 10 mM por dilución en medio de ensayo celular, siendo la concentración final de DMSO en el ensayo de un 0,5 %. En los pocillos de incubación de compuesto se añadieron 10 μ l del compuesto del ensayo (los compuestos se ensayaron a concentraciones entre 30 μ M y 1nM); en los pocillos de control positivo se añadieron 10 μ l de medio de ensayo celular conteniendo un 0,5 % de DMSO. A continuación se incubaron las células con los compuestos a 37 °C durante 3 h. El medio se retiró por aspiración y las células se lisaron mediante la adición de 120 μ l por pocillo de tampón de lisado celular enfriado con hielo. La placa se mantuvo en hielo durante 15 min y a continuación se transfirieron 100 μ l de los lisados celulares de cada pocillo a los pocillos de una placa de ensayo ELISA de captura y se incubaron a 4 °C durante una noche.

Después de la incubación de los lisados celulares en la placa de ELISA, los pocillos se lavaron 3 veces con 200 μ l de tampón de lavado, a continuación se añadieron a cada pocillo 100 μ l de la solución de anticuerpo frente a fosfotirosina (PY20) conjugado con HRP, y la placa se incubó a TA durante 2 h. A continuación se lavaron los pocillos 3 veces con 200 μ l de tampón de lavado y se añadieron a cada pocillo 50 μ l del sustrato de HRP quimioluminiscente para la cuantificación luminométrica de la cantidad de anticuerpo frente a la fosfo-tirosina, que ya está unido a la placa.

La comparación de las señales de ensayo obtenidas en presencia del compuesto con las de los controles positivo y negativo (células a las que no se añade compuesto ni lisado celular), permite determinar el grado de inhibición de fosforilación de tirosina para un intervalo de concentraciones del compuesto. Estos valores de inhibición se ajustan a una curva sigmoidea de inhibición dosis-respuesta para determinar los valores de CI₅₀ (es decir la concentración del compuesto que inhibe la fosforilación de tirosina de la ACK1 en un 50 %).

Datos de CI₅₀ celular de ACK1: Ejemplo 106A: CI₅₀ > 4,0 μ M; Ejemplo 106B: CI₅₀ = 0,20 μ M.

50 **Composiciones farmacéuticas**

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas formuladas a partir de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los agentes/compuestos activos de la presente invención con o sin al menos un excipiente y/o vehículo adecuados y con o sin agentes activos adicionales.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración por vía oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la vía más adecuada dependerá en cualquier caso del huésped en particular, y de la naturaleza y la gravedad de las afecciones para las que se va a administrar el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y preparar por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica.

Los agentes activos de la presente invención se pueden combinar con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales de formación de compuestos. El vehículo puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar en forma de unidades discretas adecuadas para la administración por vía oral tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar en forma de polvo, en forma de gránulos, en forma de una solución, en forma de una suspensión en un líquido acuoso, en forma de un líquido no acuoso, en forma de una emulsión de aceite en agua, o en forma de una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación habituales expuestas anteriormente, el agente activo también se puede administrar por medios y/o dispositivos de liberación retrasada, sostenida, o controlada. También se incluyen las dispersiones secas de nebulización. Las composiciones se pueden preparar por cualquier procedimiento de farmacia, tal como la asociación del ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. A continuación se le puede dar al producto una forma conveniente para la presentación deseada.

Uso

La presente invención incluye el uso de uno o más agentes/compuestos activos de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento general eficaz que pueden incluir otros reactivos activos en procedimientos para la inhibición de la actividad de proteína quinasa, tales como la actividad de proteína quinasa sin receptor, tales como la actividad de ACK1, o

La presente invención incluye el uso de uno o más agentes/compuestos activos de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento general eficaz que pueden incluir otros reactivos activos para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer, o tales como tumores cancerosos mediados por ACK1 o por la sobreexpresión de ACK1, de acuerdo con los anteriores.

La presente invención incluye cualquiera de los procedimientos anteriores, en los que el cáncer es un tumor sólido, que puede ser un tumor en estadio tardío o avanzado o un tumor metastásico.

La presente invención incluye cualquiera de los procedimientos anteriores en los que el cáncer puede ser de mama, esófago, pulmón, melanoma, ovario, pancreático, o próstata.

La presente invención incluye el uso de uno o más agentes/compuestos activos de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento general eficaz que pueden incluir otros reactivos activos en un procedimiento para mitigar la metástasis tumoral o para la reducción de la invasibilidad del cáncer.

La presente invención incluye el uso de uno o más agentes/compuestos activos de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento general eficaz que pueden incluir otros reactivos activos en un procedimiento para la inhibición de la transición epitelial a mesenquimal en un tumor.

Se puede usar cualquier agente eficaz para una indicación deseada, tal como un inhibidor del EGFR.

Generalmente, los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día son útiles para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. Se ha de entender, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, periodo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la enfermedad en particular que se está sometida a terapia.

Abreviaturas

A menos que se indique otra cosa en el contexto, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

45	BOC	t-Butiloxicarbonilo
	CBZ	Carbobenciloxi
	CDCl ₃	Cloroformo deuterado
	CD ₃ OD	Metanol deuterado
	CHCl ₃	Cloroformo
	DCM	Cloruro de metileno
50	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDCI o EDC	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
55	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol

	Fmoc	Fluorenmetiloxycarbonilo
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
5	MS	Espectrometría de masas
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	TBTU	Tetrafluoroborato del O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TEA	Trietilamina
10	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en capa fina
	d	Día(s)
	TA o ta	Temperatura ambiente
15	t _R	Tiempo de retención

Definiciones generales

Cualquier título o subtítulo de una sección en el presente documento es para la comodidad o el cumplimiento formal con el lector y no es limitante.

A menos que se indique otra cosa en el contexto, se aplican las siguientes definiciones generales.

- 20 El vocabulario y los términos se refieren a su interpretación razonable más amplia posible como entiende un experto en la materia.

En este caso una sal, solvato o hidrato de un compuesto incluyen necesariamente al propio compuesto, y la recitación de un compuesto se pretende que incluya tales formas del mismo.

- 25 El término "agente activo" de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención en cualquier forma salina, polimorfa, cristalina, solvatada, o hidratada.

- 30 A menos que se indique otra cosa en el contexto (tal como por una conexión "-"), las conexiones de los restos de nombre de compuesto se realizan por el resto indicado más a la derecha. Es decir, en nombre del sustituyente comienza con un resto terminal, continúa con cualquier resto intermedio, y finaliza con el resto de conexión. Por ejemplo, "heteroariltoalquilo C₁₋₄" es un grupo heteroarilo conectado a través del azufre del tio a un alquilo C₁₋₄, conectando el alquilo con las especies químicas que portan el sustituyente.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

- 35 El término "alquilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo saturado, incluyendo grupos de cadena ramificada, lineal, y cíclica, incluyendo bi y policíclicos, con puente, y espiranos, o cualquier combinación de los anteriores. El término "alqueno" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo etilénicamente insaturado. El término "alquino" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo acetilénicamente insaturado. Se puede usar "C_{x-y}" para definir el número de carbonos en un grupo. Por ejemplo, "alquilo C₀₋₁₂" significa un alquilo que tiene 0-12 carbonos, en el que alquilo C₀ significa un enlace químico covalente sencillo cuando es un grupo de unión y significa hidrógeno cuando es un grupo terminal.

El término "alcoxi" se refiere a cualquier grupo alquilo unido a través de un átomo de oxígeno puente.

- 40 El término "cíclico" se refiere a cualquier sistema anular, es decir, carbocíclico o heterocíclico. El tamaño de los sistemas anulares se puede describir usando una terminología tal como "cíclico_{x-y}", que significa un sistema anular cíclico que puede tener de x a y átomos en el anillo.

El término "carbocíclico" se refiere a cualquier arilo, cicloalquilo, o carbociclo insaturado.

- 45 El término "arilo" se refiere a cualquier grupo monocíclico, bicíclico o policíclico que posee aromaticidad y en el que todos los átomos son carbonos. Los términos "aril-alquilo" o "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a cualquier alquilo que forma un puente de conexión con un arilo terminal.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier sistema anular hidrocarburo saturado. Tales incluyen bi y policicloalquilos, sistemas con puente, y espiranos.

El término "carbocíclico insaturado" se refiere a cualquier sistema anular hidrocarburo insaturado incluyendo arilo.

- 50 El término "heterocíclico" se refiere a cualquier sistema anular heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocíclico insaturado.

Los términos "heteroarilo" o "hetarilo" se refieren a cualquier sistema anular que contiene al menos un anillo que

posee uno o más átomos en el anillo seleccionado entre N, O, y S y que posee aromaticidad.

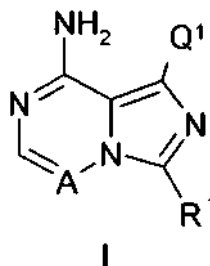
El término "heterocicloalquilo" se refiere a cualquier sistema anular saturado que contiene al menos un anillo que posee uno o más átomos en el anillo seleccionado entre N, O, y S.

5 El término "heterocíclico insaturado" se refiere a cualquier sistema anular que no es carbocíclico, heteroarilo, o heterocicloalquilo.

Un experto en la materia entiende que un "oxo" requiere un segundo enlace con el átomo al que está unido el oxo. Por consiguiente, se entiende que un oxo no puede ser un sustituyente en un anillo arilo o heteroarilo.

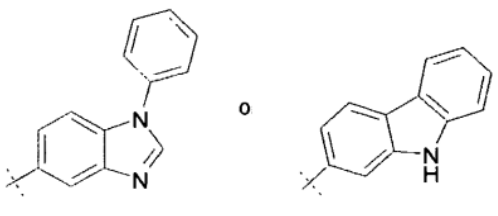
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en la que:

- 5 A es CH o N;
Q¹ es -X¹-Y¹-Z¹;
o Q¹ es:



- 10 X¹ es cíclico₅₋₁₀, que puede estar sustituido con uno o más grupos G¹ seleccionados independientemente;
Y¹ se selecciona entre >C(R²)R³, >C(OR²)R³, >C=O, >C=C(R²)R³, >C=NR², >C=NOR², >NR², >O, >S(O)_m;
Z¹ se selecciona entre cíclico₅₋₁₀ o alcoxi C₁₋₆, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos G¹ seleccionados independientemente;
y en la que cuando Y es >O y R¹ es ciclobutilo, al menos uno de X o Z está sustituido; cada caso de G¹ se
15 selecciona independientemente entre halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁₋₆, cíclico₃₋₆alquilo C₀₋₆, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -
C(O)R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)OR⁴ o -NR⁴C(O)R⁵, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más
grupos G² seleccionados independientemente;
cada caso de G² se selecciona independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, oxo, -CF₃, -OCF₃ o alquilo C<sub>1-
6</sub>, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre
20 halo, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₆ (en el que cualquiera de los siguientes puede estar parcial o totalmente
halogenado), -Oalquilo C₁₋₆ o -N(alquil C₁₋₆) alquilo C₁₋₆;
cada caso de G³ se selecciona independientemente entre halo, oxo, -CN, -CF₃, -OCF₃, alquilo C₁₋₆, cíclico₃₋₆alquilo
C₀₋₆, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁹, -(CR⁸R⁹)_nNR⁶R⁷, -(CR⁸R⁹)_nOR⁶, -NR⁸C(O)OR⁹, -
25 O(CR⁸R⁹)_nNR⁶R⁷, -N(CR⁸R⁹)_nOR⁶ o -(CR⁸R⁹)_nNR⁶C(O)OR⁷, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno
o más sustituyentes G² seleccionados independientemente
R¹ se selecciona entre -SR², alquilo C₁₋₆, 5,6-bicíclicoarilo, o cíclico₃₋₆, cualquiera de los cuales puede estar sustituido
con uno o más grupos G³ seleccionados independientemente;
cada caso de R² y R³ se selecciona independientemente entre H, halo o -alquilo C₁₋₆;
cada caso de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ o cíclico₃₋₆alquilo C₀₋₆; en
30 los que cualquier par R⁴/R⁵, R⁶/R⁷, R⁸/R⁹, junto con el átomo al que está unido, puede formar un cíclico₃₋₆ que
pueden incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N(alquilo C₀₋₃) o S(O)_m;
cada m se selecciona independientemente entre 0-2; y
cada n se selecciona independientemente entre 0-4; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que:

- 35 X¹ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos G¹ seleccionados independientemente;
Z¹ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos G¹ seleccionados independientemente;
cada caso de G¹ se selecciona independientemente entre halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁₋₄,
fenilalquilo C₀₋₃, heteroarilo₅₋₆alquilo C₀₋₃, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)OR⁴ o -NR⁴C(O)R⁵,
cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos G² seleccionados independientemente;
40 cada caso de G² se selecciona independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, oxo, -CF₃, -OCF₃ o alquilo
C₁₋₄, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente
entre halo, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₄ (que puede estar parcial o totalmente halogenado), -N(alquil C₁₋

⁶alquilo C₁₋₆ (que puede estar parcial o totalmente halogenado) o -Oalquilo C₁₋₄ (que puede estar parcial o totalmente halogenado);

cada caso de G³ se selecciona independientemente entre halo, oxo, -CN, -CF₃, -OCF₃, alquilo C₁₋₄, heterocíclico⁵⁻⁶alquilo C₀₋₃, fenilalquilo C₀₋₃, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁹, -
5 (CR⁸R⁹)_nNR⁶R⁷, -(CR⁸R⁹)_nOR⁶, -NR⁸C(O)OR⁹, -O(CR⁸R⁹)_nNR⁶R⁷, -N(CR⁸R⁹)_nOR⁶ o -(CR⁸R⁹)_nNR⁶C(O)OR⁷,
cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes G² seleccionados
independientemente;

R¹ se selecciona entre alquilo C₃₋₁₂, cicloalquilo₃₋₆, fenilo, o heterocíclico⁵⁻⁶, cualquiera de los cuales puede
estar sustituido con 1 a 3 grupos G³ seleccionados independientemente;

10 cada caso de R⁴ y R⁵ se puede seleccionar independientemente entre H, alquilo C₁₋₄, cíclico⁵⁻⁶alquilo C₀₋₃; y
cada n se selecciona independientemente entre 0-3; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-2, en el que:

A es CH;

15 X¹ es fenilo, que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos G¹ seleccionados independientemente;

Y¹ se selecciona entre >O, >C(O), >NH, >N(CH₃), >C(OR²)(R³), >C(R²)(R³), S(O)_m;

Z¹ es fenilo, que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos G¹ seleccionados independientemente;

20 cada caso de G¹ se selecciona independientemente entre halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁₋₄, -OR⁴, -
NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)OR⁴ o -NR⁴C(O)R⁵, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1
o 2 grupos G² seleccionados independientemente;

20 cada caso de G² se selecciona independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, oxo, -CF₃, -OCF₃ o
alquilo C₁₋₄;

R¹ se selecciona entre fenilo, heteroarilo⁵⁻⁶, cicloalquilo₃₋₆ o alquilo C₃₋₆, cualquiera de los cuales puede estar
sustituido con 1 o 2 grupos G³ seleccionados independientemente;

25 cada caso de R² y R³ se selecciona independientemente entre H, halo o alquilo C₁₋₃;

cada caso de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₄;

25 cada caso de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₄; en el que cada par
R⁶/R⁹ o R⁷/R⁸, junto con el átomo al que está unido, puede formar un cíclico₃₋₆ que puede incluir uno o más
heteroátomos seleccionados entre O, N(alquil C₀₋₃) o S(O)_m; y

30 cada n se selecciona independientemente entre 0-2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en el que:

X¹ es fenilo que puede estar sustituido con 1 o 2 de -OH, alquilo C₁₋₃, halo, alcoxi C₁₋₃ o NH₂;

35 Y¹ se selecciona entre >S, >O, >C(O), >C(OR²)R³ o >C(R²)R³;

Z¹ es fenilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo,
metilo, -OH o NH₂;

40 R¹ se selecciona entre heteroarilo⁵⁻⁶, fenilo o cicloalquilo₃₋₆, cualquiera de los cuales puede estar sustituido
con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre -OH, -C(O)NH₂, alquilo C₁₋₂, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -alcoxi
C₁₋₂NH₂ o piperazin-1-ilo, en los que cualquier hidrógeno de una amina o hidrógeno de un hidroxilo puede estar
reemplazado con metilo, etilo o con -(CH₂)₂N(CH₃)₂; y

40 cada caso de R² y R³ se selecciona independientemente entre H, halo, metilo u OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en el que:

A es CH;

45 X¹ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 2 de halo, NH₂, etoxi o metoxi;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, halo, hidroxilo o metilo;

Z¹ es fenilo que puede estar sustituido con 1-2 de halo, -OH o NH₂; y

R¹ es cicloalquilo C₄₋₆ que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre
metilo, hidroxilo, aminometilo o hidroximetilo;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, en el que:

X¹ es fenilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, NH₂ o
metoxi;

55 Y¹ se selecciona entre >O, >C(OR²)R³ o >C(R²)R³; y

R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, F o metilo;

Z¹ es fenilo; o

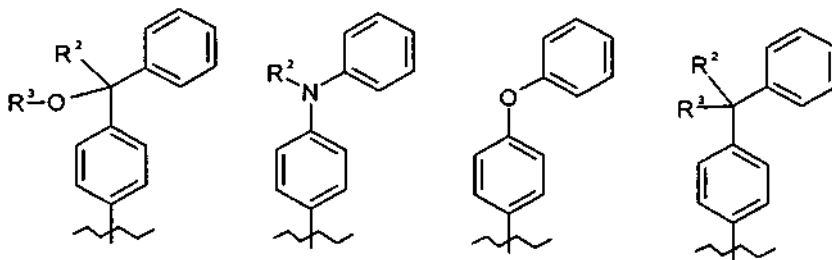
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en el que:

cada caso de G^1 se selecciona independientemente entre halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, alquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₀₋₆, heteroarilo₅₋₆alquilo C₀₋₆, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)OR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G^2 independientes;

- 5 cada caso de G^2 se puede seleccionar independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, oxo, -CF₃, -OCF₃, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o alquilo C₁₋₄, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₄ (que puede estar parcial o totalmente halogenado) u -Oalquilo C₁₋₄ (que puede estar parcial o totalmente halogenado); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en el que Q^1 es uno de:



- 10 en el que cada grupo fenilo en Q^1 puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes G^1 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en el que R^1 es ciclobutilo que puede estar sustituido con 1 a 2 hidroxí o metilo independientes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

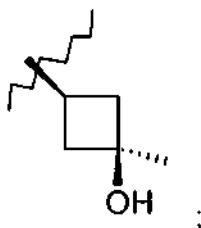
- 15 10. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en el que R^1 está opcionalmente sustituido con cicloalquilo₃₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en el que R^1 es ciclohexilo o fenilo, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con 4-metilpiperazin-1-ilo, -(CH₂)₁₋₃N(CH₂)₂ o -O(CH₂)₁₋₃N(CH₂)₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 12. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en el que: R^1 es fenilo o heteroarilo₅₋₆, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con G^3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en el que R^1 es heterocicilo₄₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en el que R^1 es:

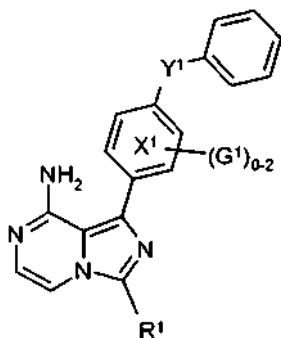


- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

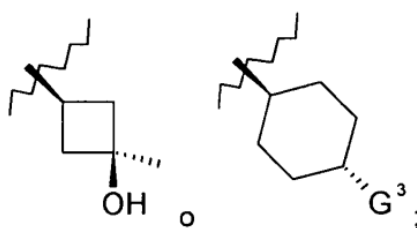
- 30 15. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-14, en el que: cada G^3 se selecciona independientemente entre halo, -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₁₂, heterocicloalquilalquilo C₀₋₁₂, arilalquilo C₀₋₁₂, heteroarilalquilo C₀₋₁₂, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)OR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁴R⁵)_nNR⁶R⁷, -(CR⁴R⁵)_nOR⁶, -NR⁴C(O)OR⁵ o -(CR⁴R⁵)_nNR⁶C(O)OR⁷, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes G^2 independientes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-15, en el que cada caso de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre H, halo o alquilo C₁₋₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de la Reivindicación 1, representado por la fórmula:

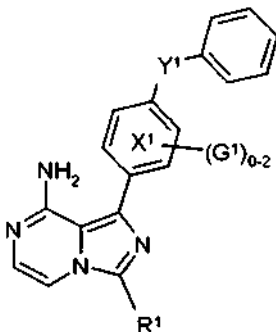


en la que Y^1 es $>O$ o $>C(CH_3)OH$ o $>CF_2$; cada grupo G^1 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , halo o alcoxi C_{1-3} ; y R^1 se selecciona entre:



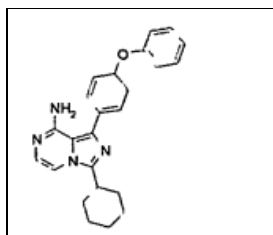
5 en el que G^3 es $-CH_2NR^6R^7$; y R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la Reivindicación 1, representado por la fórmula:



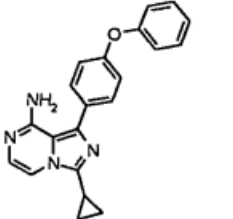
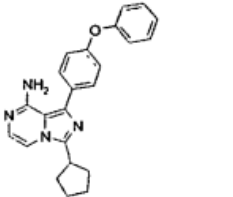
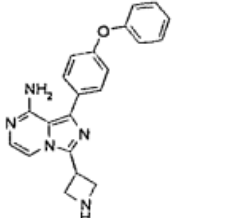
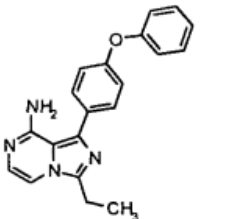
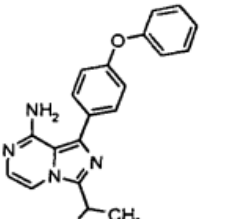
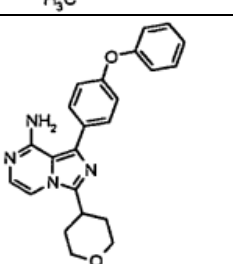
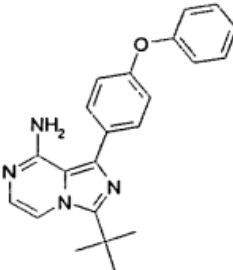
10 en el que Y^1 es $>O$ o $>C(CH_3)OH$ o $>CF_2$; cada grupo G^1 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-3} , halo o alcoxi C_{1-3} ; y R^1 se selecciona entre fenilo o heteroarilo₅₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre los siguientes compuestos:

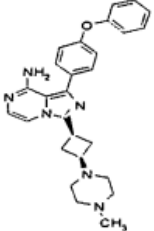
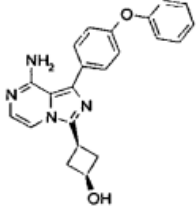
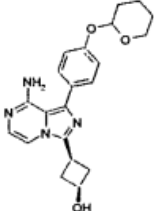
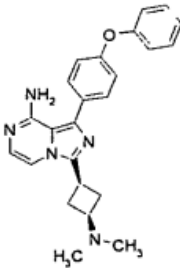
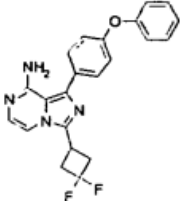
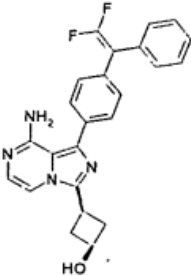
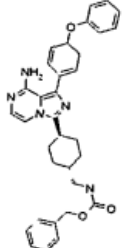


3-Ciclohexil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

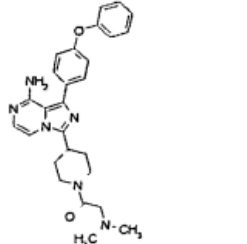
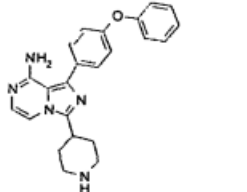
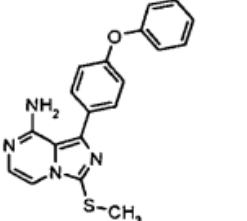
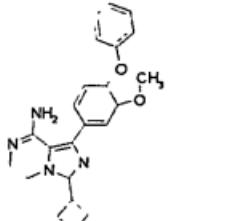
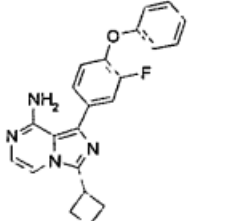
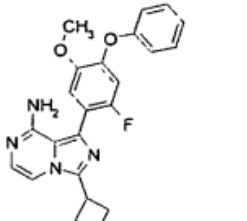
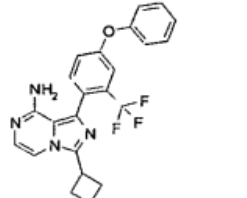
(continuación)

	3-Ciclopropil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclopentil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Azetidin-3-il-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Etil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Isopropil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-terc-Butil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

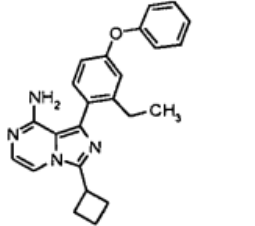
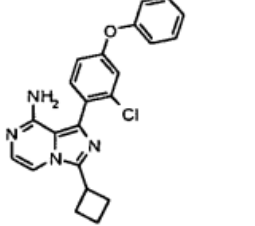
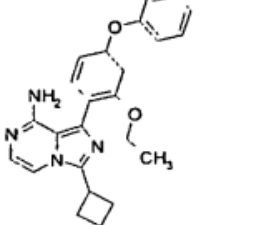
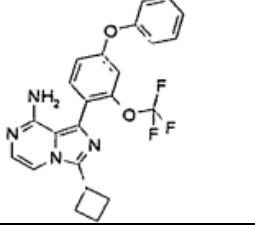
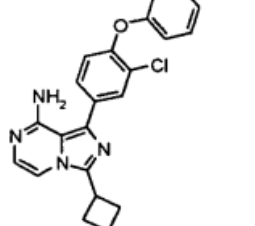
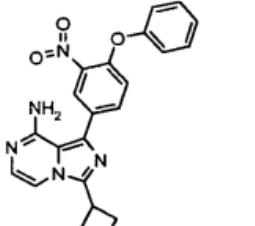
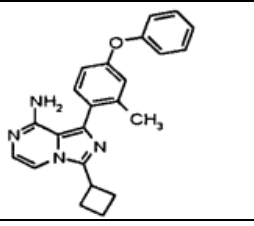
(continuación)

	<p>cis-3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-ciclobutil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-(3-Dimetilamino-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(2,2-difluoro-1-fenil-vinil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>Éster de bencilo del ácido trans-{4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclohexilmetil}-carbámico</p>

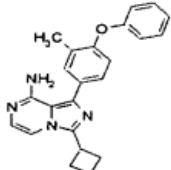
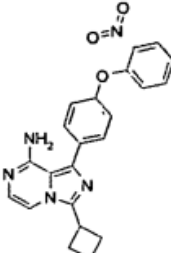
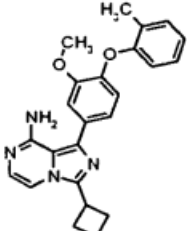
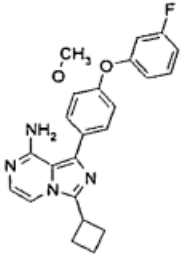
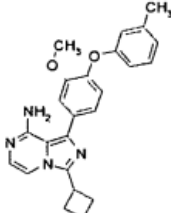
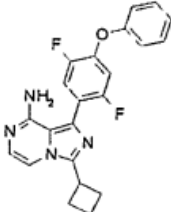
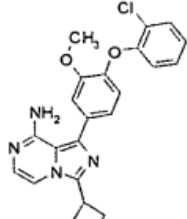
(continuación)

	<p>1-{4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-piperidin-1-il}-2-dimetilamino- etanona</p>
	<p>1-(4-Fenoxi-fenil)-3-piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Metilsulfanil-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(3-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(4-fenoxi-2-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

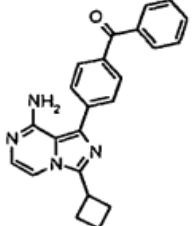
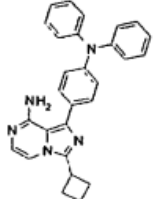
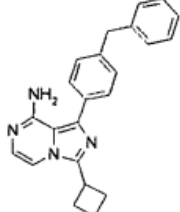
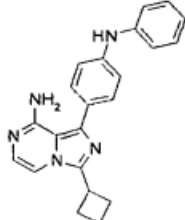
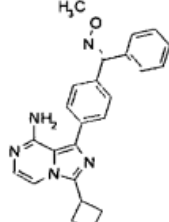
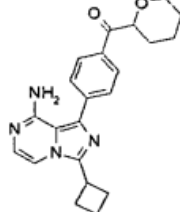
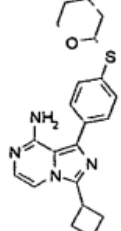
(continuación)

	3-Ciclobutil-1-(2-etil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(2-Cloro-4-fenoxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(2-etoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(4-fenoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-Cloro-4-fenoxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(3-nitro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

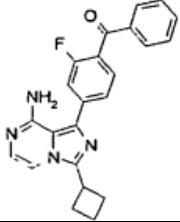
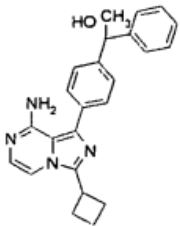
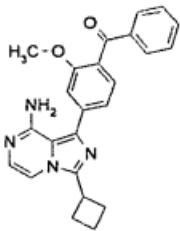
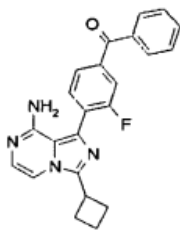
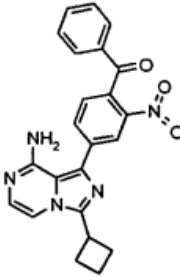
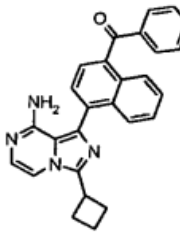
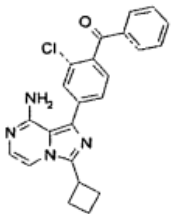
(continuación)

	3-Ciclobutil-1-(3-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(2-nitro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(3-fluoro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-4-m-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(2,5-difluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[4-(2-Cloro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

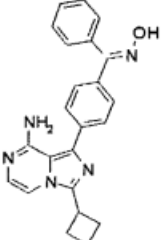
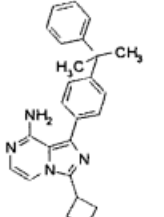
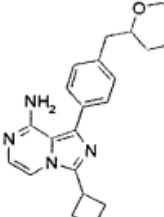
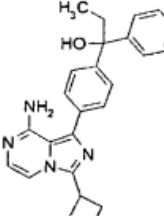
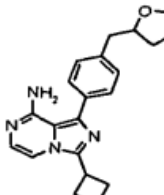
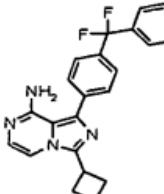
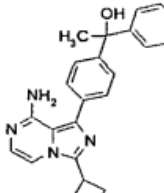
(continuación)

	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-fenil-metanona</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(4-difenilamino-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-(4-Bencil-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(4-fenilamino-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>O-Metil-oxima de [4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-fenil-metanona</p>
	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-il)-metanona</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(tetrahidro-piran-2-ilsulfanil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

(continuación)

	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fluoro-fenil]-fenil-metanona</p>
	<p>1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-1-fenil-etanol</p>
	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxi-fenil]-fenil-metanona</p>
	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-fenil-metanona</p>
	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-nitro-fenil]-fenil-metanona</p>
	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-naftalen-1-il]-fenil-metanona</p>
	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-cloro-fenil]-fenil-metanona</p>

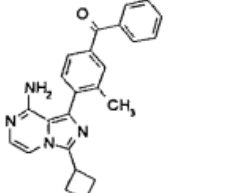
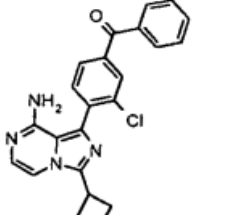
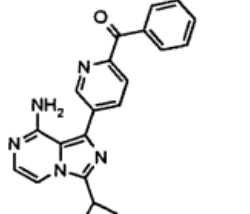
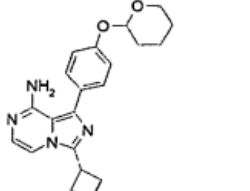
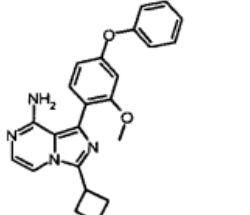
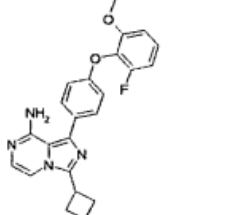
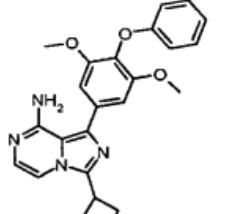
(continuación)

	<p>Oxima de [4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-fenil-metanona</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-1-fenil-propan-1-ol</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(difluoro-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-1-(3-fluoro-fenil)-etanol</p>

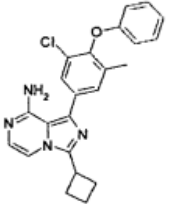
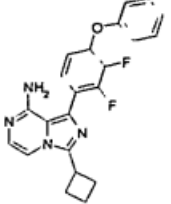
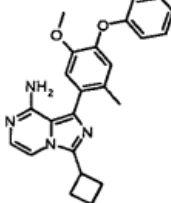
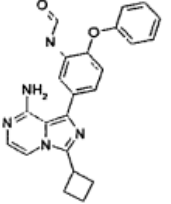
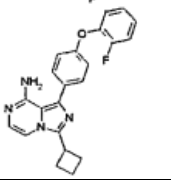
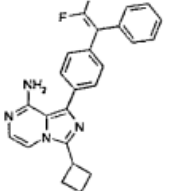
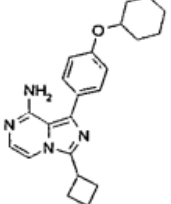
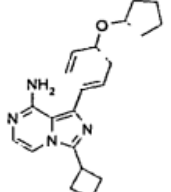
(continuación)

	<p>1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxi-fenil]-1-fenil-etanol</p>
	<p>1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-1-fenil-etanol</p>
	<p>1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-metil-fenil]-1-fenil-etanol</p>
	<p>1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-1-(2-fluoro-fenil)-etanol</p>
	<p>1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-metoxi-fenil]-1-fenil-etanol</p>
	<p>1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-cloro-fenil]-1-fenil-etanol</p>
	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-metoxi-fenil]-fenil-metanona</p>

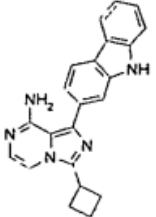
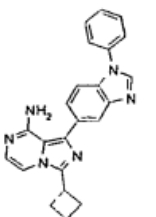
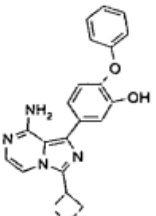
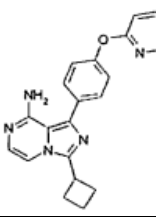
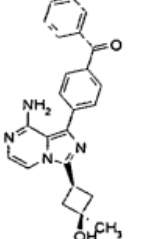
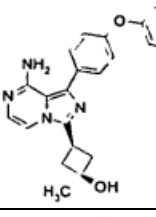
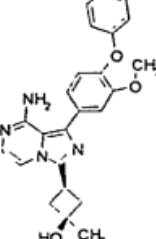
(continuación)

	[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-metil-fenil]-fenil-metanona
	[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3-cloro-fenil]-fenil-metanona
	[5-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-piridin-2-il]-fenil-metanona
	3-Ciclobutil-1-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(2-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(3,5-dimetoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

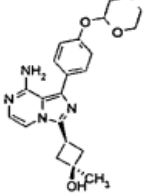
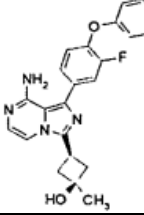
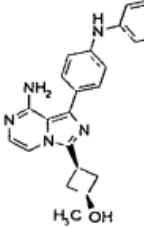
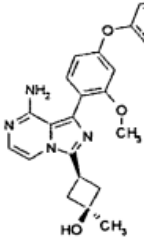
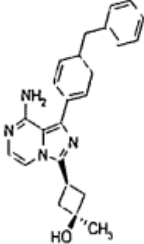
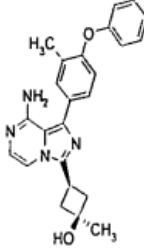
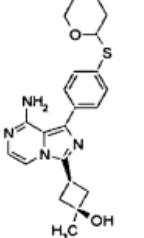
(continuación)

	<p>1-(3-Cloro-5-metil-4-fenoxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(2,3-difluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(5-metoxi-2-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>N-[5-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fenoxi-fenil]-formamida</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(2,2-difluoro-1-fenil-vinil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(4-ciclohexiloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

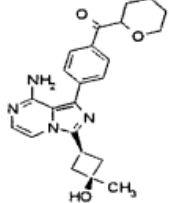
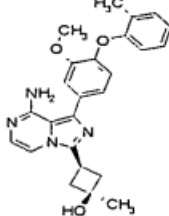
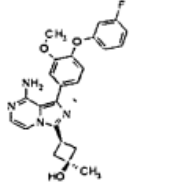
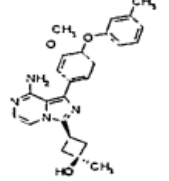
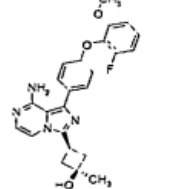
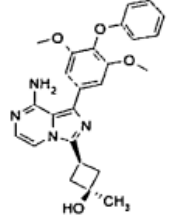
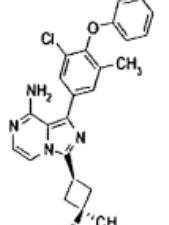
(continuación)

	<p>1-(9H-Carbazol-2-il)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(1-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>5-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fenoxi-fenol</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>cis-{4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>

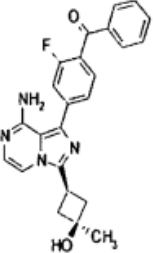
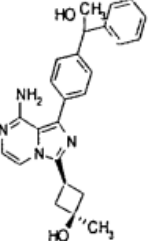
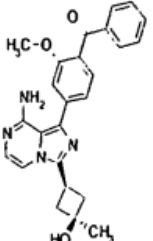
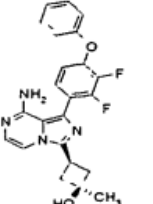
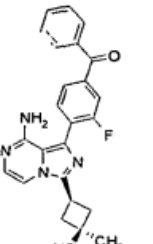
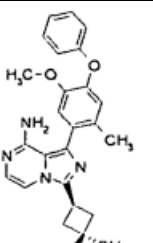
(continuación)

	cis-3-[8-Amino-1-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol
	cis-3-[8-Amino-1-(3-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol
	cis-3-[8-Amino-1-(4-fenilamino-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol
	cis-3-[8-Amino-1-(2-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol
	cis-3-[8-Amino-1-(4-bencil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol
	cis-3-[8-Amino-1-(3-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol
	cis-3-[8-Amino-1-[4-(tetrahydro-piran-2-ilsulfanil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol

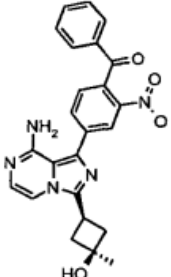
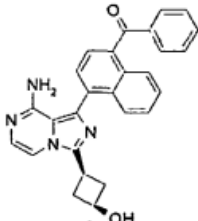
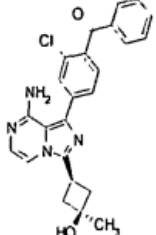
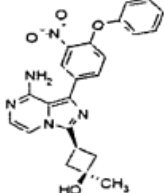
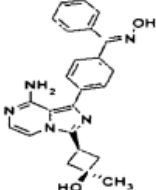
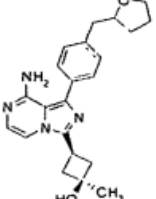
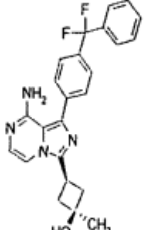
(continuación)

	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil)-(tetrahidropiran-2-il)-metanona</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(3-metoxi-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(3-fluoro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-imidazo[1,5a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(3-metoxi-4-m-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(3,5-dimetoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(3-cloro-5-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>

(continuación)

	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-fluoro-fenil-fenil-metanona</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-metoxi-fenil-fenil-metanona</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(2,3-difluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-3-fluoro-fenil-fenil-metanona</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(5-metoxi-2-metil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>

(continuación)

	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-nitro-fenil-fenil-metanona</p>
	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-naftalen-1-il-fenil-metanona</p>
	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-cloro-fenil-fenil-metanona</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(3-nitro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>Oxima de cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil-fenil-metanona</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(difluoro-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>

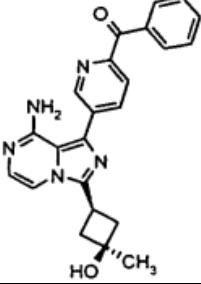
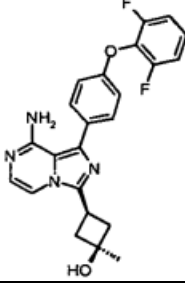
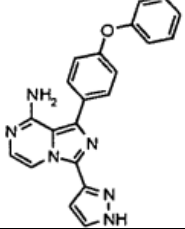
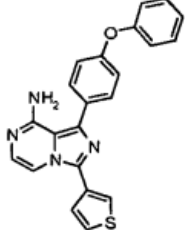
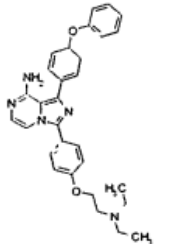
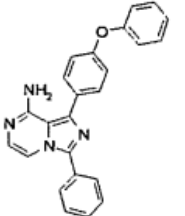
(continuación)

	<p>cis-N-{5-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-2-fenoxi-fenil}-formamida</p>
	<p>cis-3-(8-Amino-1-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-1-hidroxi-etil]-fenil}-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(2-cloro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-{8-Amino-1-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-{8-Amino-1-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(2-etil-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-{8-Amino-1-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metoxi-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol</p>

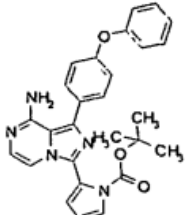
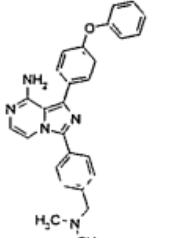
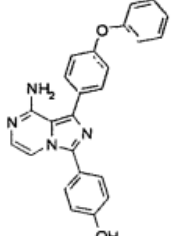
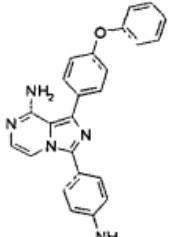
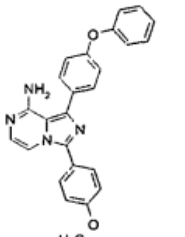
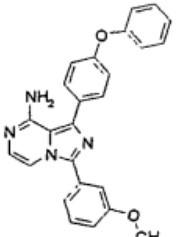
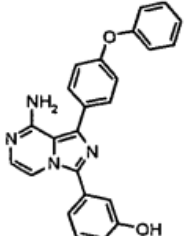
(continuación)

	<p>cis-3-[8-Amino-1-[2-cloro-4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-3-metoxi-fenil-fenil-metanona</p>
	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-3-metil-fenil-fenil-metanona</p>
	<p>cis-4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-3-cloro-fenil-fenil-metanona</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(2-etoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>

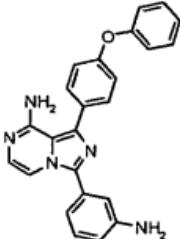
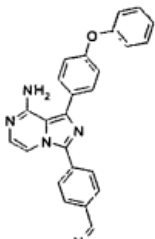
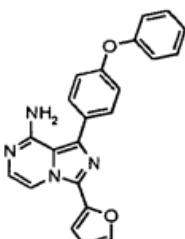
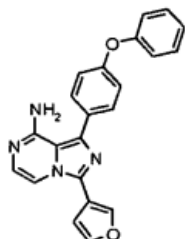
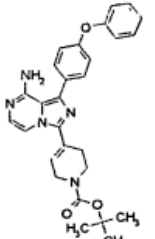
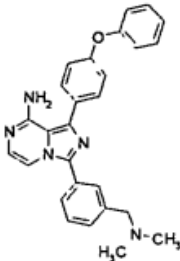
(continuación)

	<p>cis-5-[8-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-piridin-2-il}-fenil-metanona</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-(4-Fenoxi-fenil)-3-tiofen-3-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-(4-Fenoxi-fenil)-3-fenil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

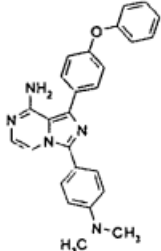
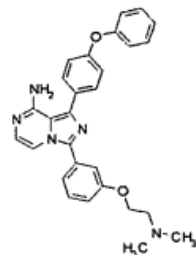
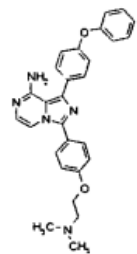
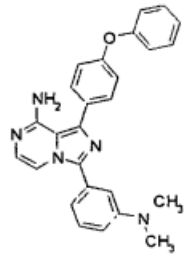
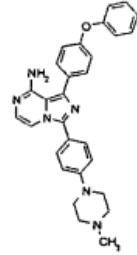
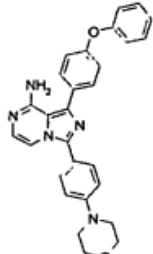
(continuación)

	<p>Éster de terc-butilo del ácido 2-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-pirrol-1-carboxílico</p>
	<p>3-(4-Dimetilaminometil-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-fenol</p>
	<p>3-(4-Amino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-(4-Metoxi-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-(3-Metoxi-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-fenol</p>

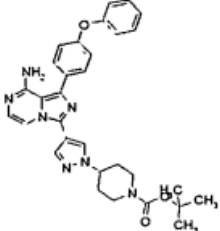
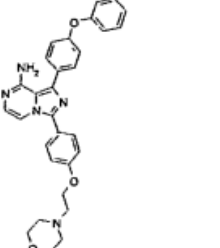
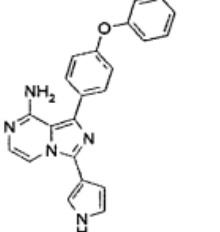
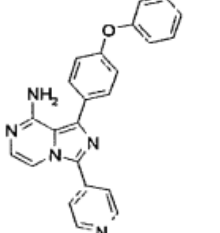
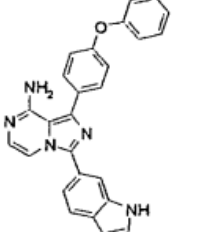
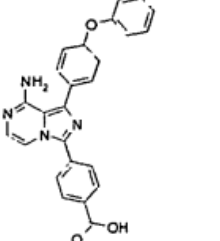
(continuación)

	3-(3-Amino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzoniitrilo
	3-Furan-2-il-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Furan-3-il-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	Éster de terc-butilo del ácido 4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
	3-(3-Dimetilaminometil-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

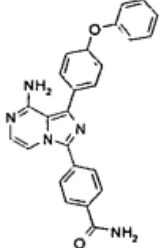
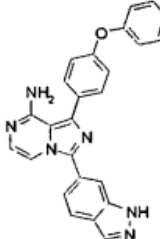
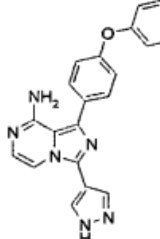
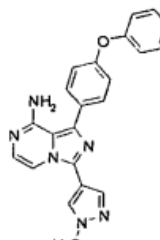
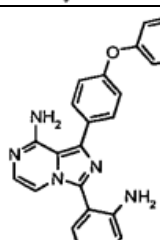
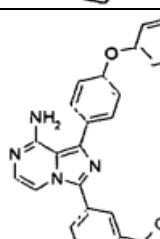
(continuación)

	3-(4-Dimetilamino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5a]pirazin-8-ilamina
	3-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5a]pirazin-8-ilamina
	3-(3-Dimetilamino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-(4-Morfolin-4-il-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

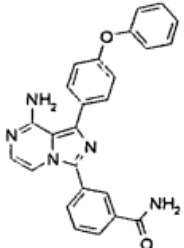
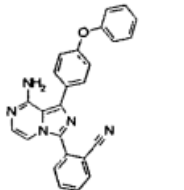
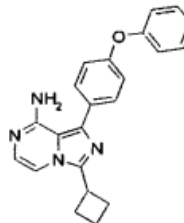
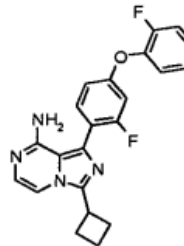
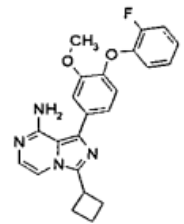
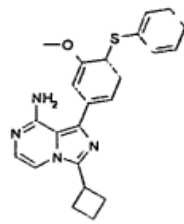
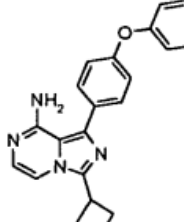
(continuación)

	<p>Éster de terc-butilo del ácido 4-{4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico</p>
	<p>3-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(1H-pirrol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-(4-Fenoxi-fenil)-3-piridin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-(1H-Indol-6-il)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>Ácido 4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzoico</p>

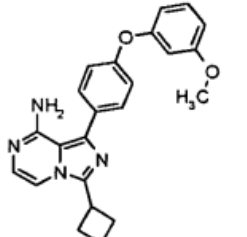
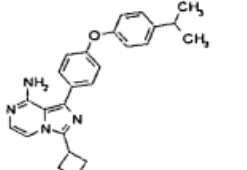
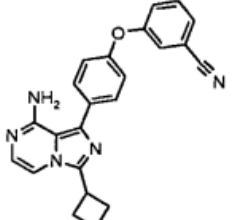
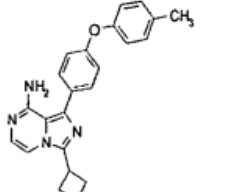
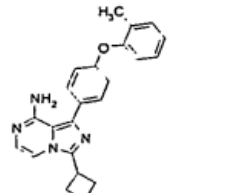
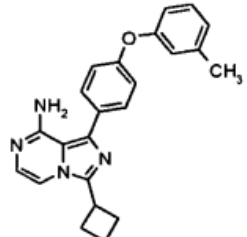
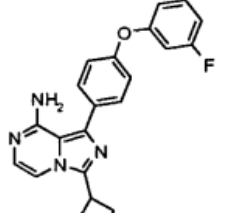
(continuación)

	4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzamida
	3-(1H-Indazol-6-il)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-(2-Amino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	Ácido 3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzoico

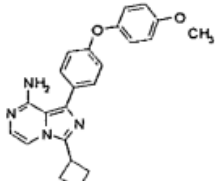
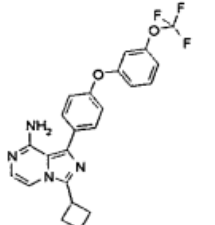
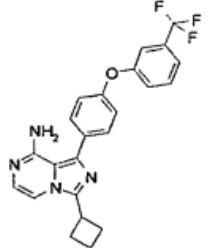
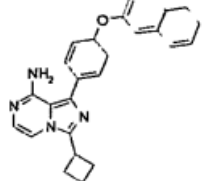
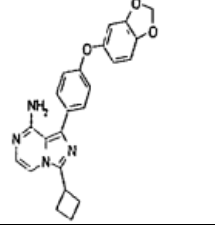
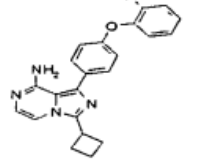
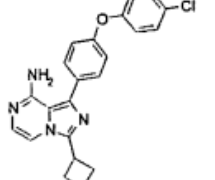
(continuación)

	<p>3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzamida</p>
	<p>2-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzonitrilo</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[2-fluoro-4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-3-metoxi-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-4-fenilsulfanil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-[4-(3-Cloro-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

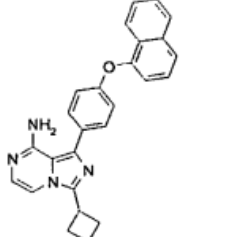
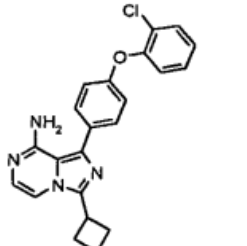
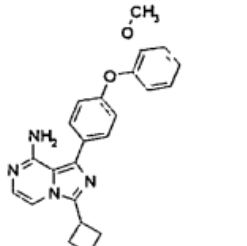
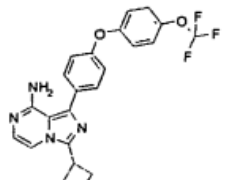
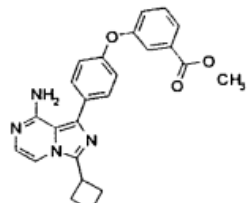
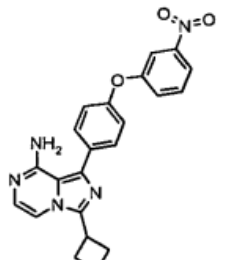
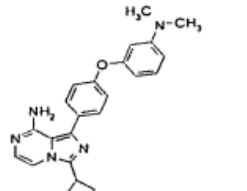
(continuación)

	3-Ciclobutil-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(4-isopropil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-benzonitrilo
	3-Ciclobutil-1-(4-p-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(4-m-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

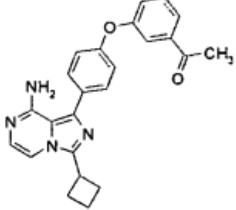
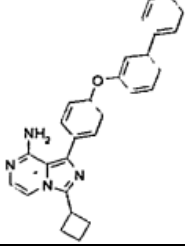
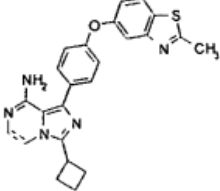
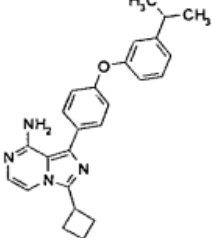
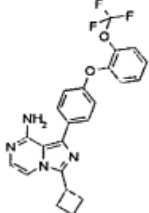
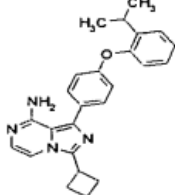
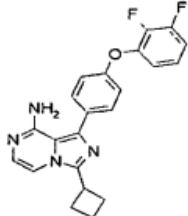
(continuación)

	3-Ciclobutil-1-[4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

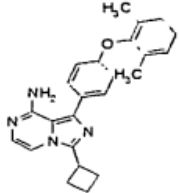
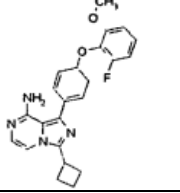
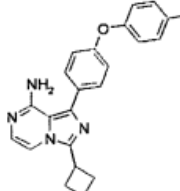
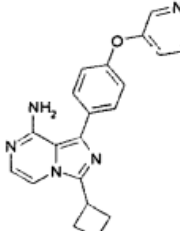
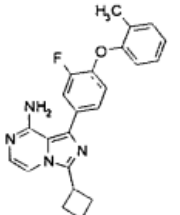
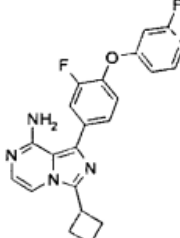
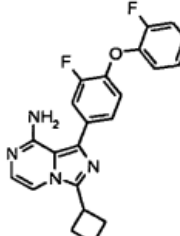
(continuación)

	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(naftalen-1-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(2-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>Éster de metilo del ácido 3-[4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-benzoico</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(3-nitro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(3-dimetilamino-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

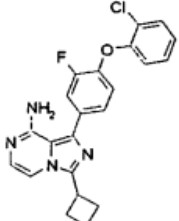
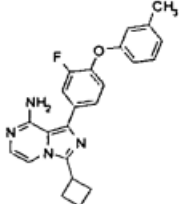
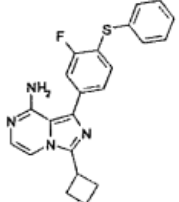
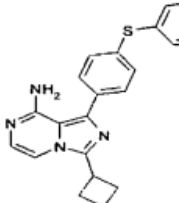
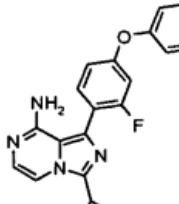
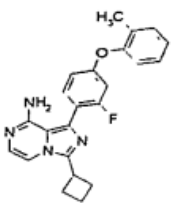
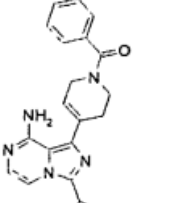
(continuación)

	<p>1-(3-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-fenil)-etanon</p>
	<p>1-[4-(Bifenil-3-iloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(3-isopropil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(2-isopropil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

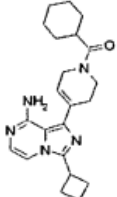
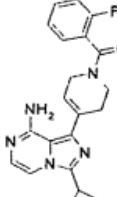
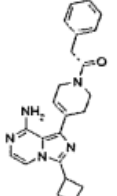
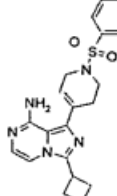
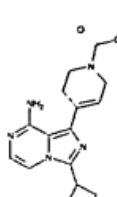
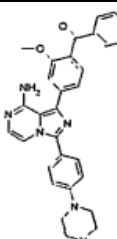
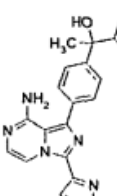
(continuación)

	3-Ciclobutil-1-[4-(2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	4-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-fenol
	3-Ciclobutil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-(3-fluoro-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[3-fluoro-4-(3-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-Ciclobutil-1-[3-fluoro-4-(2-fluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

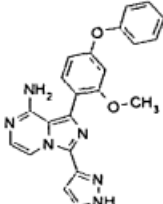
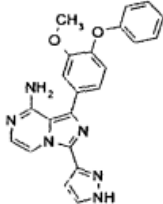
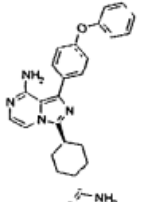
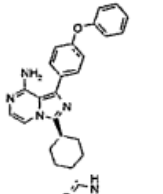
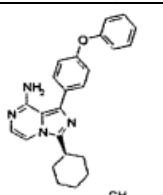
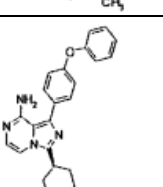
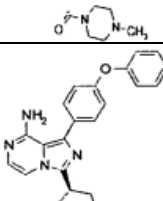
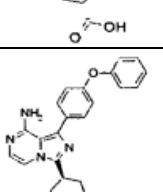
(continuación)

	<p>1-[4-(2-Cloro-fenoxi)-3-fluoro-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(3-fluoro-4-m-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(3-fluoro-4-fenilsulfanil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(4-fenilsulfanil-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-(2-fluoro-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-fenil-metanona</p>

(continuación)

	[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-ciclohexil-metanona
	[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-(2-fluoro-fenil)-metanona
	1-[4-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-fenil-etanona
	1-(1-Bencenosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	Éster de terc-butilo del ácido 4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
	(4-{8-Amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il}-2-metoxi-fenil)-fenil-metanona
	1-[4-[8-Amino-3-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil]-1-fenil-etanol

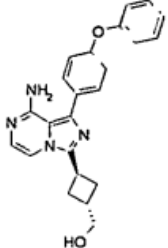
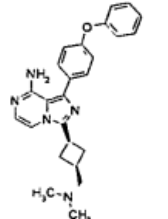
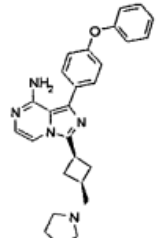
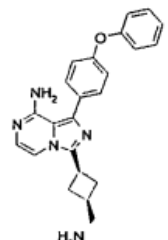
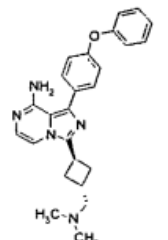
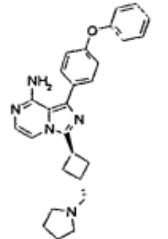
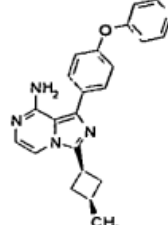
(continuación)

	<p>1-(2-Metoxi-4-fenoxi-fenil)-3-(1 H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-(3-Metoxi-4-fenoxi-fenil)-3-(1 H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>Amida del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico</p>
	<p>Metilamida del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico</p>
	<p>Dimetilamida del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico</p>
	<p>trans-{4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona</p>
	<p>Ácido trans-4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico</p>
	<p>Éster de metilo del ácido trans-4-[8-amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico</p>

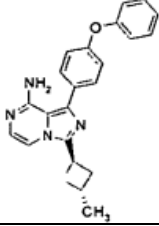
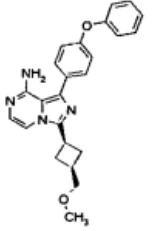
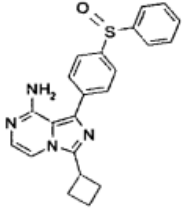
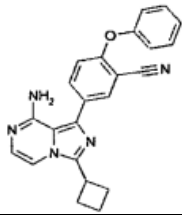
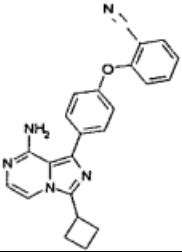
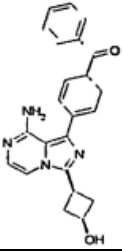
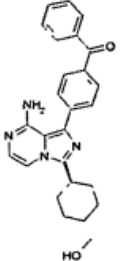
(continuación)

	<p>trans-3-(4-Aminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>trans-3-(4-Aminometil-ciclohexil)-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>Éster de bencilo del ácido trans-{4-[8-amino-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil}-carbámico</p>
	<p>trans-3-(4-Metilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>trans-{4-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol</p>
	<p>trans-3-(4-Dimetilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>trans-3-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclohexil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

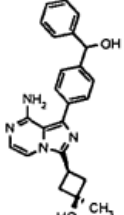
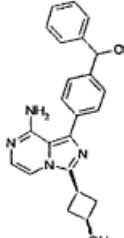
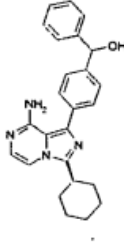
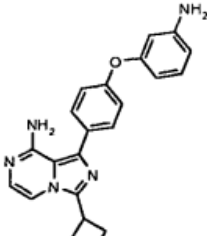
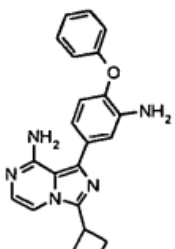
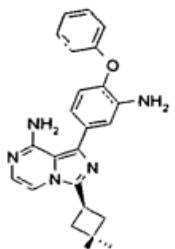
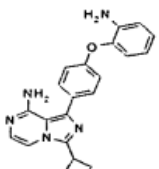
(continuación)

	<p>trans-3-[8-Amino-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutil}metanol</p>
	<p>cis-3-(3-Dimetilaminometil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>cis-1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>cis-3-(3-Aminometil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>trans-3-(3-Dimetilaminometil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>trans-1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>cis-3-(3-Metil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

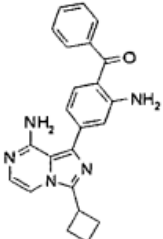
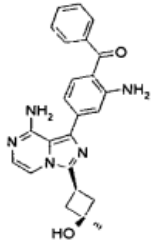
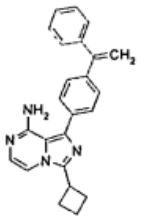
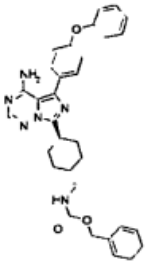
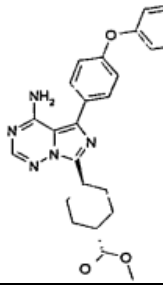
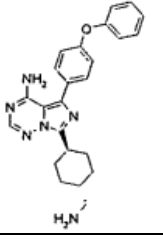
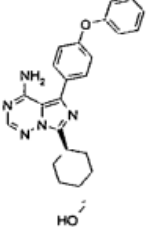
(continuación)

	<p>trans-3-(3-Metil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>cis-3-(3-Metoximetil-ciclobutil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>1-(4-Bencenosulfinil-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>5-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-fenoxibenzonitrilo</p>
	<p>2-[4-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-benzonitrilo</p>
	<p>cis-{4-[8-Amino-3-(3-hidroxi-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona</p>
	<p>trans-{4-[8-Amino-3-(4-hidroxi-metil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona</p>

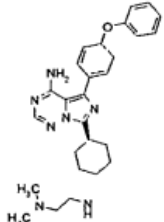
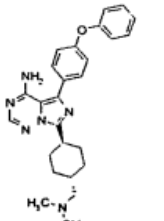
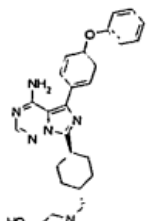
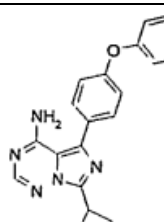
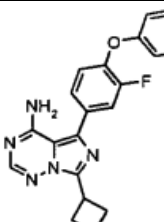
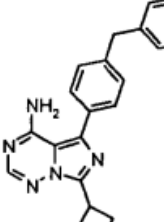
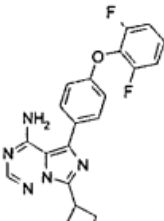
(continuación)

	cis-3-{8-Amino-1-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-1-metil-ciclobutanol
	cis-3-{8-Amino-1-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclobutanol
	trans-{4-[8-Amino-3-(4-hidroxi-metil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanol
	1-[4-(3-Amino-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-Amino-4-fenoxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	cis-3-[8-Amino-1-(3-amino-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol
	1-[4-(2-Amino-fenoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

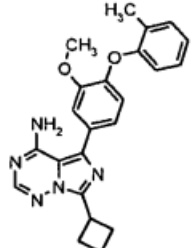
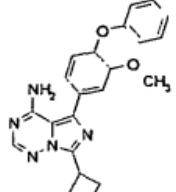
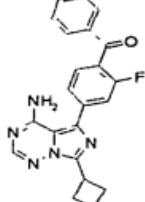
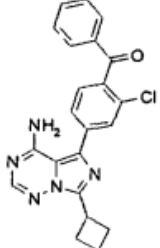
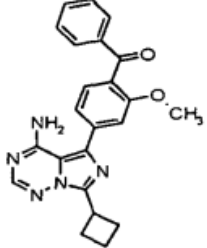
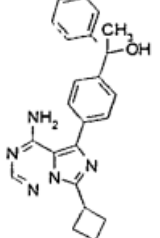
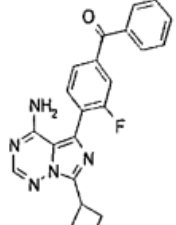
(continuación)

	<p>[2-Amino-4-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenil]-fenil-metanona</p>
	<p>cis-{2-Amino-4-[8-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-fenil}-fenil-metanona</p>
	<p>3-Ciclobutil-1-[4-(1-fenil-vinil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>Éster de bencilo del ácido trans-{4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-carbámico</p>
	<p>Éster metílico del ácido trans-4-[4-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexanocarboxílico</p>
	<p>trans-7-(4-Aminometil-ciclohexil)-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina</p>
	<p>trans-{4-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexil}-metanol</p>

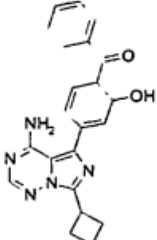
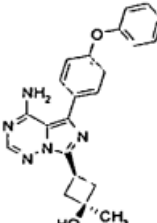
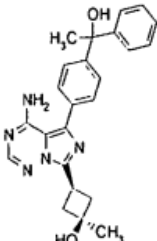
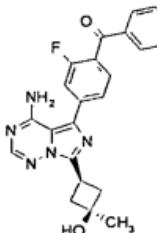
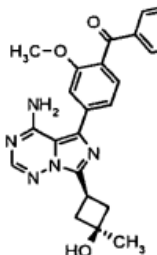
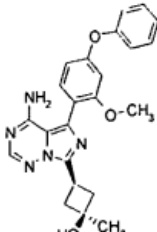
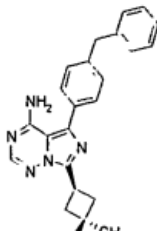
(continuación)

	<p>trans-N-{4-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina</p>
	<p>trans-7-(4-Dimetilaminometil-ciclohexil)-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4] triazin-4-ilamina</p>
	<p>trans-2-({4-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-ciclohexilmetil}-amino)-etanol</p>
	<p>7-Ciclobutil-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina</p>
	<p>7-Ciclobutil-5-(3-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina</p>
	<p>5-(4-Bencil-fenil)-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina</p>
	<p>7-Ciclobutil-5-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina</p>

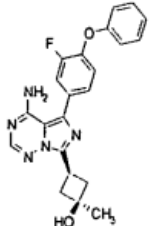
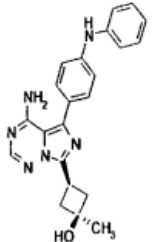
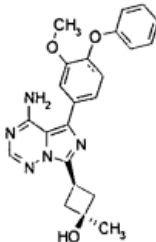
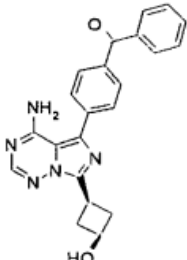
(continuación)

	7-Ciclobutil-5-(3-metoxi-4-o-toliloxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina
	7-Ciclobutil-5-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina
	[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-fluoro-fenil]-fenil-metanona
	[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-cloro-fenil]-fenil-metanona
	[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-metoxi-fenil]-fenil-metanona
	1-[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-fenil]-1-fenil-etanol
	[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluoro-fenil]-fenil-metanona

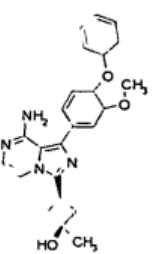
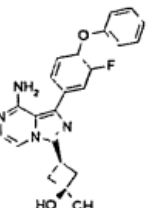
(continuación)

	<p>[4-(4-Amino-7-ciclobutil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-2-hidroxi-fenil]-fenil-metanona</p>
	<p>cis-3-[4-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[4-Amino-5-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-4-[4-Amino-7-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-fluoro-fenil)-fenil-metanona</p>
	<p>cis-4-[4-Amino-7-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-2-metoxi-fenil)-fenilo-metanona</p>
	<p>cis-3-[4-Amino-5-(2-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[4-Amino-5-(4-bencil-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol</p>

(continuación)

	<p>cis-3-[4-Amino-5-(3-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[4-Amino-5-(4-fenilamino-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[4-Amino-5-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-{4-[4-Amino-7-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-fenil}-fenil-metanona</p>

20. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre uno cualquiera de los siguientes compuestos:

	<p>cis-3-[8-Amino-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(3-fluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>

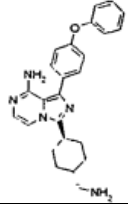
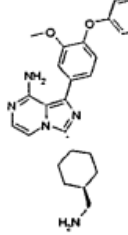
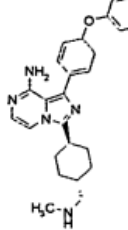
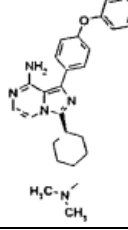
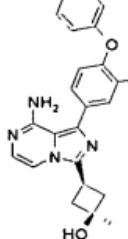
(continuación)

	<p>cis-3-[8-Amino-1-(2-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(1-hidroxi-1-fenilo-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-(2,3-difluoro-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(difluoro-fenil-metil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metoxi-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>cis-3-[8-Amino-1-[2-cloro-4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>

(continuación)

	<p>cis-3-[8-Amino-1-(2-etoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol</p>
	<p>1-(4-Fenoxi-fenil)-3-(1 H-pirazol-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-(4-Amino-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Furan-2-il-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-Furan-3-il-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5a]pirazin-8-ilamina</p>
	<p>3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina</p>

(continuación)

	trans-3-(4-Aminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	trans-3-(4-Aminometil-ciclohexil)-1-(3-metoxi-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	trans-3-(4-Metilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	trans-3-(4-Dimetilaminometil-ciclohexil)-1-(4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	cis-3-[8-Amino-1-(3-amino-4-fenoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol

21. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está presente en forma pura.

22. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que posee un Cl_{50} bioquímico frente a ACK1 de 0,5 μ M o inferior.

5 23. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que posee un Cl_{50} bioquímico frente a ACK1 de 1,0 μ M o inferior.

24. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulado con o sin uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 25. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer mediado por ACK1, con o sin uno o más agentes activos adicionales.