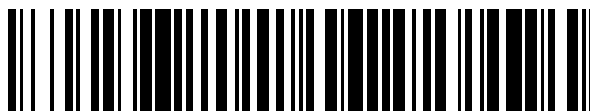


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 435**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 5/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2008 E 08868957 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2230241**

54 Título: **Derivados de tetrahydro-imidazo[1,5-A]pirazina, procedimientos de preparación y usos médicos de los mismos**

30 Prioridad:

**26.12.2007 CN 200710302335**

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

**20.02.2015**

73 Titular/es:

**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (50.0%)  
145 Renmin Eastern Road  
Lianyungang, Jiangsu 222002, CN y  
SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO.  
LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TANG, PENG CHO;  
YANG, FANGLONG;  
FAN, JIANG;  
FENG, HU;  
WANG, YANG y  
YANG, TAO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 529 435 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

Derivados de tetrahidro-imidazo[1,5-A]pirazina, procedimientos de preparación y usos médicos de los mismos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina que tienen fórmula (I), a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a usos terapéuticos de los mismos, en particular, a su uso farmacéutico como inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV.

**Antecedentes de la invención**

10 La diabetes se refiere a un proceso patológico derivado de múltiples factores causantes y caracterizado por niveles elevados de glucosa en plasma o hiperglucemia, junto con el trastorno metabólico del azúcar, los lípidos y las proteínas causado por la secreción de insulina y/o los defectos de acción. La diabetes es una enfermedad antigua, y debido a la ausencia absoluta o relativa en el cuerpo humano de insulina, se genera un aumento de las concentraciones de glucosa en sangre y descargas drásticas de glucosa en la orina, junto con la necesidad de beber, comer y orinar más, pérdida de peso, mareos, debilidad y otros síntomas.

15 La hiperglucemia persistente o no controlada se asocia con una morbilidad y una mortalidad mayores y prematuras. A menudo, la homeostasis anormal de la glucosa está asociada directa o indirectamente con alteraciones en el metabolismo de los lípidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas, y otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas. Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un riesgo especialmente elevado de padecer complicaciones macrovasculares y microvasculares tales como la enfermedad coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, del metabolismo de los lípidos y de la hipertensión es fundamental en el tratamiento clínico de la diabetes mellitus.

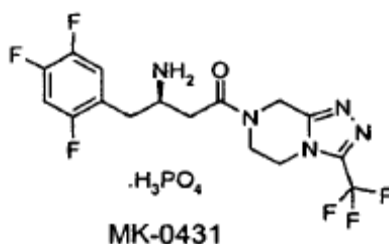
20 En general, se reconocen dos formas de diabetes. En la diabetes de tipo 1, es decir, la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), los pacientes producen poca o ninguna insulina, que es la hormona que regula la utilización de la glucosa. En la diabetes de tipo 2, es decir, la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), los pacientes suelen tener niveles de insulina en plasma que son iguales o incluso superiores a los de los sujetos no diabéticos. Sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulante de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, tales como los tejidos musculares, hepáticos y adiposos, y los niveles de insulina en plasma, aunque elevados, son insuficientes para superar la pronunciada resistencia a la insulina.

25 La resistencia a la insulina no se debe principalmente a un número reducido de receptores de insulina, sino a un defecto de unión del receptor post-insulina que todavía no se comprende. Esta resistencia a la respuesta a la insulina genera la activación insuficiente dependiente de la insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de la glucosa en el músculo, y la represión inadecuada de la lipólisis en el tejido adiposo, así como de la producción y secreción de glucosa en el hígado.

30 La dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) es una proteasa serina que escinde dipéptidos N-terminales de un polipéptido que contiene un resto de prolina en la penúltima posición. Aunque el papel biológico de la DPP-IV en los sistemas mamíferos no se ha establecido por completo, se cree que desempeña un papel importante en el metabolismo del neuropéptido, en la activación de los linfocitos T, en la adherencia e invasión de las células cancerosas al endotelio y en la entrada del VIH a las células linfoides (WO98/19998).

35 Más recientemente, se descubrió que la DPP-IV es responsable de prevenir la secreción de GLP-1. Más particularmente, la DPP-IV escinde el dipéptido His-Ala amino-terminal de GLP-1, inactivando a GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, obteniéndose GLP-1(9-36)NH<sub>2</sub> (*Endocrinology*, 1999, 140: 5356-5363). En circunstancias físicas, la semivida de la totalidad de GLP-1 en la circulación sanguínea es corta. El metabolito inactivo de GLP-1 tras la degradación por DPP-IV se puede unir con el receptor de GLP-1, antagonizar la GLP-1 activa y acortar las respuestas fisiológicas a GLP-1. Sin embargo, el inhibidor de DPP-IV puede proteger la GLP-1 endógena o incluso exógena de la inactivación para aumentar significativamente la bioactividad de GLP-1 (de 5 a 10 veces). Dado que GLP-1 es un importante estimulador de la secreción de la insulina pancreática y tiene efectos beneficiosos directos sobre la eliminación de la glucosa, la inhibición de DPP-IV parece representar un enfoque atractivo para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) (US6110949).

40 Hasta ahora, se han desvelado unos cuantos inhibidores de DPP-IV (US5462928, US5543396, WO9515309, WO2003004498, WO2003082817, WO2004032836, WO2004085661), en los que la Sitagliptina (MK-0431, Merk) muestra la buena actividad de inhibición de DPP-IV y selectividad. Entre ellos, La Sitagliptina se empezó a comercializar en 2006.

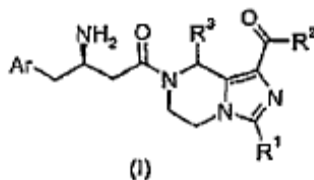


Aunque se han desvelado algunos inhibidores de DPP-IV, en la actualidad, no existe ningún fármaco de larga eficacia. Pueden ser necesarios algunos inhibidores de DPP-IV con mejores características.

5 El objeto de la presente invención es proporcionar una serie de compuestos que puedan inhibir la actividad de DPP-IV y usarlos para el tratamiento de la diabetes o enfermedades similares, o usarlos como fármacos paliativos.

### Sumario de la invención

Para superar las insuficiencias de la técnica anterior, la presente invención se dirige a proporcionar derivados de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina que tienen fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



10 en la que:

Ar es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido además con 1 a 5 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo o alcoxilo, estando cada alquilo o alcoxilo, de manera independiente, no sustituido o sustituido con uno o más halógenos;

15  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, arilo, hidroxilo y amino, preferentemente trifluorometilo;

20  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo y  $-NR^4R^5$ , estando cada alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo,  $-NR^4R^5$ ,  $-OC(O)OR^8$ , ácido carboxílico y éster carboxílico;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

25  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo heterocíclico, hidroxialquilo,  $-SO_2R^7$ ,  $NR^4R^5$ , ácido carboxílico y éster carboxílico;

30 o  $R^4$  y  $R^5$  se toman junto con el átomo unido para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, en el que el heterociclo de 4 a 8 miembros contiene uno o más átomos de N, O, S, y el heterociclo de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo,  $-SO_2R^7$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-C(O)R^7$ , oxo, ácido carboxílico y éster carboxílico;

$R^7$  es alquilo; y

$R^8$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo y cicloalquilo.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención son las formadas con el presente compuesto y los ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido málico, ácido láctico, ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético y ácido trifluoroacético.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

40

Ejemplo N°	Estructura	Denominación
1		Clorhidrato de metiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
2		Clorhidrato de (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
3		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butan-1-ona
4		Clorhidrato de cianometil-amida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
5		Diclorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butan-1-ona
6		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butan-1-ona
7		Clorhidrato de amida de ácido ( <i>R</i> )-1-[7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carbonil]-piperidin-4-carboxílico
8		Clorhidrato de metilamida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
9		Clorhidrato de metilamida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
10		Clorhidrato de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Denominación
11		Diclorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(3-amino-piperidin-1-carbonyl)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
12		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(pirrolidin-1-carbonyl)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
13		Diclorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(piperazin-1-carbonyl)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
14		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(( <i>R</i> )-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonyl)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
15		Clorhidrato de ciclopropilamida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
16		Clorhidrato de metiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carbonyl)-amino)-acético
17		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-1-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonyl)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
18		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonyl)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
19		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-4-[7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carbonyl]-piperazin-2-ona
20		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(tiazolidin-3-carbonyl)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Denominación
21		Diclorhidrato de (piridin-2-il)amida de ácido ( <i>R</i> )-7-(3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico
22		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
23		Clorhidrato de etiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
24		Clorhidrato de amida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
25		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(( <i>R</i> )-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
26		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(( <i>S</i> )-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
27		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-1-(1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il)-3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
28		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-(1-ciclopentanocarbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
29		Diclorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido ( <i>R</i> )-7-(3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico

(Continuación)

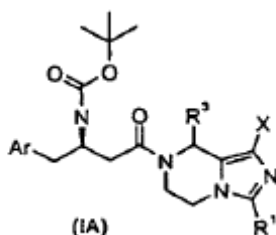
Ejemplo N°	Estructura	Denominación
30		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-3-amino-1-[1-(( <i>S</i> )-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona
31		Diclorhidrato de (piridin-2-il)amida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
32		Clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-amida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
33		Clorhidrato de benciléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
34		Clorhidrato de ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico acid (1-etoxicarboniloxi)-etiléster
35		Clorhidrato de isopropiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
36		Clorhidrato de <i>terc</i> -butiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
37		Clorhidrato de 1-isopropoxycarboniloxi-etiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
38		Clorhidrato de (1-ciclohexiloxycarboniloxi)-etiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico
39		Clorhidrato de metiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5- <i>a</i> ]pirazin-1-carboxílico

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Denominación
40		Clorhidrato de metiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-( <i>S</i> )-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico
41		Clorhidrato de metiléster de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-( <i>R</i> )-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico
42		Trifluoroacetato de etilamida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico
43		Trifluoroacetato de butilamida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico
44		Trifluoroacetato de propilamida de ácido ( <i>R</i> )-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos que tienen fórmula (IA) como productos intermedios en la síntesis de compuestos que tienen fórmula (I):



5

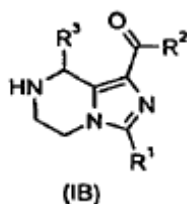
en la que:

Ar es fenilo, estando el fenilo no sustituido o sustituido además con 1 a 5 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo o alcoxilo, en el que cada alquilo o alcoxilo está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con uno o más halógenos;

10  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, arilo, hidroxilo y amino, preferentemente trifluorometilo;  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y X es halógeno.

15 Además, la presente invención se refiere a los compuestos que tienen la siguiente fórmula (IB) como productos intermedios en la síntesis de compuestos que tienen fórmula (I):





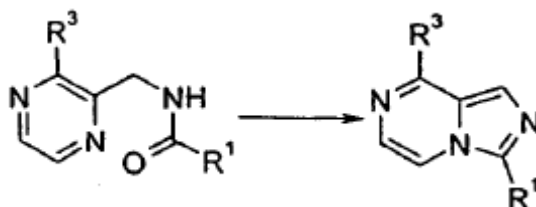
en la que:

- 5  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, arilo, hidroxilo y amino, preferentemente trifluorometilo;
- 10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo y  $-NR^4R^5$ , estando cada alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo,  $-NR^4R^5$ ,  $-OC(O)OR^8$ , ácido carboxílico y éster carboxílico;
- 15  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
- $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, hidroxialquilo,  $-SO_2R^7$ ,  $-NR^4R^5$ , ácido carboxílico y éster carboxílico;
- 20 o  $R^4$  y  $R^5$  se toman junto con el átomo unido para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, en el que el heterociclo de 4 a 8 miembros contiene uno o más átomos de N, O, S, y el heterociclo de 4 a 8 miembros así formado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo,  $-SO_2R^7$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-C(O)R^7$ , ácido carboxílico y éster carboxílico;
- $R^7$  es alquilo; y
- $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo y cicloalquilo.

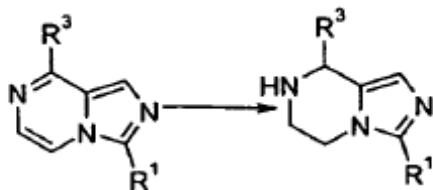
25 Otro aspecto de la presente invención se dirige al procedimiento de preparación de productos intermedios que tienen fórmula (IA), en el que el procedimiento de preparación comprende las siguientes etapas de:



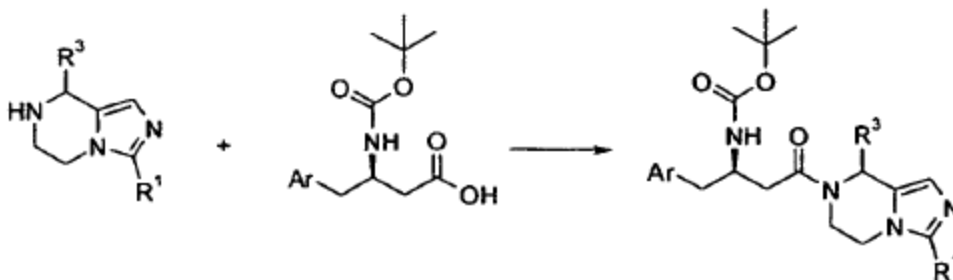
añadir anhídrido de ácido gota a gota al material de partida de pirazin-2-metilamina en un baño de agua con hielo y luego agitar a temperatura ambiente, obteniéndose el producto de amida;



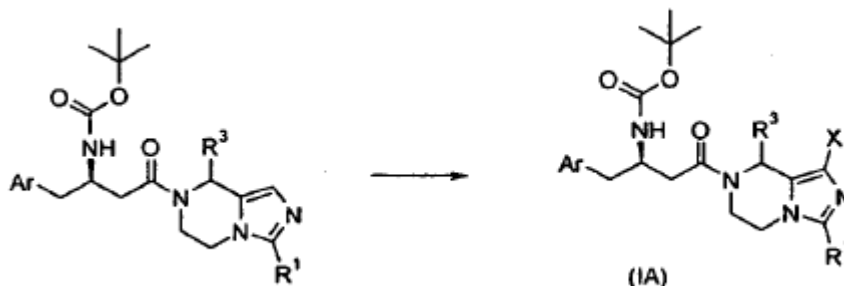
30 mezclar el producto de amida y oxiclورو de fósforo a temperatura ambiente y luego hacerlo reaccionar con pentóxido de fósforo por calentamiento a reflujo, obteniéndose el producto de condensación de derivado de imidazol[1,5-a]pirazina;



hacer reaccionar derivado de imidazol[1,5-a]pirazina en el disolvente de etanol con un catalizador de Pd/C por reducción con hidrógeno, obteniéndose el derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>;

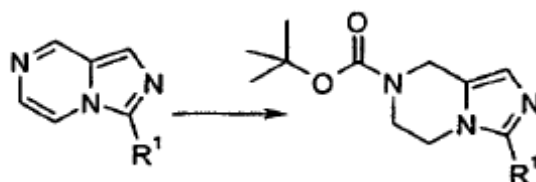


- 5 hacer reaccionar derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> en el disolvente de diclorometano con ácido carboxílico mediante la reacción de condensación en presencia de un reactivo de condensación de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico y trietilamina;

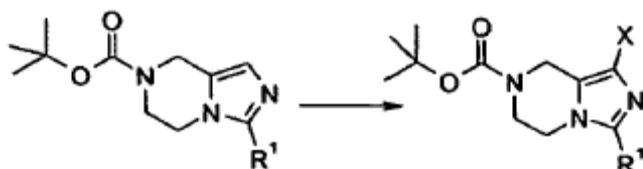


- 10 hacer reaccionar el producto de condensación resultante con succinimida halogenada en el disolvente de etanol anhidro a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (IA).

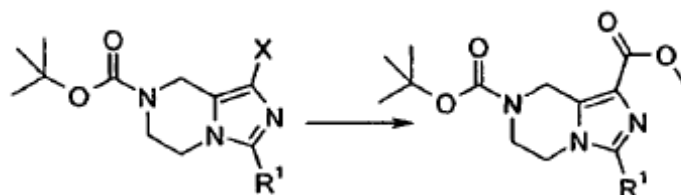
Otro aspecto de la presente invención se dirige al procedimiento de preparación de productos intermedios que tienen fórmula (IB), en el que el procedimiento de preparación comprende las siguientes etapas de:



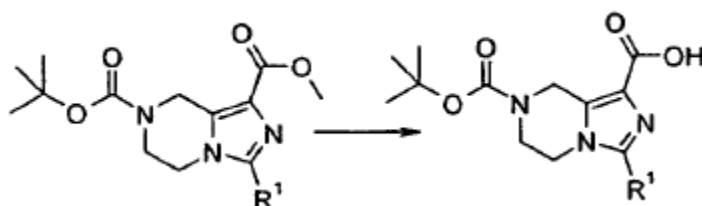
- 15 reducir derivado de imidazol[1,5-a]pirazina sustituido con R<sup>1</sup> en el disolvente de etanol a temperatura ambiente por hidrogenación y después hacerlo reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo en el disolvente de etanol para protegerlo con amino, obteniéndose el derivado de imidazol [1,5-a]pirazina protegido con amino sustituido con R<sup>1</sup>;



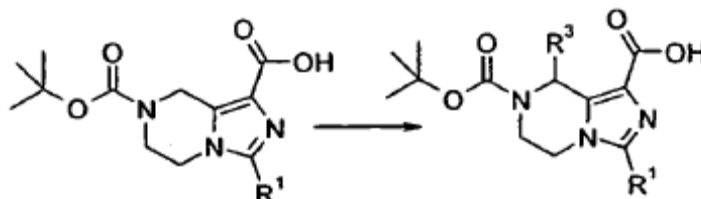
hacer reaccionar el derivado de imidazo[1,5-a]pirazina protegido con amino sustituido con R<sup>1</sup> con succinimida halogenada en el disolvente de etanol a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto halogenado;



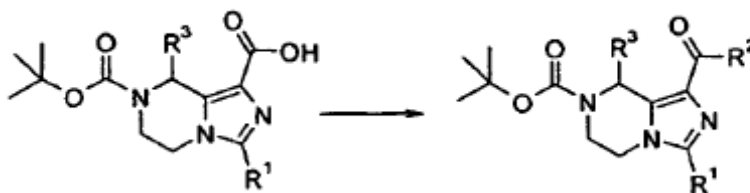
- 5 bajo una atmósfera de monóxido de carbono, hacer reaccionar el compuesto halogenado resultante con octacarbonilo de dicobalto y cloroacetato en el disolvente de metanol en un baño de aceite, obteniéndose derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con éster;



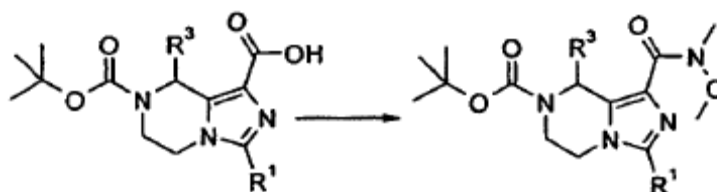
hidrolizar el derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con éster resultante en presencia de una base, obteniéndose el ácido carboxílico;



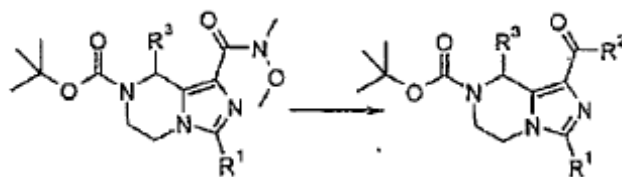
- 10 hacer reaccionar el compuesto de ácido carboxílico resultante con un alquilhaluro en un baño de hielo seco-acetona, obteniéndose el ácido carboxílico sustituido con alquilo;



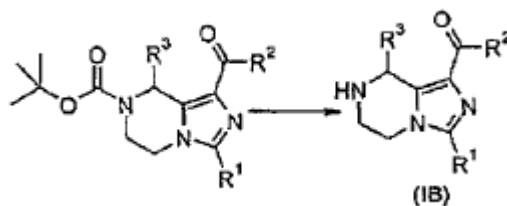
- 15 por otra parte, esterificar el ácido carboxílico sustituido con alquilo, obteniéndose derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con cetona;



o, hacer reaccionar el ácido carboxílico sustituido con alquilo con N-metoxil-metilamina en presencia de un reactivo de condensación de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico en el disolvente de diclorometano;

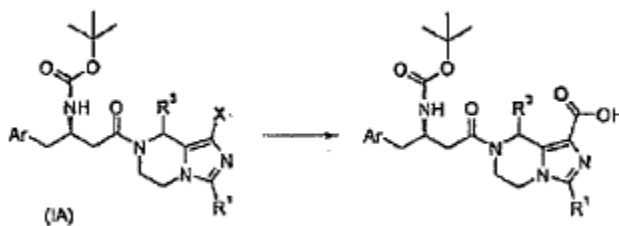


hacer reaccionar los compuestos de condensación resultantes con reactivo de Grignard en el disolvente de tetrahidrofurano, obteniéndose derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con cetona;

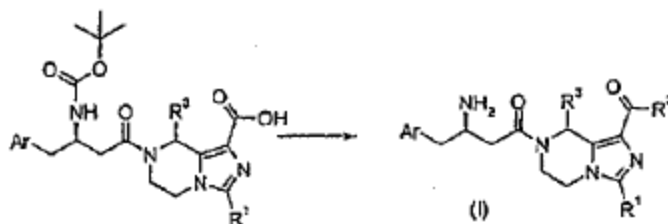


- 5 desproteger el grupo protector de amino del derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con cetona en presencia de ácido, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (IB).

Además, otro aspecto de la presente invención se dirige al procedimiento de preparación de compuestos que tienen fórmula (I), en el que el procedimiento de preparación comprende las siguientes etapas de:

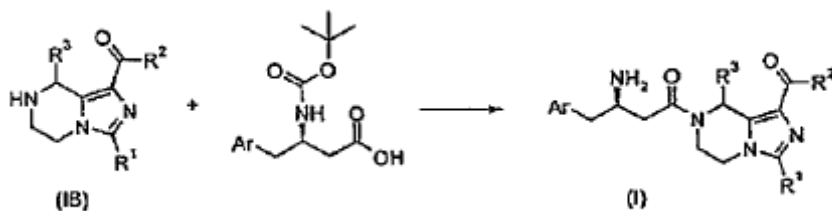


- 10 hacer reaccionar el compuesto que tiene fórmula (IA) de la reivindicación 6 con octacarbonilo de dicobalto y cloroacetato en el disolvente de metanol en un baño de aceite bajo una atmósfera de monóxido de carbono y luego hidrolizar el producto resultante en presencia de una base a temperatura ambiente y acidificarlo, obteniéndose el ácido carboxílico;



- 15 hacer reaccionar el ácido carboxílico resultante con amino o etanol en presencia de un reactivo de condensación a temperatura ambiente o con carbonato 1-halogenado y luego desproteger el grupo protector de amino en presencia de un ácido, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (I).

Otro aspecto de la presente invención se dirige al procedimiento de preparación de compuestos que tienen fórmula (I), en el que el procedimiento de preparación comprende las siguientes etapas de:



5 hacer reaccionar el compuesto que tiene fórmula (IB) de la reivindicación 8 con ácido carboxílico en presencia de un reactivo de condensación de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico, obteniéndose el producto de condensación y desproteger todavía más el grupo protector de amino en presencia de ácido, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (I).

10 Además, el procedimiento de dichos compuestos que tienen fórmula (I) también comprende la etapa de hacer reaccionar los compuestos resultantes que tienen fórmula (I) con ácidos, obteniéndose las sales de adición de ácido, siendo las sales aquellas formadas con dichos compuestos y los ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido fosfónico, ácido málico, ácido láctico, ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético y ácido trifluoroacético, preferentemente ácido clorhídrico.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención en una dosis terapéutica eficaz, así como un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 16 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, hiperglucemia, obesidad o resistencia a la insulina.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, hiperglucemia, obesidad o resistencia a la insulina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento de inhibición de la actividad catalítica de la dipeptidil peptidasa IV, caracterizado porque la dipeptidil peptidasa-IV se pone en contacto con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

### **Descripción detallada de la invención**

25 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y expresiones usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados descritos a continuación.

30 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>. Preferentemente, un grupo alquilo es un alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, y similares. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo, y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo/s sustituyente/s es/son preferentemente uno o más seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)OR<sup>8</sup>, ácido carboxílico y éster carboxílico.

35 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico de 3 a 8 miembros todo de carbonos, un anillo bicíclico condensado de 5 miembros/6 miembros o de 6 miembros/6 miembros todo de carbonos o un anillo multicíclico condensado (un sistema de anillo "condensado" significa que cada anillo del sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo del sistema) en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno, y similares. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo/s sustituyente/s es/son preferentemente uno o más seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, ácido carboxílico y éster carboxílico.

45 "Arilo" se refiere a grupos que tienen al menos un anillo aromático, es decir, que tienen un sistema de electrones π conjugado, e incluye grupo arilo, heteroarilo y biarilo cíclico todo de carbono. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo/s sustituyente/s es/son preferentemente uno o más seleccionados,

de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , ácido carboxílico y éster carboxílico.

5 "Heteroarilo" se refiere a un arilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S como átomos del anillo, el resto de átomos del anillo son C. Dicho anillo es de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, *N*-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, y similares. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo/s sustituyente/s es/son preferentemente uno o más seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , ácido carboxílico y éster carboxílico.

10 "Alquilo heterocíclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene de 5 a 9 átomos en el anillo, en el que uno o dos heteroátomos del anillo se seleccionan del grupo que consiste en N, O, y S(O)*n* (*n* es un número entero de 0 a 2), siendo el resto de átomos del anillo C. Además, el anillo también puede tener uno o más dobles enlaces, pero no tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado. El alquilo heterocíclico no sustituido incluye, pero sin limitación, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperazinilo, y similares. El alquilo heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , ácido carboxílico y éster carboxílico.

20 "Hidroxi" se refiere a un grupo-OH.

"Alcoxilo" se refiere tanto a un grupo -O-(alquilo) como a un grupo -O-(cicloalquilo no sustituido). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares. El alcoxilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , ácido carboxílico y éster carboxílico.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

"Trifluorometilo" se refiere a un grupo  $-\text{CF}_3$ .

"Amino" se refiere a un grupo  $-\text{NH}_2$ .

30 "Ciano" se refiere a un grupo  $-\text{C}=\text{N}$ .

"Carbonilo" se refiere a un grupo  $\text{C}(\text{=O})$ .

"Ácido carboxílico" se refiere a un grupo (alquil) $\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ .

"Éster carboxílico" se refiere a un (alquil) $\text{C}(\text{=O})\text{O}(\text{alquilo})$ .

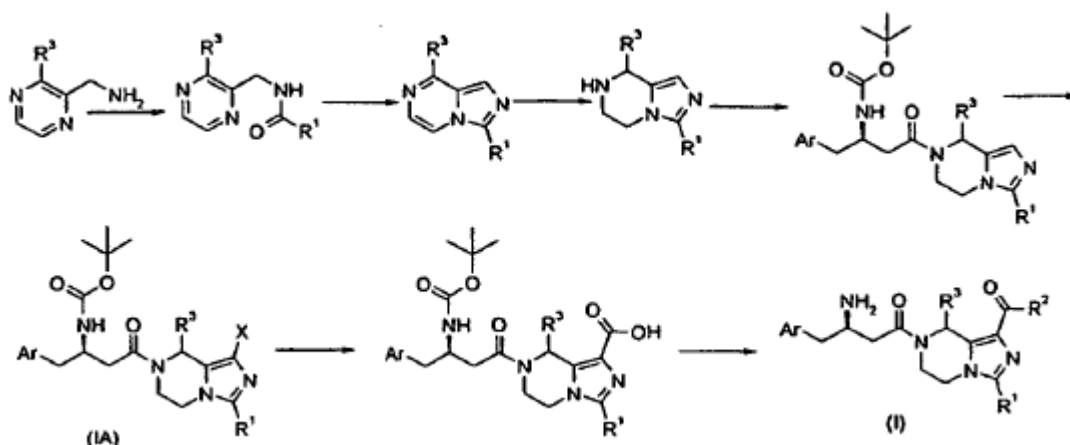
"Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con hidroxilo.

35 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o sales fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, con otros componentes químicos tales como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

#### Procedimiento de síntesis del compuesto de la invención

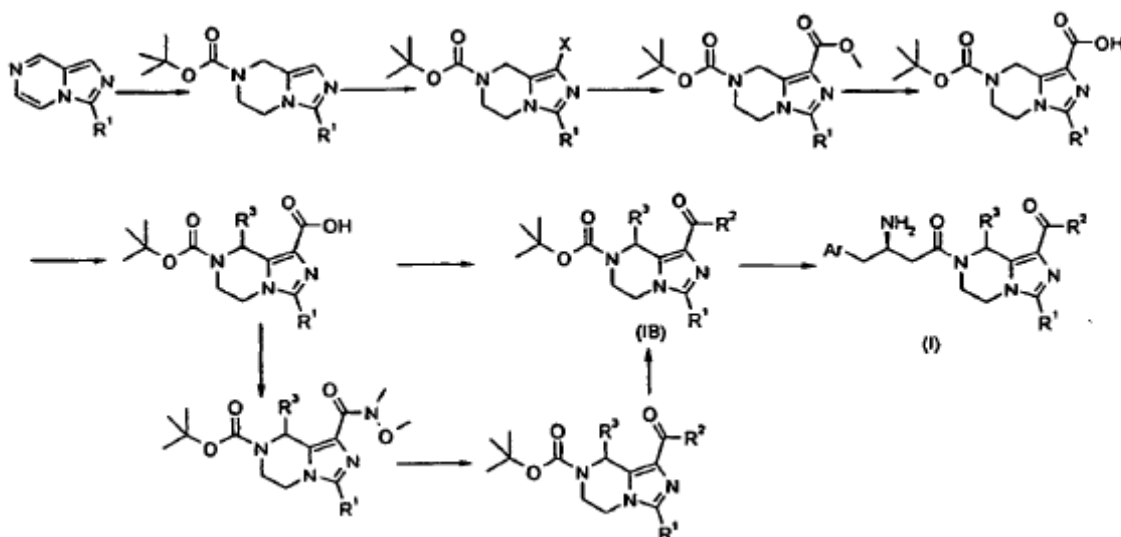
40 Para completar el objetivo de la invención, la invención aplica la siguiente solución técnica:

Un procedimiento de preparación de compuestos que tienen fórmula (I) de la invención, que comprende las siguientes etapas de:



añadir anhídrido de ácido gota a gota al material de partida de pirazin-2-metilamina en un baño de agua con hielo y luego agitar a temperatura ambiente, obteniéndose el producto de amida; mezclar el producto de amida y oxiclورو de fósforo a temperatura ambiente y luego hacerlo reaccionar con pentóxido de fósforo por calentamiento a reflujo, obteniéndose el producto de condensación de derivado de imidazol[1,5-a]pirazina; hacer reaccionar derivado de imidazol[1,5-a]pirazina en el disolvente de etanol con un catalizador de Pd/C por hidrogenación, obteniéndose el derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con R<sup>1</sup>; hacer reaccionar derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con R<sup>1</sup> en el disolvente de diclorometano con ácido carboxílico mediante la reacción de condensación en presencia de un reactivo de condensación de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico y trietilamina; hacer reaccionar el producto de condensación resultante con succinimida halogenada en el disolvente de etanol anhidro a temperatura ambiente, obteniéndose el producto intermedio que tiene fórmula (IA); bajo una atmósfera de monóxido de carbono, hacer reaccionar el producto intermedio de fórmula (IA) con octacarbonilo de dicobalto y cloroacetato en el disolvente de metanol en un baño de aceite, y luego hidrolizar el producto resultante en presencia de ácido a temperatura ambiente, obteniéndose el ácido carboxílico; hacer reaccionar el ácido carboxílico resultante con amino o etanol en presencia de un reactivo de condensación a temperatura ambiente o con carbonato 1-halogenado, y después desproteger el grupo protector de amino en presencia de ácido, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (I).

Un procedimiento de preparación de compuestos que tienen fórmula (I) de la invención, que comprende las siguientes etapas de:



reducir derivado de imidazol[1,5-a]pirazina sustituido con R<sup>1</sup> en el disolvente de etanol a temperatura ambiente con hidrógeno y después hacerlo reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo en el disolvente de etanol para protegerlo con amino, obteniéndose derivado de imidazol[1,5-a]pirazina protegido con amino sustituido con R<sup>1</sup>; hacer reaccionar el derivado de imidazol[1,5-a]pirazina protegido con amino sustituido con R<sup>1</sup> resultante con succinimida halogenada en el disolvente de etanol a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto halogenado; bajo una atmósfera de monóxido de carbono, hacer reaccionar el compuesto halogenado resultante con octacarbonilo de dicobalto y cloroacetato en el disolvente de metanol en un baño de aceite, obteniéndose

- derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con éster; hidrolizar el derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con éster resultante en presencia de una base, obteniéndose el ácido carboxílico; hacer reaccionar el compuesto de ácido carboxílico resultante con haloalquilo en un baño de hielo seco-acetona, obteniéndose el producto sustituido con alquilo; por otro lado, esterificar el carboxilo del producto sustituido con alquilo, obteniéndose el producto intermedio que tiene fórmula (IB); además, hacer reaccionar el compuesto de ácido carboxílico resultante con N-metoximetilamina en presencia de un reactivo de condensación de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico en el disolvente de diclorometano; hacer reaccionar el compuesto de condensación resultante con reactivo de Grignard en el disolvente de tetrahidrofurano, obteniéndose derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con cetona; desproteger el protector de amino del derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con cetona en presencia de ácido, obteniéndose el producto intermedio que tiene fórmula (IB); hacer reaccionar el producto intermedio que tiene fórmula (IB) con ácido carboxílico en presencia de un reactivo de condensación de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico, obteniéndose el producto de condensación y desproteger todavía más el grupo protector de amino en presencia de un ácido, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (I).
- 15 Los compuestos purificados que tienen fórmula (I) se hacen reaccionar directamente con ácidos en el disolvente de metanol, diclorometano o acetato de etilo, obteniéndose las sales de adición de ácido.

### REALIZACIONES PREFERIDAS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, pero los ejemplos no se deben considerar como limitantes del alcance de la invención.

### 20 Ejemplos

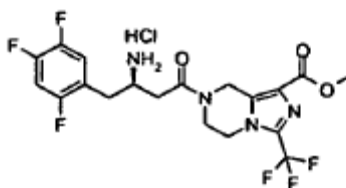
La estructura del compuesto se identificó por RMN de  $^1\text{H}$  y EM. Los desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ) se dan en ppm ( $10^{-6}$ ). La RMN de  $^1\text{H}$  se determina con una máquina AVANCE-400 de Bruker. Los disolventes eran metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y dimetil-sulfóxido deuterado ( $\text{DMSO}-d_6$ ) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los desplazamientos químicos se dan en ppm ( $10^{-6}$ ). La EM se determinó mediante un espectrómetro de masas FINNIGAN LCQAd (IEN) (fabricante: Therm, tipo: Finnigan LCQ advantage MAX). La  $\text{Cl}_{50}$  se determinó mediante un NovoStar ELIASA (BMG Co. alemán). El gel de sílice de capa fina fue Yantai Huanghai HSGF254 o placa de gel de sílice Qingdao GF254. La cromatografía en columna usó en general gel de sílice de malla 200-300 Yantai Huanghai como vehículo. Todos los ejemplos se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno sin ninguna explicación especial.

30 Atmósfera de nitrógeno se refiere a un matraz de reacción con un globo lleno de 1 l de nitrógeno.

Atmósfera de hidrógeno se refiere a un matraz de reacción con un globo lleno de 1 l de hidrógeno.

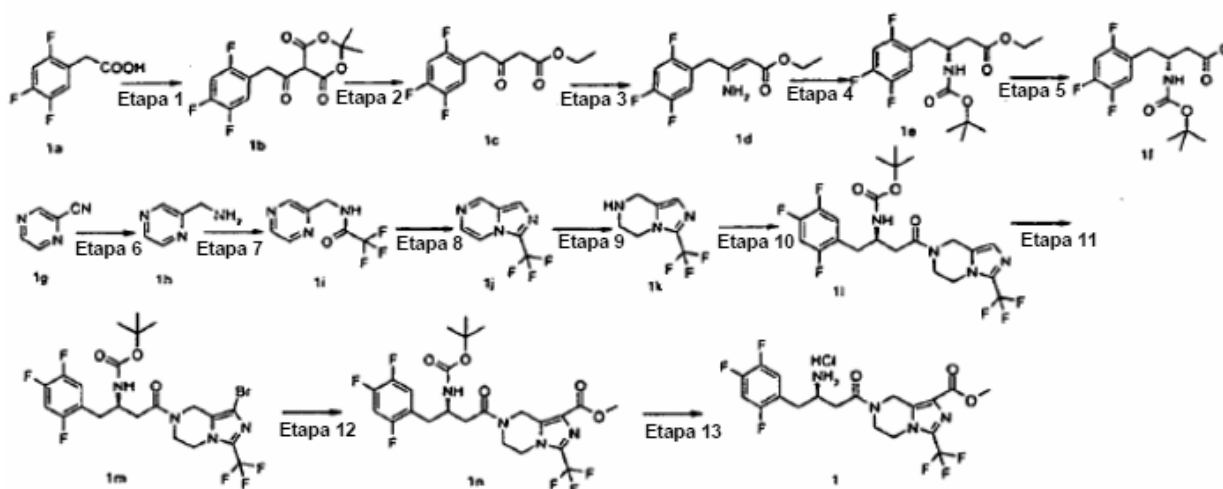
### Ejemplo 1

Clorhidrato de metiléster del ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico



35





## Etapa 1

Se disolvió 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona de 2,2-dimetil-5-[2-(2,4,5-trifluoro-fenil)acetil]-[1,3]dioxano-4,6-diona (5,69 g, 39,5 mmol) en 400 ml de diclorometano bajo agitación, seguido de la adición de ácido (2,4,5-trifluoro-fenil)acético **1a** (7,15 g, 37,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (7,35 g, 60,2 mmol) en un baño de agua con hielo. Después, se añadió una suspensión de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8,28 g, 43,2 mmol) en 250 ml de diclorometano gota a gota lentamente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 36 horas, se lavó la mezcla de reacción con la solución de bisulfato de potasio al 5% (250 ml x 7) y salmuera saturada (250 ml x 2), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título 2,2-dimetil-5-[2-(2,4,5-trifluoro-fenil)acetil]-[1,3]dioxano-4,6-diona **1b** (11,4 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 315,5 [M-1].

## Etapa 2

## Etiléster de ácido 3-oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butírico

Se disolvió 2,2-dimetil-5-[2-(2,4,5-trifluoro-fenil)acetil]-[1,3]dioxano-4,6-diona **1b** (15,72 g, 49,6 mmol) en 280 ml de etanol bajo agitación, a continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C en un baño de aceite durante la noche. Tras enfriar, se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título etiléster de ácido 3-oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butírico **1c** (12 g, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite amarillo. EM m/z (IEN): 259 [M-1].

## Etapa 3

## Etiléster de ácido 3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)but-2-enoico

Se disolvió etiléster de ácido 3-oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butírico **1c** (24,6 g, 94,5 mmol) en 240 ml de metanol, y se añadió acetato de amonio (36,4 g, 473 mmol) a la solución. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y, a continuación, se añadieron 100 ml de agua al residuo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (200 ml x 3), y se lavó la fase orgánica combinada con 200 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose un sólido de color amarillo claro. El sólido resultante se disolvió en 50 ml de acetato de etilo a 80 °C, y luego se añadieron 50 ml de *n*-hexano y cristal de siembra a la solución. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, y media hora más tarde, se añadieron 100 ml de *n*-hexano. Se almacenó la mezcla en el refrigerador durante la noche y luego se filtró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título etiléster de ácido 3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)but-2-enoico **1d** (19,5 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 260,1 [M+1].

## Etapa 4

Etiléster de ácido (*R*)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butírico

Se añadió etiléster de ácido 3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)but-2-enoico **1d** (4,1 g, 15,8 mmol) a un autoclave, seguido de la adición de 70 ml de metanol, dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,8 g, 17,4 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (32 mg, 0,0632 mmol) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfin)ferrocenil]-etil-*terc*-butilfosfina (68 mg, 0,126 mmol). Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 24 horas bajo atmósfera de 6,67 a 30 °C. Se filtró la mezcla, y se concentró el filtrado a presión reducida. A continuación, se añadieron 34 ml de metanol al residuo a 50 °C, seguido de la adición de 12 ml de agua hasta que todo se hubo disuelto. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se almacenó la mezcla en el frigorífico durante una noche y después se filtró. Se lavó el producto sólido

con la mezcla de disolventes de metanol/agua (v:v = 3:2) y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto etiléster de ácido (*R*)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butírico **1e** (4 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM m/z (IEN): 362,4 [M+1].

## Etapa 5

5 Ácido (*R*)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butírico

Se disolvieron etiléster de ácido (*R*)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butírico **1e** (10 g, 27,7 mmol) e hidróxido de sodio (3,32 g, 83,1 mmol) en la mezcla disolvente de 100 ml de metanol y 50 ml de agua bajo agitación. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 40-45 °C durante 1-1,5 horas y, a continuación, se evaporó parte de la solución a presión reducida. Se añadió un poco de agua al residuo y, a continuación, se ajustó a pH 2-3 con ácido clorhídrico 1 N en un baño de agua con hielo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (200 ml x 3), y se lavó la fase orgánica combinada con 200 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, y después se recrystalizó en acetato de etilo/*n*-hexano, obteniéndose el compuesto del título ácido (*R*)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butírico **1f** (9,2 g) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z (IEN): 332,3 [M-1]. Referencia: *Tetradron Asymmetry*, 2006, 17 (2), 205-209.

## Etapa 6

## C-pirazin-2-il-metilamina

Se disolvió pirazin-2-carbonitrilo **1g** (10,5 g, 100 mmol) en 150 ml de 1,4-dioxano con agitación, después se añadió níquel Raney (1,0 g) a un autoclave de 250 ml. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante 8 horas bajo atmósfera de 40 a 60 °C, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título C-pirazin-2-il-metilamina **1h** (10,7 g, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite marrón. EM m/z (IEN): 110 [M+1].

## Etapa 7

2,2,2-Trifluoro-*N*-pirazin-2-ilmetil-acetamida

Se añadió C-pirazin-2-il metilamina **1h** (10,9 g, 100 mmol) a un matraz de reacción, después se añadieron gota a gota 20 ml de anhídrido trifluoroacético lentamente durante una hora a 0 °C en un baño de agua con hielo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. A continuación, se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título 2,2,2-trifluoro-*N*-pirazin-2-ilmetil-acetamida **1i** (21,0 g) en forma de un aceite marrón. EM m/z (IEN): 206,1 [M+1].

## 30 Etapa 8

3-Trifluorometil-imidazo[1,5-*a*]pirazina

Se añadió 2,2,2-trifluoro-*N*-pirazin-2-ilmetil-acetamida **1i** (21,0 g, 100 mmol) a un matraz de reacción a temperatura ambiente, seguido de adición de 100 ml de oxicluro de fósforo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió pentóxido de fósforo (17,8 g, 125 mmol) a la solución. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 5 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se eliminó el oxicluro de fósforo, y se inactivó el sistema de reacción con agua desionizada. Se ajustó la mezcla a pH 5-6 con solución de hidróxido de sodio al 20 % en un baño de agua con hielo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (250 ml x 4), se secó y la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título 3-trifluorometil-imidazo[1,5-*a*]pirazina **1j** (12,0 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido amarillo. EM m/z (IEN): 188,0 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,15 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, 1H).

## Etapa 9

3-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazina

Se disolvió 3-trifluorometil-imidazo[1,5-*a*]pirazina **1j** (12,0 g, 64,2 mmol) en 150 ml de etanol anhidro bajo agitación y, a continuación, se añadió Pd/C al 10 % (500 mg) a la solución. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se filtró la solución de reacción a través de un lecho corto de gel de sílice grueso y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazina **1k** (12,2 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,84 (s, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 1,81 (s, 1H).

## Etapa 10

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-propil]-carbámico

- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazina **1k** (8,6 g, 45 mmol) y 9,4 ml de trietilamina en 300 ml de diclorometano bajo agitación. Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadieron 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazina **1f** (15,0 g, 45 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (17,1 g, 67,3 mmol) a la solución sucesivamente. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido
- 10 (*R*)-[3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-propil]-carbámico **1l** (20,0 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,032 (s, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 4,05 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

## Etapa 11

- 15 *tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-bromo-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

- Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-propil]-carbámico **1l** (20,0 g, 39,6 mmol) en 300 ml de etanol anhidro con agitación, y después se añadió 1-bromo-2,5-pirolidindiona (14,1 g, 79,2 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Tras agitar durante una hora, se añadieron carbonato de potasio (10,9 g, 79,2 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,6 g, 39,6 mmol) a la mezcla, y se agitó la mezcla durante una hora y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de gel de sílice grueso para eliminar el carbonato de potasio, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-bromo-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **1m** (20,0 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,063 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,13 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,36 (s, 9H)
- 20
- 25

## Etapa 12

- 30 Metiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

- Se añadieron octacarbonildicobalto (4,02 g, 11,76 mmol), cloroacetato de etilo (0,71 g, 5,88 mmol), carbonato de potasio (1,62 g, 11,76 mmol) y 50 ml de metanol al matraz de reacción. Tras agitar durante 5 minutos, se añadió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-bromo-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **1m** (2,3 g, 3,92 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 60 °C en un baño de aceite, y el color de la mezcla de reacción pasó de morado a púrpura. 2 horas más tarde, la espectrometría de masas de ionización por electronebulización (IEN) mostró la desaparición del material de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título metiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **1n** (1,1 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 565,0 [M+1]. Referencia: *Journal of Organometallic Chemistry*, 1985, 285 (1-3), 293-303.
- 35
- 40

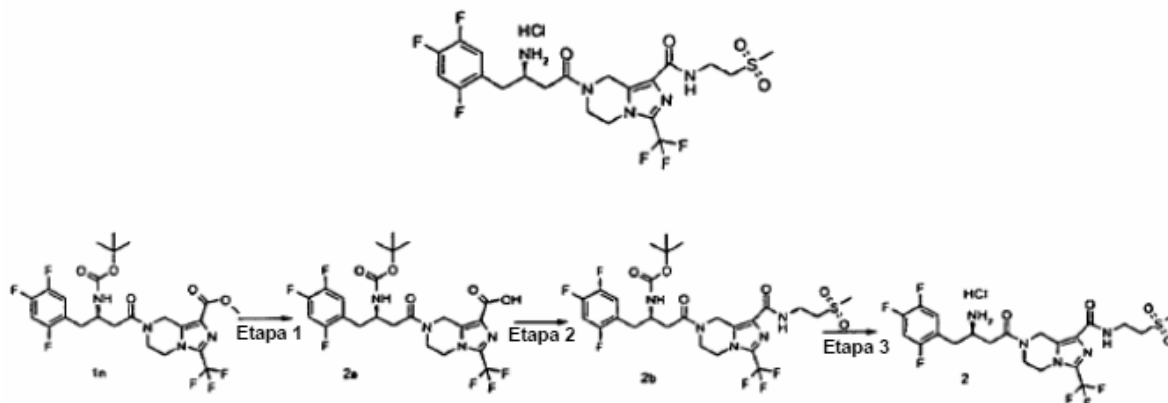
## Etapa 13

Clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

- 45 Se añadió metiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **1n** (0,12 g, 2,12 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 2,2 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **1** (0,12 g, rendimiento del 94,3 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM m/z (IEN): 465,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,101-7,08 (m, 1H), 6,906-6,864 (m, 1H), 5,343-4,995 (m, 2H), 4,221-4,093 (m, 5H), 3,954 (s, 3H), 2,978-2,937 (m, 2H), 2,71-2,643 (m, 2H), 2,061 (s, 2H).
- 50

## Ejemplo 2

Clorhidrato de (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

Ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadió metiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **1n** (2,0 g, 3,5 mmol) en 50 ml de metanol bajo agitación, y se añadió solución de hidróxido de sodio 4 N (30 ml) a la solución. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora hasta que la cromatografía de capa fina mostró la desaparición del material de partida, y se ajustó a pH 3 con solución de ácido clorhídrico 2 N. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml x 4), y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (1,9 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29-7,226 (m, 1H), 7,121-7,082 (m, 1H), 5,151-5,028 (m, 2H), 4,409-4,064 (m, 5H), 2,984-2,769 (m, 4H), 1,417-1,255 (m, 9H).

## Etapa 2

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(2-Metanosulfonil-etilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), 2-metanosulfonil-etilamina (65,5 mg, 0,41 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,104 g, 0,41 mmol) en 5 ml de diclorometano bajo agitación, y a continuación se añadió trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) a la solución. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(2-Metanosulfonil-etilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **2b** (60 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 678,2 [M+23]. Referencia: *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71 (3), 1220-1225.

## Etapa 3

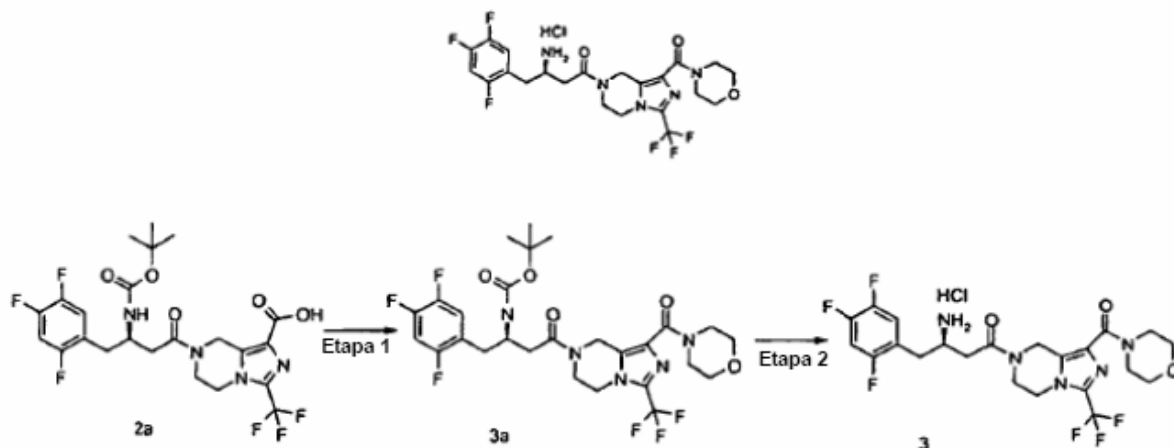
Clorhidrato de (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(2-metanosulfonil-etilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **2b** (0,06 g, 0,091 mmol) en un poco de acetato de etilo. A continuación, se añadió una solución de ácido clorhídrico 3,1 N en 4 ml de acetato de etilo a la solución. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que la cromatografía de capa fina mostró la desaparición del material de partida, y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (2-metanosulfonil-etil)-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2** (60 mg) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 556,3 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,44-7,35 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H),

5,15-5,02 (m, 2H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H), 4,05-3,94 (m, 4H), 3,89-3,62 (s, 4H), 3,12-3,07 (m, 2H), 3,03-2,82 (m, 2H).

### Ejemplo 3

5 Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



#### Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)propil]-carbámico

10 Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (60 mg, 0,109 mmol), morfolina (19 mg, 0,218 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (53,5 mg, 0,218 mmol) en 5 ml de diclorometano bajo agitación, y luego se añadió trietilamina (0,1 ml, 0,65 mmol) a la solución. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche hasta que la cromatografía de capa fina mostró la desaparición del material de partida, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)propil]-carbámico **3a** (60 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 620,0 [M+1].

#### Etapa 2

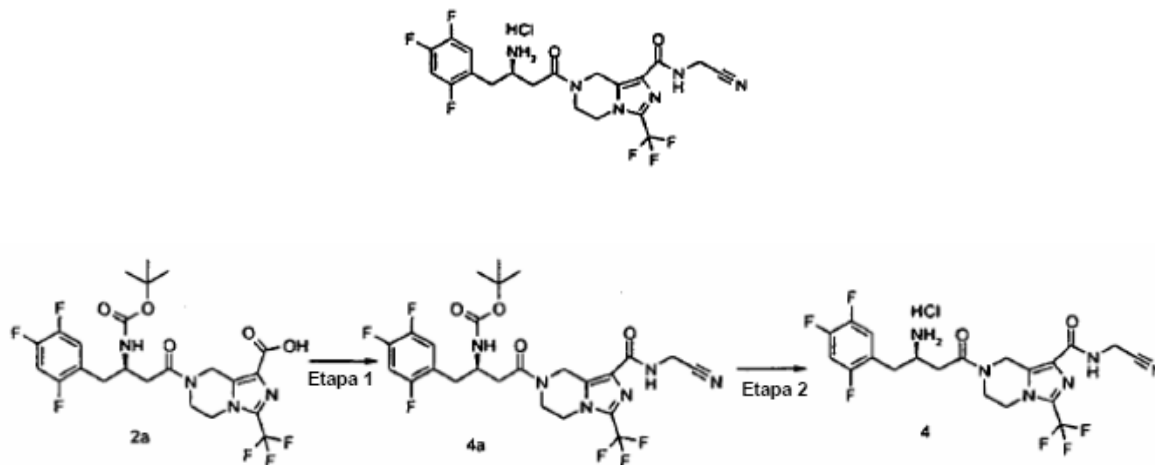
20 Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

25 Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)propil]-carbámico **3a** (0,07 g, 0,11 mmol) en un poco de acetato de etilo. Luego se añadió una solución de ácido clorhídrico 3,1 N en 6 ml de acetato de etilo a la solución. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(morfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **3** (70 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM m/z (IEN): 520,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,42-7,37 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 2H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 4H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 4H), 3,11-3,06 (m, 2H), 3,05-2,83 (m, 2H).

30

**Ejemplo 4**

Clorhidrato de cianometil-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



5

**Etapa 1**

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(cianometil-carbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), sulfato de aminoacetinitrilo (85 mg, 0,41 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,206 g, 0,81 mmol) y trietilamina (0,37 ml, 2,7 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(cianometil-carbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **4a** (150 mg, rendimiento del 94,4 %) en forma de un sólido blanco.

15

**Etapa 2**

Clorhidrato de cianometil-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

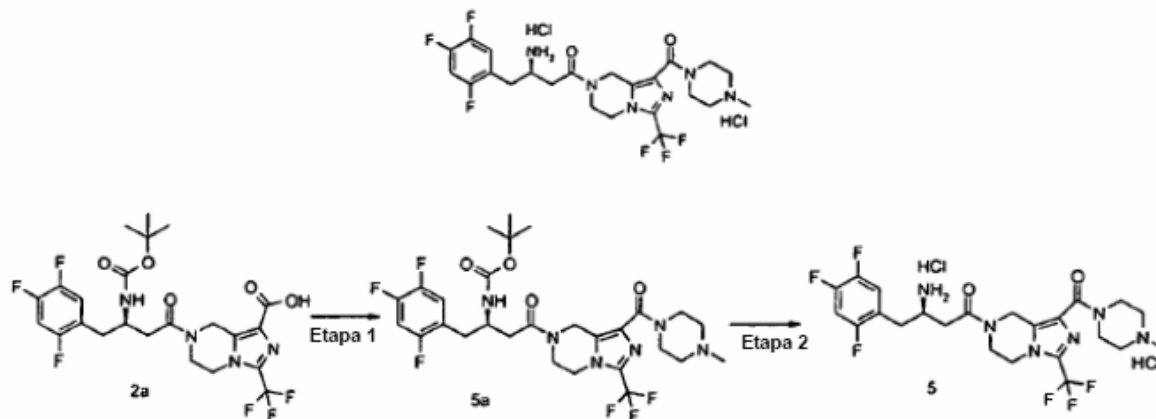
20

Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(cianometil-carbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **4a** (0,3 g, 0,25 mmol) en 10 ml de diclorometano, y a continuación, se añadieron a la solución 5 ml de ácido trifluoroacético. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que la cromatografía *in situ* mostró la desaparición del material de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de cianometil-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **4** (130 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM *m/z* (IEN): 489,2 [M+1].

25

## Ejemplo 5

Diclorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), 1-metilpiperazina (54 mg, 0,54 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) en 8 ml de diclorometano bajo agitación, y se añadió entonces a la solución trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **5a** (80 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 633,2 [M+1].

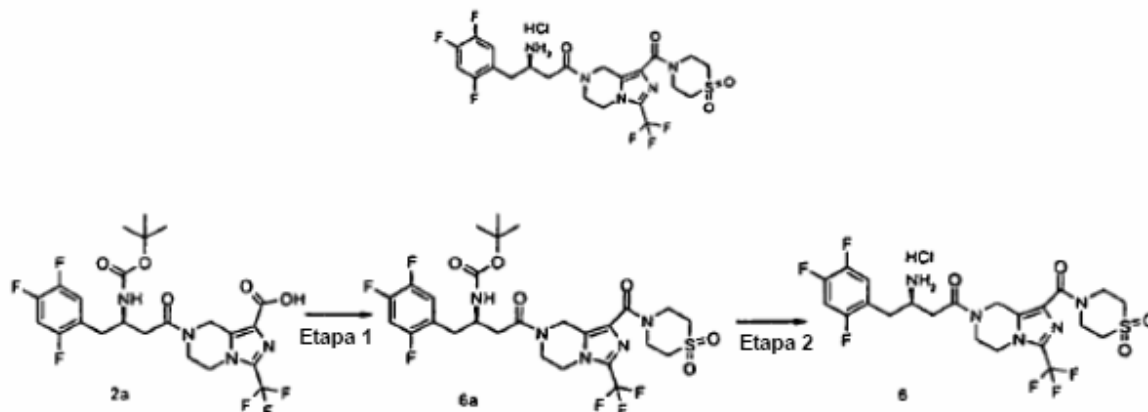
## Etapa 2

Diclorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **5a** (0,08 g, 0,126 mmol) en una solución de ácido clorhídrico 3,1 N en 6 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título diclorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **5** (90 mg) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 533,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,45-7,38 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 5,10-5,05 (m, 2H), 4,35-4,28 (m, 2H), 4,10-4,09 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 4H), 3,35-3,24 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 5H).

**Ejemplo 6**

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), clorhidrato de tiomorfolin-1,1-dióxido (73 mg, 0,54 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) en 8 ml de diclorometano con agitación, y luego se añadieron 4 ml de *N,N*-dimetilformamida a la solución. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **6a** (170 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 668,1 [M+1].

## Etapa 2

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

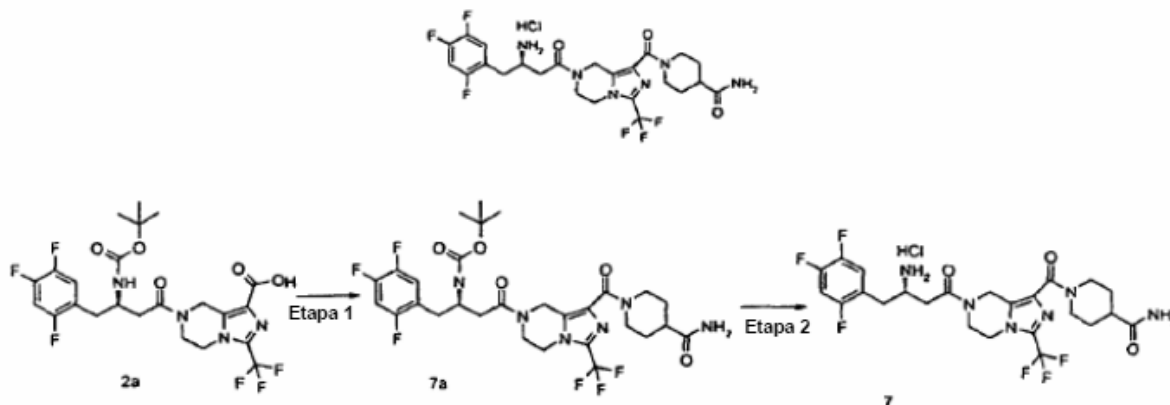
Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **6a** (0,15 g, 0,22 mmol) en una solución de ácido clorhídrico 3,1 N en 4 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **6** (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM m/z (IEN): 568,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,45-7,39 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 5,10-5,04 (m, 2H), 4,35-4,28 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 5H), 3,27-3,13 (m, 4H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,99-2,85 (m, 2H).

30



## Ejemplo 7

Clorhidrato de amida de ácido (*R*)-1-{7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}piperidina-4-carboxílico



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-7-[3-[1-(4-carbamoil-piperidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), amida de ácido piperidin-4-carboxílico (70 mg, 0,54 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) en 8 ml de diclorometano con agitación, y se añadieron entonces a la solución trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) y 4 ml de *N,N*-dimetilformamida sucesivamente. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-7-[3-[1-(4-carbamoil-piperidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **7a** (180 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 660,9 [M+1].

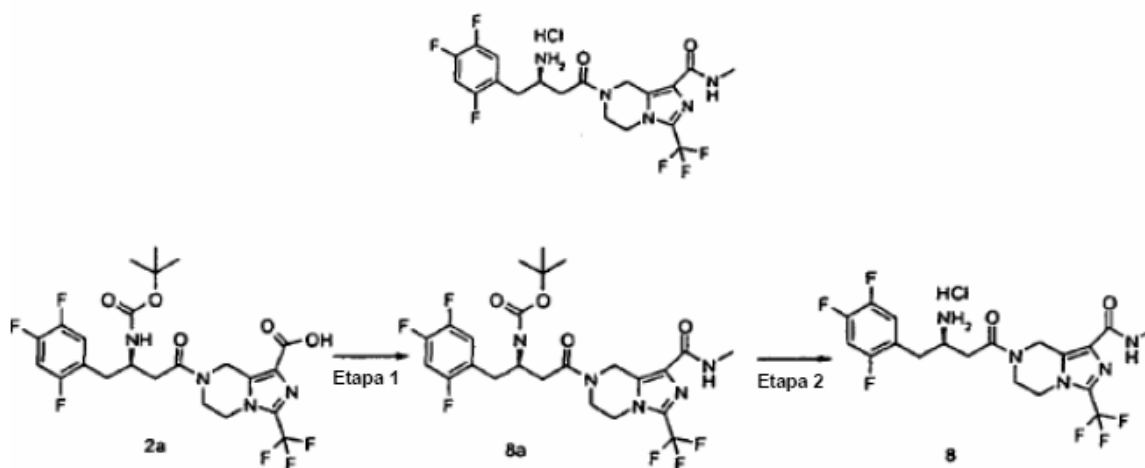
## Etapa 2

Clorhidrato de amida de ácido (*R*)-1-{7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}piperidina-4-carboxílico

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-7-[3-[1-(4-carbamoil-piperidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **7a** (0,18 g, 0,27 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. A continuación, se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 6 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de amida de ácido (*R*)-1-{7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}piperidina-4-carboxílico **7** (0,12 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 561,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,42-7,31 (m, 1H), 7,28 -7,16 (m, 1H), 5,17-4,97 (m, 2H), 4,43-4,24 (m, 2H), 4,20-4,03 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 3,03-2,72 (m, 4H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,77-1,60 (m, 2H).

## Ejemplo 8

Clorhidrato de metilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-metilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), clorhidrato de metilamina (36,5 mg, 0,54 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) en 8 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió a la solución trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-metilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **8a** (150 mg, rendimiento del 98,6 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 563,9 [M+1].

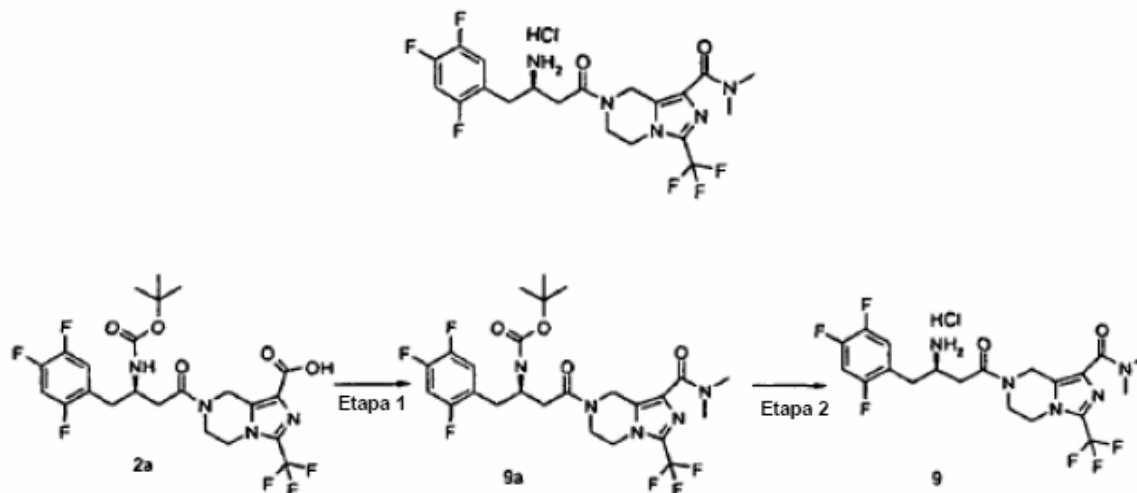
## Etapa 2

Clorhidrato de metilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-metilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **8a** (0,15 g, 0,27 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de metilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **8** (0,135 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 464,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,40-7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,13-5,04 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,99-2,76 (m, 5H).

**Ejemplo 9**

Clorhidrato de dimetilamida del ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-dimetilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)propil]carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), clorhidrato de dimetilamina (44 mg, 0,54 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) en 8 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió a la solución trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-dimetilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)propil]carbámico **9a** (120 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 578,1 [M+1].

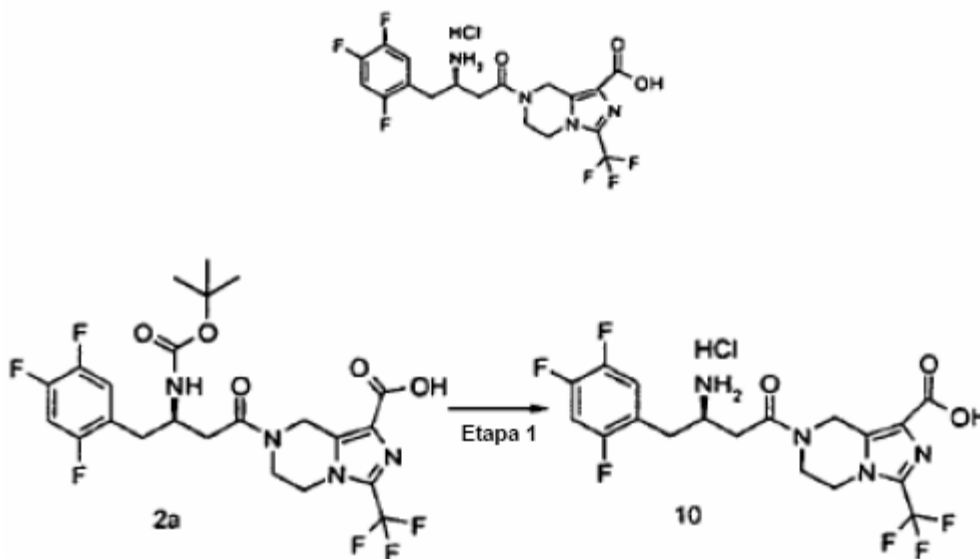
## Etapa 2

Clorhidrato de dimetilamida del ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-dimetilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)propil]carbámico **9a** (0,138 g, 0,245 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 4 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de dimetilamida del ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **9** (0,12 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 478,2 [M+1].

**Ejemplo 10**

Clorhidrato de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

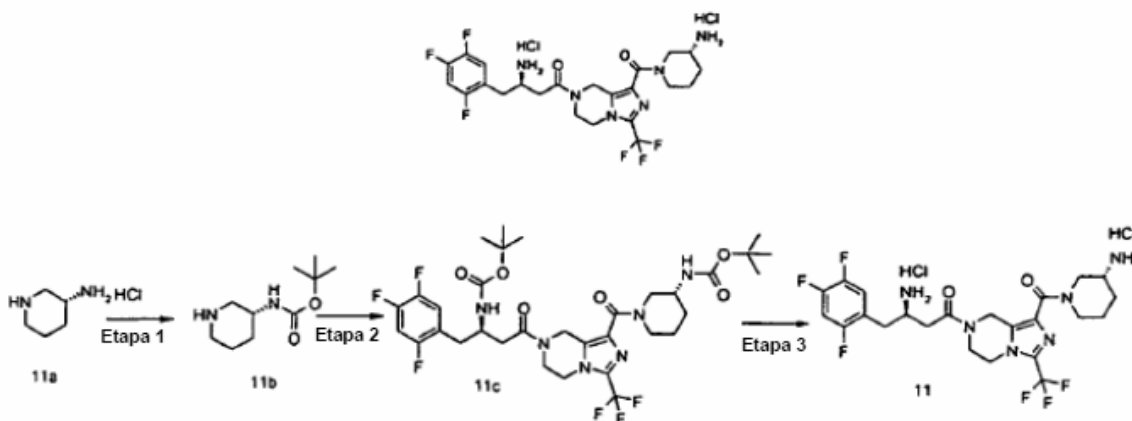
5 **Etapa 1**

Clorhidrato de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadió ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (218 mg, 0,4 mmol) al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico en 5 ml de etanol. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **10** (60 mg, rendimiento del 30,8 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 451,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,416-7,37 (m, 1H), 7,281-7,234 (m, 1H), 5,189-5,053 (m, 2H), 4,361-4,286 (m, 1H), 4,15-3,999 (m, 2H), 3,941-3,925 (m, 2H), 3,212-2,883 (m, 2H), 2,861-2,805 (m, 2H).

**Ejemplo 11**

Diclorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[-(3-amino-piperidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil) butan-1-ona



20

## Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido piperidin-3-il-carbámico

Se disolvieron clorhidrato de (*R*)-piperidin-3-il-amina **11a** (3 g, 22,1 mmol) y carbonato de potasio (6,1 g, 44,2 mmol) en 60 ml de metanol bajo agitación. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,8 g, 22,1 mmol) a la mezcla. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido piperidin-3-il-carbámico **11b** (1,3 g, rendimiento del 29 %) en forma de un aceite. EM m/z (IEN): 201,0 [M+1].

## 10 Etapa 2

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-(1-{7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}-piperidin-3-il)-carbámico

Se añadió ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,12 g, 0,218 mmol), *tert*-butiléster de ácido piperidin-3-il-carbámico **11b** (0,173 g, 0,545 mmol) y trietilamina (0,275 g, 2,18 mmol) en 12 ml de diclorometano bajo agitación, y entonces se añadió a la mezcla cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,138 g, 0,545 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-(1-{7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}-piperidin-3-il)-carbámico **11c** (0,1 g, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite. EM m/z (IEN): 733,1 [M+1].

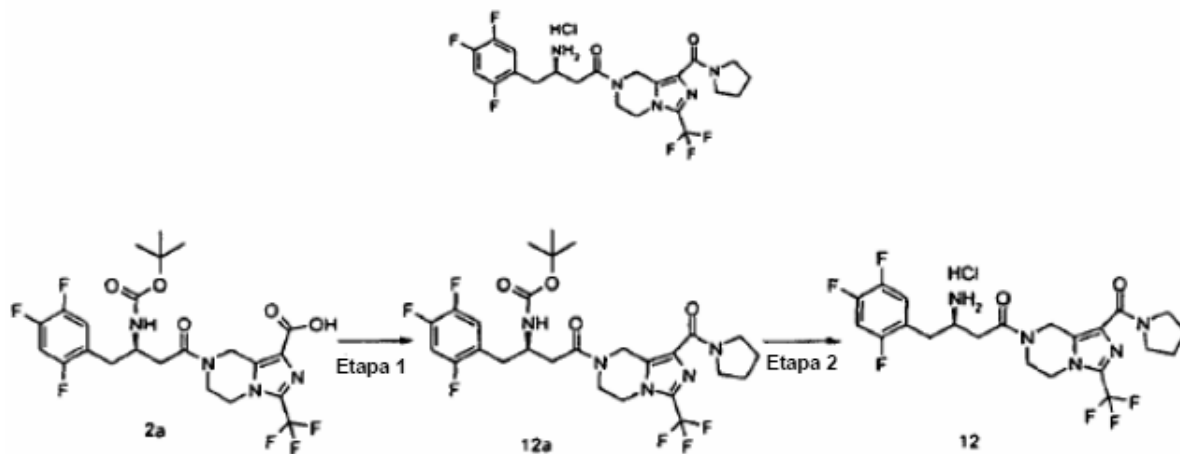
## Etapa 3

Diclorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(3-amino-piperidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

Se añadió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-(1-{7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}-piperidin-3-il)-carbámico **11c** (0,1 g, 0,163 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 10 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título diclorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(3-amino-piperidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **11** (0,09 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 533,3 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,415-7,396 (m, 1H), 7,26-7,2154 (m, 1H), 5,131-4,085 (m, 11H), 3,994-2,837 (m, 8H), 2,11-1,846 (m, 5H).

## Ejemplo 12

35 Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



## Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)propil]-carbámico

5 Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), pirrolidina (38,4 mg, 0,54 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) en 8 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió a la solución trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)propil]-carbámico **12a** (120 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido blanco.

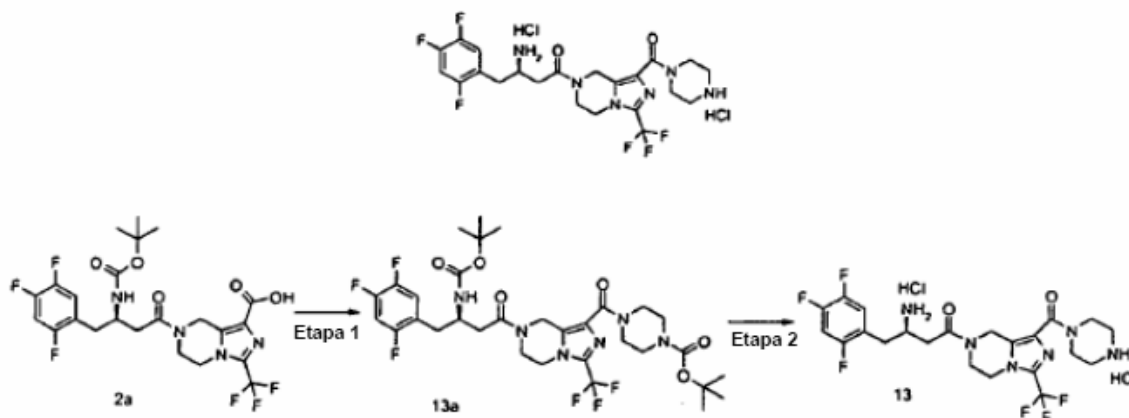
## Etapa 2

15 Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

20 Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)propil]-carbámico **12a** (0,12 g, 0,199 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 4 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **12** (0,10 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 504,2 [M+1].

## Ejemplo 13

25 Diclorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil) butan-1-ona



## Etapa 1

30 *tert*-Butiléster de ácido (*R*)-4-{7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}-piperazin-1-carboxílico

35 Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,6 mg, 0,54 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) en 6 ml de diclorometano bajo agitación. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-{7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}-piperazin-1-carboxílico **13a** (200 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 719,0 [M+1].

40

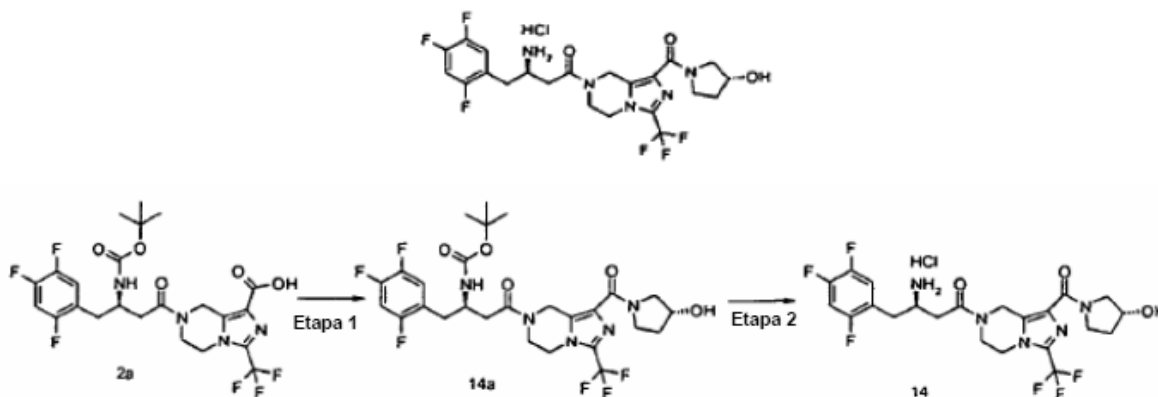
## Etapa 2

Diclorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil) butan-1-ona

5 Se añadió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-{7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil)-piperazin-1-carboxílico **13a** (0,12 g, 0,199 mmol) al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 5 ml de metanol. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título diclorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **13** (0,10 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 504,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,45-7,40 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,10-5,04 (m, 2H), 4,71-4,46 (m, 2H), 4,42-4,24 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 2H), 4,06-3,89 (m, 3H), 3,78-3,55 (m, 4H), 3,24-3,06 (m, 2H), 3,06-2,80 (m, 2H).

## Ejemplo 14

15 Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



## Etapa 1

20 *tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

25 Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), (*R*)-3-pirrolidinol (47 mg, 0,54 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) en 6 ml de diclorometano bajo agitación. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **14a** (90 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 620,0 [M+1].

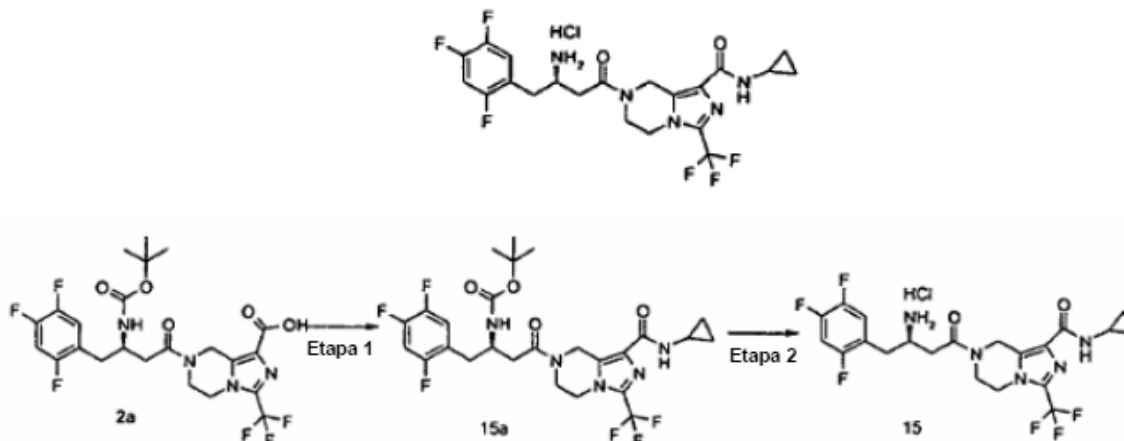
## Etapa 2

30 Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

35 Se añadió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **14a** (90 mg, 0,15 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 10 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **14** (60 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 520,3 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,417-7,372 (m, 1H), 7,275-7,234 (m, 1H), 5,527-4,87 (m, 2H), 4,87-4,346 (m, 1H), 4,346-4,117 (m, 2H), 4,117-3,352 (m, 8H), 3,349-2,98 (m, 2H), 2,98-2,088 (m, 2H), 2,088-2,029 (m, 2H).

**Ejemplo 15**

Clorhidrato de ciclopropilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

5 **Etapa 1**

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-ciclopropilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,2 g, 0,36 mmol), ciclopropilamina (0,05 g, 0,54 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,18 g, 0,72 mmol) en 20 ml de diclorometano bajo agitación, y se añadió trietilamina (0,36 g, 3,6 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-ciclopropilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **15a** (0,1 g, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite.

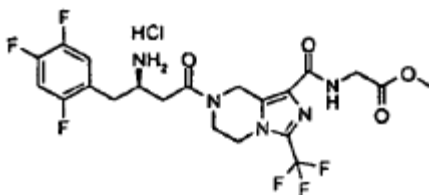
## Etapa 2

Clorhidrato de ciclopropilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

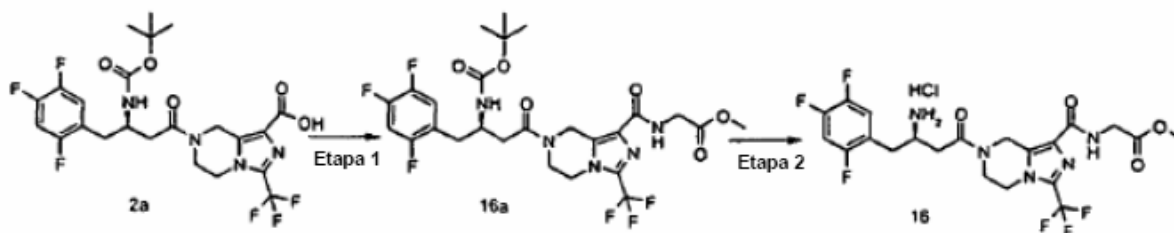
Se añadió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-ciclopropilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **15a** (0,1 g, 0,16 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 2,2 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de ciclopropilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **15** (82 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM *m/z* (IEN): 490,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,423-7,174 (m, 2H), 5,284-4,872 (m, 2H), 4,716-2,019 (m, 10H), 2,019 (s, 2H), 1,349-1,191 (m, 2H), 0,907-0,596 (m, 2H).

**Ejemplo 16**

Clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-[7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil]-amino)-acético







## Etapa 1

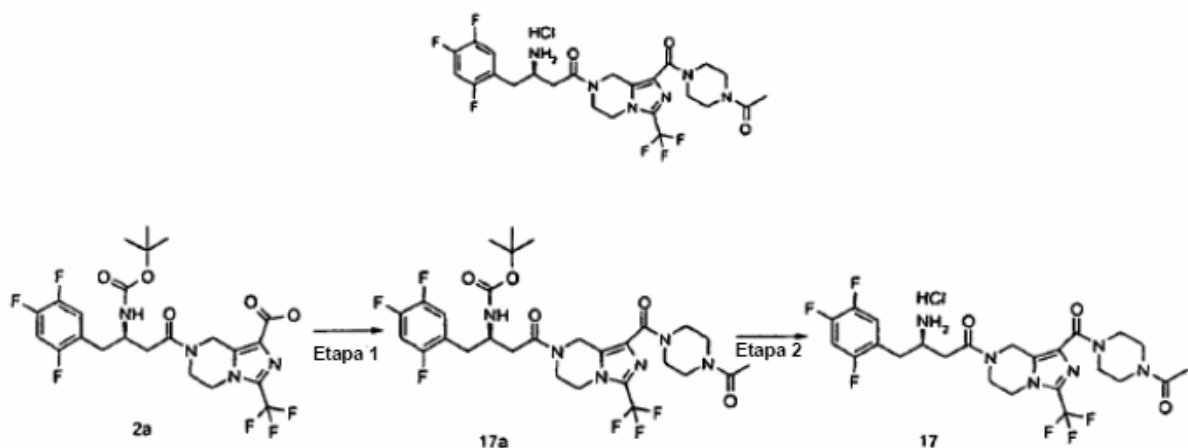
Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato demetilglicinato (512 mg, 0,408 mmol) en 8 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió a la solución trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol). Tras agitar durante 5 minutos, se añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título metiléster de ácido (*R*)-({7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil)-amino)-acético **16a** (90 mg, rendimiento del 53,6 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

## Etapa 2

Se añadieron metiléster de ácido (*R*)-({7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil)-amino)-acético **16a** (0,09 g, 0,145 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 4 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-({7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil)-amino)-acético **16** (80 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 522,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,47-7,30 (m, 1H), 7,30-7,14 (m, 1H), 5,23-5,00 (m, 2H), 4,39-4,20 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 3H), 4,17-4,07 (m, 3H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,84-3,24 (m, 3H), 3,20-2,76 (m, 4H).

## Ejemplo 17

Clorhidrato de (*R*)-1-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil) butan-1-ona



## Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-3-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), clorhidrato de 1-piperazin-1-il-etanona (90 mg,

0,54 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) en 8 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió a la solución trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **17a** (80 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 660,9 [M+1].

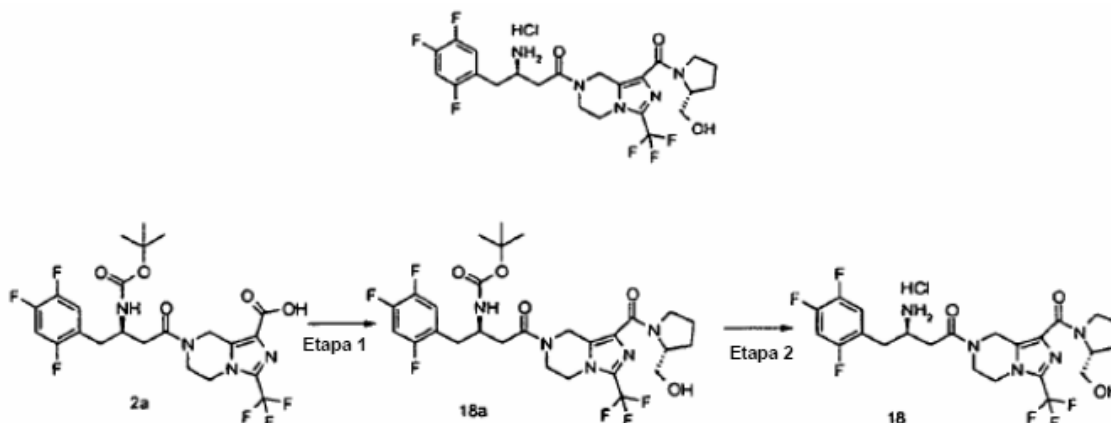
#### Etapa 2

10 Clorhidrato de (*R*)-1-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butan-1-ona

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **17a** (0,08 g, 0,12 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 2 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-1-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butan-1-ona **17** (70 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 561,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,50-7,36 (m, 1H), 7,33-7,15 (m, 1H), 5,23-4,97 (m, 2H), 4,60-4,06 (m, 5H), 4,06-3,88 (m, 2H), 3,88-3,48 (m, 6H), 3,24-2,71 (m, 4H), 2,26-2,12 (m, 3H).

#### Ejemplo 18

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



25 Etapa 1  
*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

30 Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol (54,6 mg, 0,54 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) en 8 ml de diclorometano bajo agitación. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **18a** (120 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite incoloro. EM m/z (IEN): 633,9 [M+1].

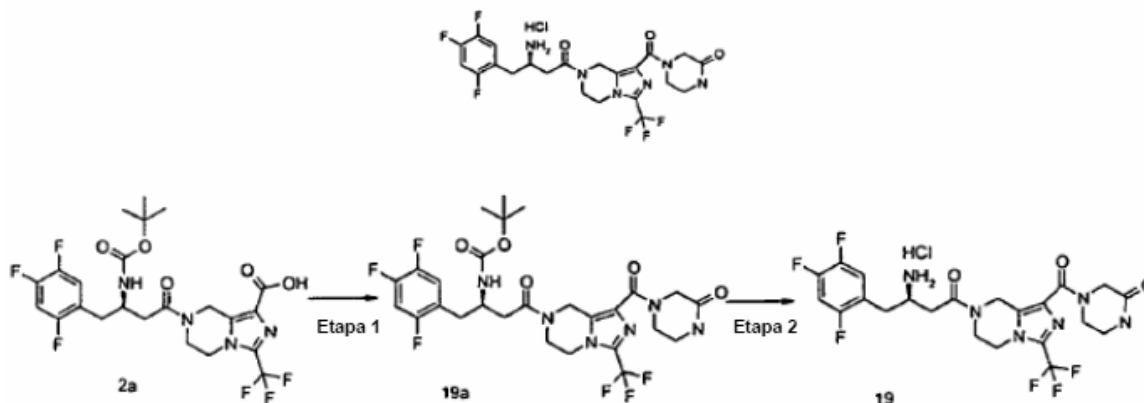
## Etapa 2

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **18a** (0,12 g, 0,19 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 4 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **18** (0,12 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 534,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,39-7,35 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 5,16-5,04 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,86-3,57 (m, 5H), 3,04 (m, 2H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H).

## Ejemplo 19

Clorhidrato de (*R*)-4-{7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}-piperazin-2-ona



## Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (150 mg, 0,27 mmol), piperazin-2-ona (60 mg, 0,6 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,138 g, 0,54 mmol), trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) y 8 ml de diclorometano al matraz de reacción, y a continuación se añadieron al matraz 10 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **19a** (140 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite incoloro. EM m/z (IEN): 632,7 [M+1].

## Etapa 2

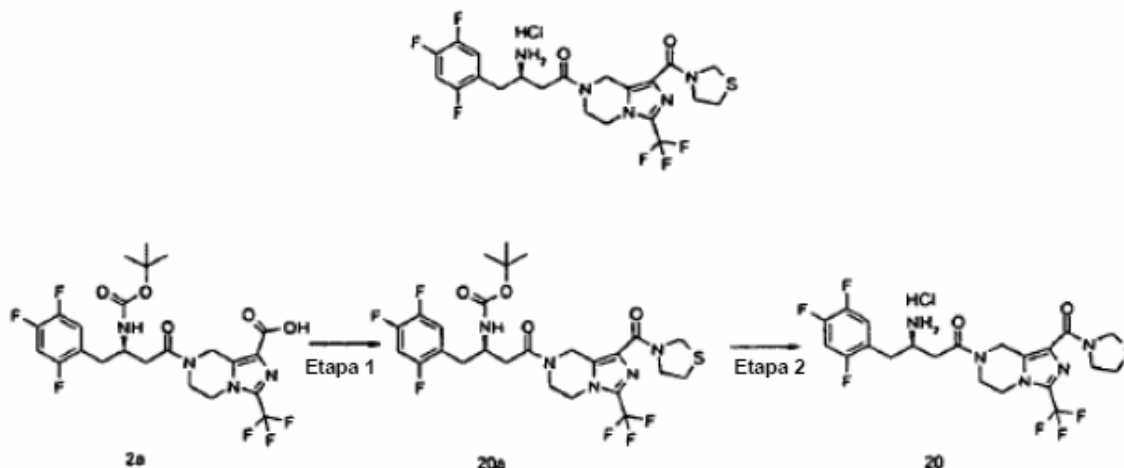
Clorhidrato de (*R*)-4-{7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}-piperazin-2-ona

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(3-oxo-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **19a** (0,14 g, 0,22 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 4 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-4-{7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carbonil}-piperazin-2-ona **19** (0,12 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 533,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,38 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 5,08-5,01 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,11 (m,

2H), 2,97-2,84 (m, 2H).

### Ejemplo 20

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(tiazolidin-3-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



5

#### Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(tiazolidin-3-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), tiazolidina (57 mg, 0,6 mmol), trietilamina (0,275 g, 2,72 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,138 g, 0,544 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(tiazolidin-3-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **20a** (0,15 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 644,1 [M + 23].

15

#### Etapa 2

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(tiazolidin-3-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil) butan-1-ona

20

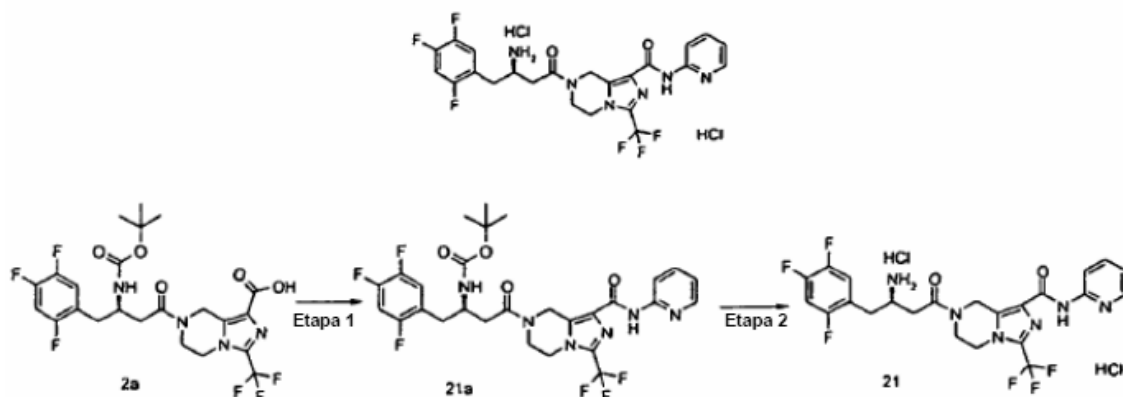
Se añadió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(tiazolidin-3-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **20a** (0,15 g, 0,24 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 2,2 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(tiazolidin-3-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil) butan-1-ona **20** (100 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM m/z (IEN): 522,1 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,447-7,358 (m, 1H), 7,3-7,204 (m, 1H), 5,217-5,05 (m, 2H), 4,752-4,461 (m, 2H), 4,37-4,284 (m, 2H), 4,284-4,086 (m, 2H), 4,086-3,952 (m, 2H), 3,719-3,607 (m, 1H), 3,211-2,827 (m, 4H), 2,827-2,784 (m, 2H).

25

30

## Ejemplo 21

Diclorhidrato de (piridin-2-il)amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(piridin-3-ilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,272 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación, y luego se añadieron 3-aminopiridina (38,4 mg, 0,41 mmol), trietilamina (0,275 g, 2,72 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,138 g, 0,544 mmol) a la solución. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(piridin-3-ilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **21a** (0,1 g, rendimiento del 58,8 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 627,1 [M+1].

## Etapa 2

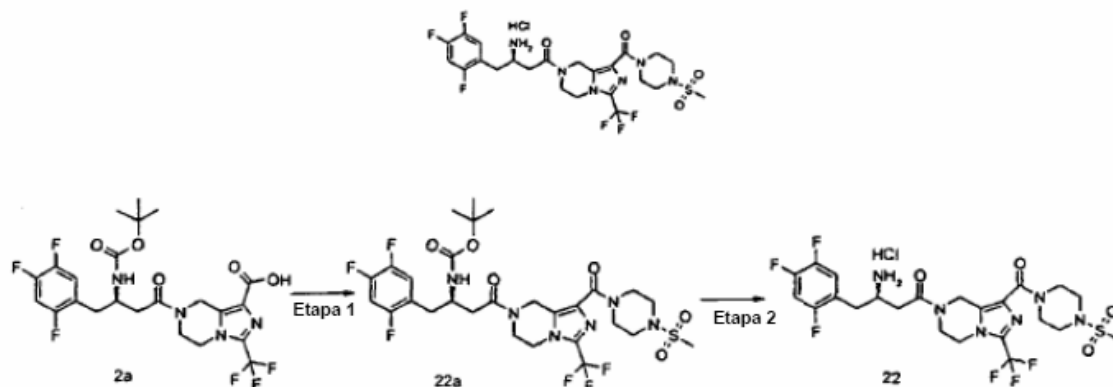
Diclorhidrato de (piridin-2-il)amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(piridin-3-ilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **21a** (0,1 g, 0,16 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 2,2 N en 10 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título diclorhidrato de (piridin-2-il)amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **21** (80 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 527,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,584 (s, 1H), 8,88-8,857 (m, 1H), 8,63-8,601 (m, 1H), 8,115-8,07 (m, 1H), 7,438-7,215 (m, 2H), 5,209-5,137 (m, 2H), 4,87-3,937 (m, 5H), 3,34-2,902 (m, 5H), 2,061 (m, 2H).

30

## Ejemplo 22

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), 1-metanosulfonyl-piperazina (0,109 g, 0,55 mmol) y trietilamina (0,38 ml, 2,7 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió a la solución cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,139 g, 0,55 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **22a** (0,2 g) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 696,9 [M+1].

## Etapa 2

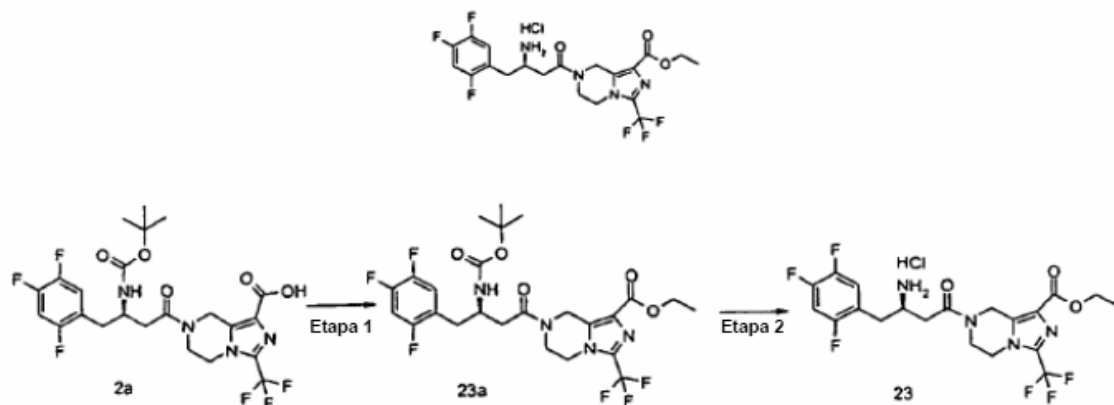
Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **22a** (0,19 g, 0,27 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 4 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **22** (170 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 597,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,46-7,34 (m, 1H), 7,33-7,20 (m, 1H), 5,18-5,07 (s, 1H), 5,06-4,97 (s, 1H), 4,56-4,28 (m, 4H), 04,17-4,07 (m, 1H), 4,03-3,78 (m, 4H), 3,73-3,17 (m, 3H), 3,16-2,75 (m, 8H).

30

**Ejemplo 23**

Clorhidrato de etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

Etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,16 g, 0,29 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadieron a la solución etanol (0,05 ml, 0,87 mmol), trietilamina (0,202 ml, 1,45 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,148 g, 0,58 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **23a** (0,1 g) en forma de un aceite incoloro. EM m/z (IEN): 579,0 [M+1].

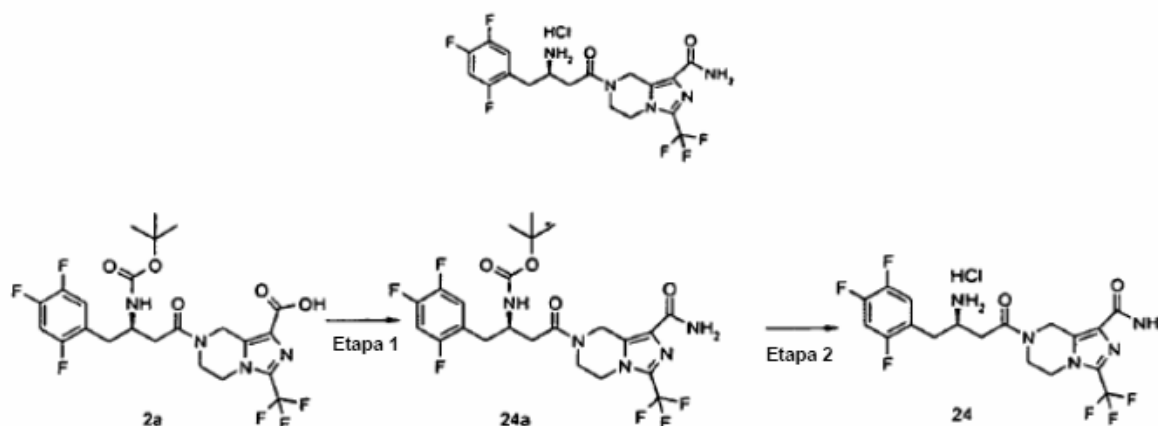
## Etapa 2

Clorhidrato de etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **23a** (0,09 g, 0,156 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 4 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **23** (80 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 479,1 [M+1]. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,50-7,45 (m, 1H), 7,40-7,18 (m, 1H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,5-4,22 (m, 4H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,23-2,78 (m, 4H), 1,40-1,48 (m, 3H).

**Ejemplo 24**

Clorhidrato de amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-carbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,206 g, 1,08 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano con agitación. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió carbonato de amonio (78 mg, 0,81 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-carbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **24a** (0,162 g) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 549,9 [M+1].

## Etapa 2

Clorhidrato de amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

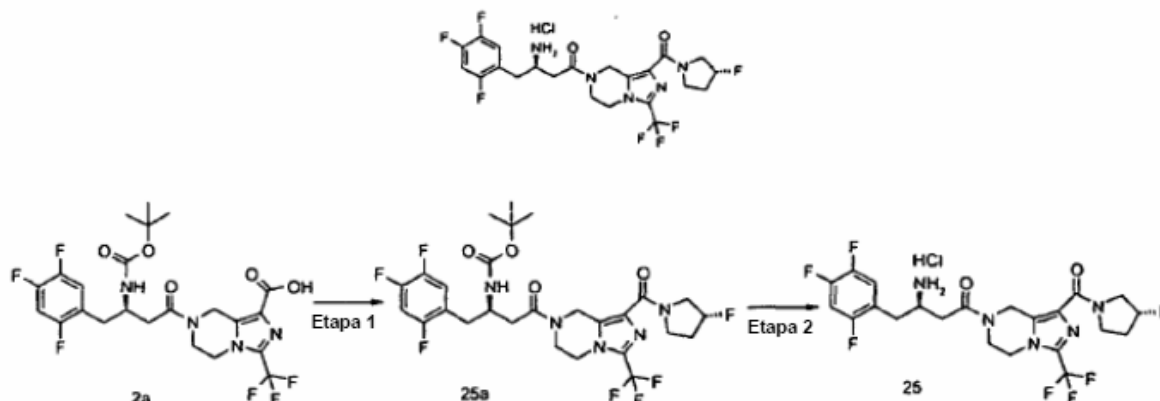
Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-carbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **24a** (0,16 g, 0,29 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **24** (150 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 450,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,40-7,36 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 5,14-5,05 (m, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H), 4,10-4,07 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H).

30



**Ejemplo 25**

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*R*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

5 **Etapa 1**

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*R*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,140 g, 0,54 mmol), trietilamina (0,4 ml, 2,6 mmol) y clorhidrato de (*R*)-fluoropirrolidina (68 mg, 0,54 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*R*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **25a** (0,162 g) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 622,0 [M+1].

**Etapa 2**

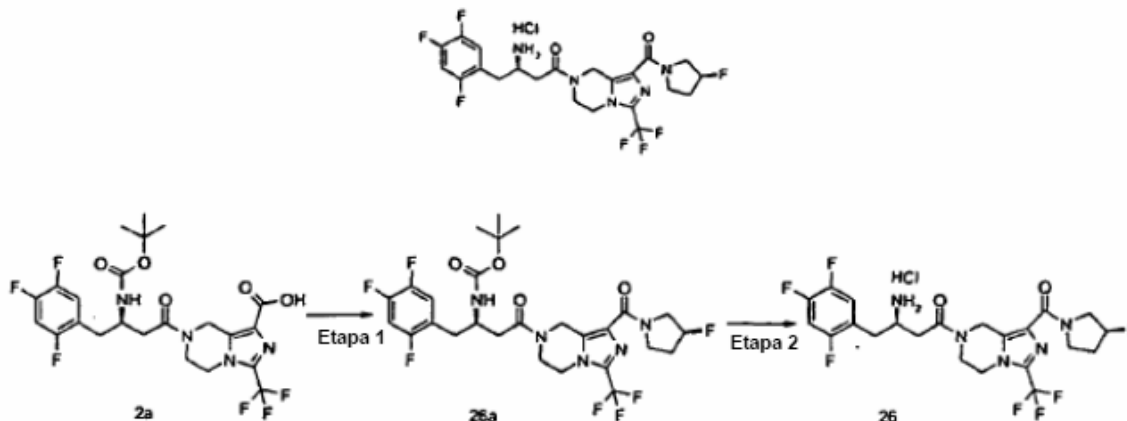
Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*R*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*R*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **25a** (0,15 g, 0,27 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*R*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **25** (140 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 522,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,42-7,37 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 5,47-5,29 (m, 1H), 5,18-5,10 (m, 2H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 2H), 4,16-3,89 (m, 5H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 3,07-2,77 (m, 2H), 2,39-2,03 (m, 2H).

30

## Ejemplo 26

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*S*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*S*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,140 g, 0,54 mmol), trietilamina (0,4 ml, 2,6 mmol) y clorhidrato de (*S*)-3-fluoropirrolidina (68 mg, 0,54 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*S*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **26a** (0,15 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 622,0 [M+1].

## Etapa 2

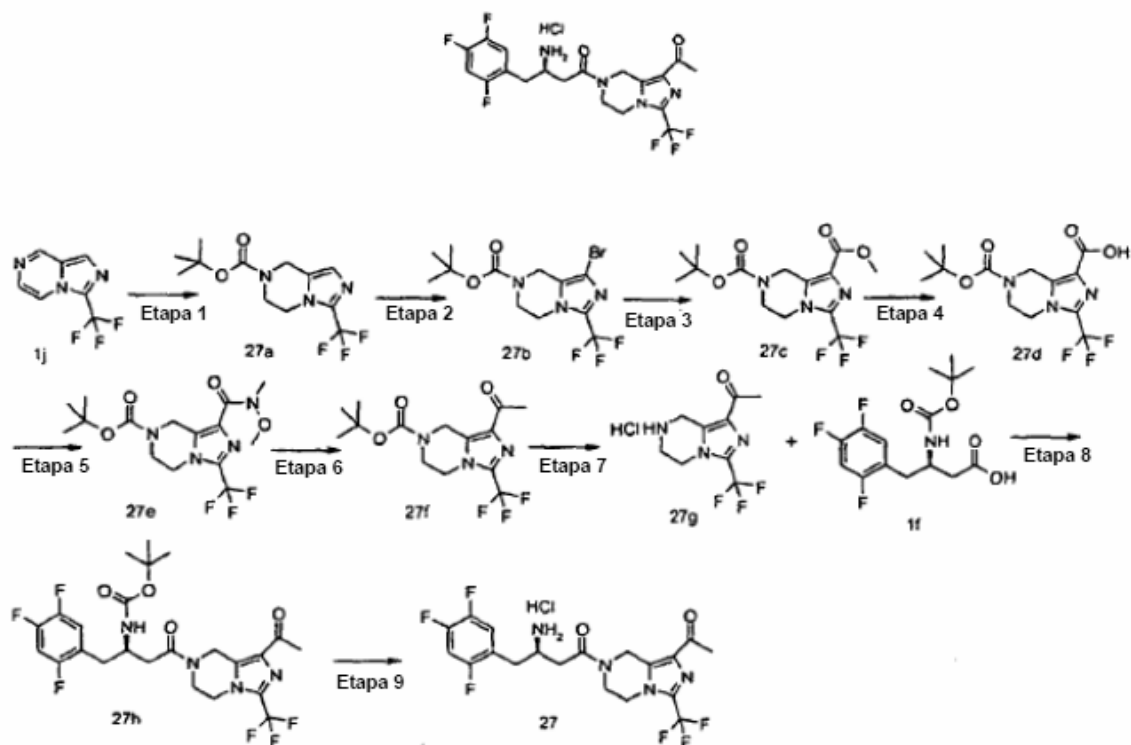
Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*S*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*S*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **26a** (0,15 g, 0,24 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*S*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **26** (140 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 522,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,42-7,37 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 5,47-5,29 (m, 1H), 5,18-5,10 (m, 2H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 2H), 4,16-3,89 (m, 5H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 3,07-2,77 (m, 2H), 2,39-2,03 (m, 2H).

30

## Ejemplo 27

Clorhidrato de (*R*)-1-(1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona clorhidrato



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico

Se disolvió 3-trifluorometil-imidazo[1,5-*a*]pirazina **1j** (3,5 g, 18,7 mmol) en 50 ml de etanol, y luego se añadió Pd/C al 10 % (0,5 g) a la solución bajo agitación. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que la reacción se hubo completado. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se lavó el residuo resultante con 100 ml de etanol. Luego se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,2 g, 28,1 mmol) en 100 ml de etanol gota a gota a la mezcla de reacción bajo agitación. Al término de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 minutos hasta que la reacción se hubo completado. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **27a** (3,7 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido blanco.

## Etapa 2

*tert*-Butiléster de ácido 1-bromo-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico

En un matraz seco de 100 ml, se disolvió el compuesto obtenido en la etapa anterior, *tert*-butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **27a** (300 mg, 1,04 mmol) en 50 ml de etanol bajo agitación, y después se añadió a la solución *N*-bromosuccinimida (369 mg, 2,08 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora hasta que la reacción se hubo completado. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido 1-bromo-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **27b** (220 mg, rendimiento del 57,8 %) en forma de un sólido blanco.

## Etapa 3

1-Metiléster de 7-*terc*-butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico

Se disolvieron octacarbonildicobalto (5,54 g, 16,2 mmol) y carbonato de potasio (11,2 g, 81,1 mmol) en 100 ml de metanol bajo agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a 60 °C y, a continuación, se añadieron a la solución 7-*terc*-butiléster de ácido 1-bromo-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **27b** (3 g, 8,11 mmol) y cloroacetato de metilo (5,25 g, 48,6 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante 6 horas bajo una atmósfera de monóxido de carbono y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de gel de sílice y se enjuagó con metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título 1-metiléster de 7-*terc*-butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico **27c** (1,92 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido blanco. (Referencia: *J. Organomet. Chem*, 1985, 293) EM m/z (IEN): 350,5 [M+1].

## Etapa 4

7-*terc*-Butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico

Se disolvió 1-metiléster de 7-*terc*-butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico **27c** (1,92 g, 5,5 mmol) en 50 ml de metanol bajo agitación y, a continuación, se añadieron a la solución 30 ml de hidróxido de sodio 4 N. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se ajustó la mezcla a pH 4-5 con ácido clorhídrico 2 N, y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título 7-*terc*-butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico **27d** (2 g) en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

## Etapa 5

*terc*-Butiléster de ácido 1-(metoxi-metil-carbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico

Se disolvieron 7-*terc*-butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico **27d** (1,84 g, 5,5 mmol) y *N*-metoxi-metilamina (0,805 g, 8,25 mmol) en 50 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadieron a la solución trietilamina (3 ml, 22 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (2,1 g, 8,25 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *terc*-butiléster de ácido 1-(metoxi-metil-carbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **27e** (2,1 g) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 379,1 [M+1].

## Etapa 6

*terc*-Butiléster de ácido 1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico

Se disolvió *terc*-butiléster de ácido 1-(metoxi-metil-carbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **27e** (0,3 g, 0,79 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano con agitación y, a continuación, se añadió bromuro de metilmagnesio (1,13 ml, 1,58 mmol) gota a gota a la solución a 0 °C. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 0 °C durante 1,5 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se añadieron 50 ml de cloruro de amonio saturado y 10 ml de salmuera saturada a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *terc*-butiléster de ácido 1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **27f** (0,24 g, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite amarillo. EM m/z (IEN): 334,0 [M+1].

## Etapa 7

1-(3-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-etanona

Se disolvió *terc*-butiléster de ácido 1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **27f** (0,24 g, 0,72 mmol) en un poco de acetato de etilo. A continuación, se añadió una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título 1-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-etanona **27g**, que se usó directamente en la siguiente etapa.

## Etapa 8

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

5 Se disolvieron 1-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il)-etana **27 g** (192 mg, 0,72 mmol) y ácido (*R*)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butírico (0,24 g, 0,72 mmol) en 20 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió trietilamina a la solución (0,4 ml, 2,88 mmol). Tras agitar para mezclar bien, se añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,275 g, 1,08 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **27h** (0,3 g) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 449,2 [M+1].

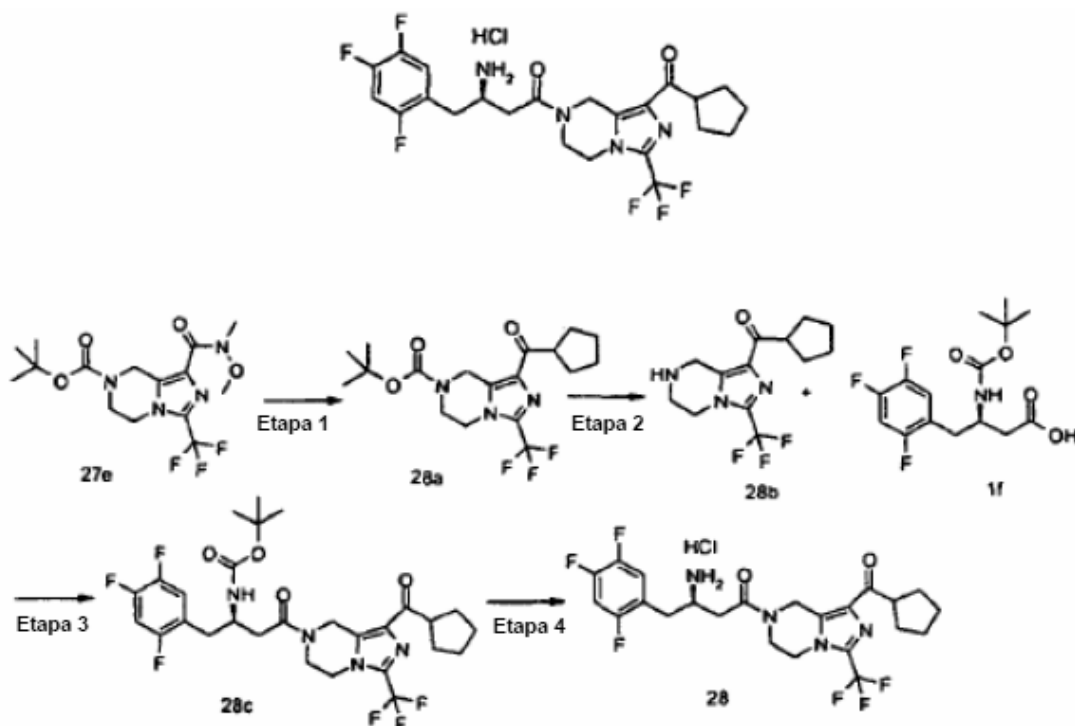
## Etapa 9

15 Clorhidrato de (*R*)-1-(1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **27h** (0,3 g, 0,55 mmol) en 2 ml de acetato de etilo bajo agitación. Después se añadió a la solución anterior una solución de ácido clorhídrico 2,4 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-1-(1-acetil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **27** (0,15 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 548,9 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,87-3,92 (m, 5H), 3,1-2,78 (m, 4H), 2,57 (d, 2H), 2,04 (d, 1H).

## Ejemplo 28

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-(1-ciclopentanocarbonil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)butan-1-ona



30

## Etapa 1

*terc*-Butiléster de ácido 1-ciclopentanocarbonil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico

- 5 Se disolvió *terc*-butiléster de ácido 1-(metoxi-metil-carbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **27e** (0,3 g, 0,79 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano con agitación, y después se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (0,79 ml, 1,58 mmol) gota a gota a la solución a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se añadieron 50 ml de cloruro de amonio saturado y 10 ml de salmuera saturada. Se extrajo la mezcla bruta con acetato de etilo (100 ml x 3), y después se secó la fase orgánica combinada con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *terc*-butiléster de ácido 1-ciclopentanocarbonil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **28a** (0,1 g, rendimiento del 30 %) en forma de un aceite amarillo. EM m/z (IEN): 388,1 [M+1].

## Etapa 2

Ciclopentil-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*] pirazin-1-il)-metanona

- 15 Se disolvió *terc*-butiléster de ácido 1-ciclopentanocarbonil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-carboxílico **28a** (0,1 g, 0,258 mmol) en un poco de acetato de etilo bajo agitación. A continuación, se añadió una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 5 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título ciclopentil-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*] pirazin-1-il)-metanona **28b**, que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z (IEN): 288,2 [M+1].

## Etapa 3

*terc*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-ciclopentanocarbonil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

- 25 Se disolvieron ciclopentil-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*] pirazin-1-il)-metanona **28b** (83 mg, 0,258 mmol) y ácido (*R*)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butírico **1f** (0,129 g, 0,388 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió trietilamina (0,143 ml, 1,03 mmol) a la solución. Tras agitar para mezclar bien, se añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,099 g, 0,388 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *terc*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-ciclopentanocarbonil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **28c** (0,11 g, rendimiento del 72 %) en forma de un aceite naranja. EM m/z (IEN): 602,9 [M+1].

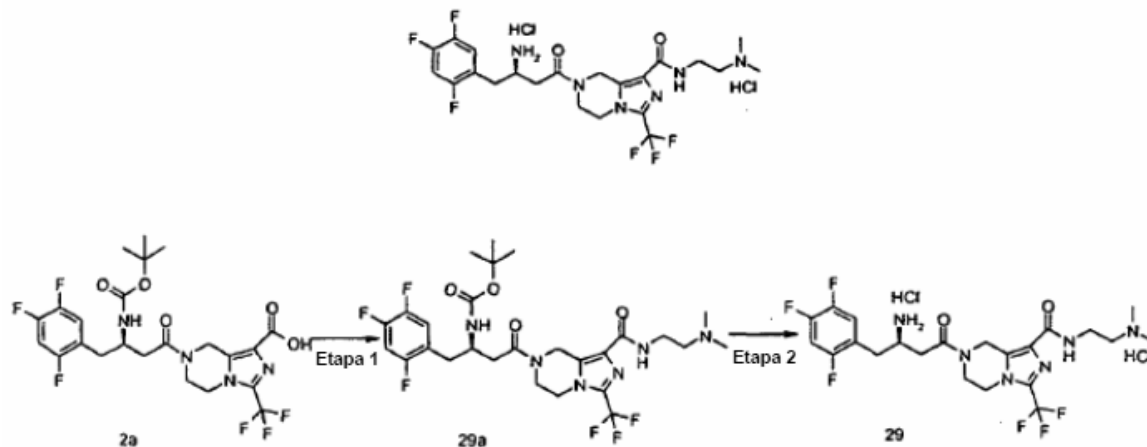
## Etapa 4

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-(1-ciclopentanocarbonil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

- 40 Se disolvió *terc*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-ciclopentanocarbonil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **28c** (0,11 g, 0,183 mmol) en 2 ml de acetato de etilo bajo agitación. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 2,4 N en 5 ml de acetato de etilo a la solución anterior. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-(1-ciclopentanocarbonil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **28** (80 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido amarillo. EM m/z (IEN): 503,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,41 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,37-3,91 (m, 6H), 3,14-2,82 (m, 4H), 2,03-1,72 (m, 8H).

## Ejemplo 29

Diclorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,14 g, 0,54 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió a la solución *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (48 mg, 0,54 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **29a** (0,1 g) en forma de un sólido blanco.

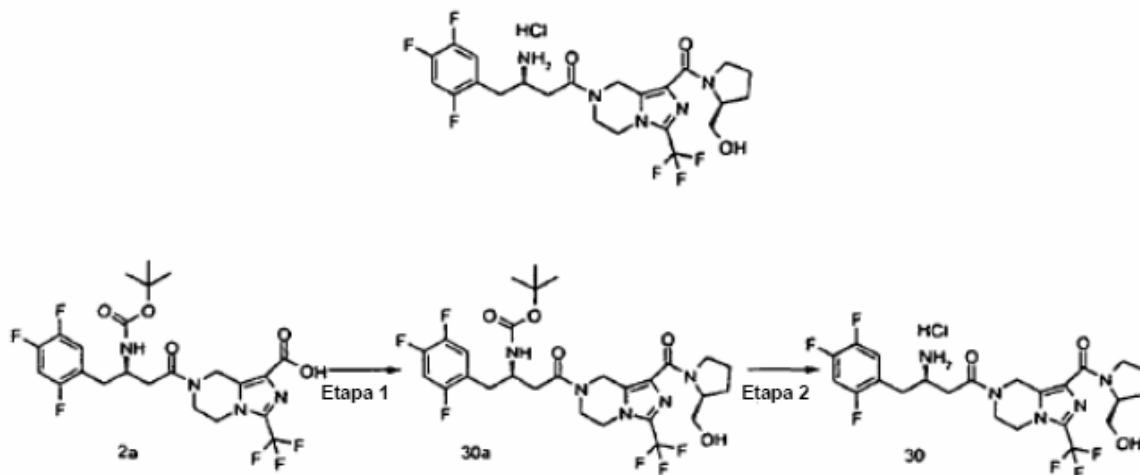
## Etapa 2

Diclorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **29a** (0,10 g, 0,16 mmol) en 2 ml de acetato de etilo bajo agitación. Después se añadió a la solución anterior solución de ácido clorhídrico 2,4 N en 6 ml de acetato de etilo. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadieron 5 ml de acetato de etilo al residuo y se filtró. Se lavó el sólido blanco resultante con acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del título diclorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **29** (80 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,46-7,39 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,18-5,09 (m, 2H), 4,37-4,27 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,13-3,12 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 2,98-2,88 (m, 1H).

**Ejemplo 30**

Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol (54,62 mg, 0,54 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió a la solución cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,14 g, 0,54 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **30a** (0,2 g) en forma de un sólido blanco.

## Etapa 2

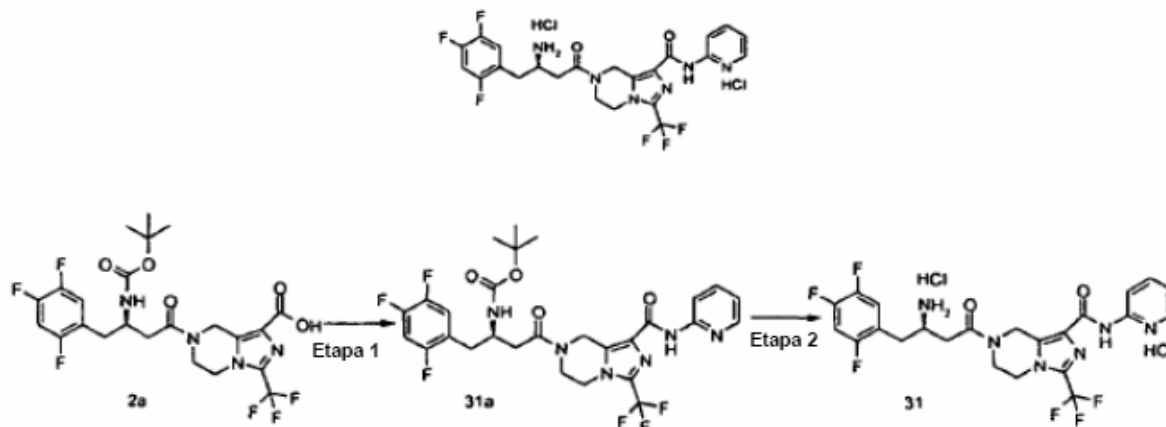
Clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-[1-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **30a** (0,16 g, 0,25 mmol) y 2 ml de diclorometano al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 5 ml de metanol. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[1-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona **30** (120 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,34-7,30 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 5,10-4,92 (m, 2H), 4,27-4,25 (m, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,72-3,48 (m, 3H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,93-2,73 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 4H).



**Ejemplo 31**

Diclorhidrato de (piridin-2-il)amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

**5 Etapa 1**

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(piridin-2-ilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil) propil]-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), 2-aminopiridina (51 g, 0,54 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación. Tras agitar durante 20 minutos, se añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,14 g, 0,54 mmol) a la solución. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(piridin-2-ilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **31a** (0,1 g, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 627,1 [M+1].

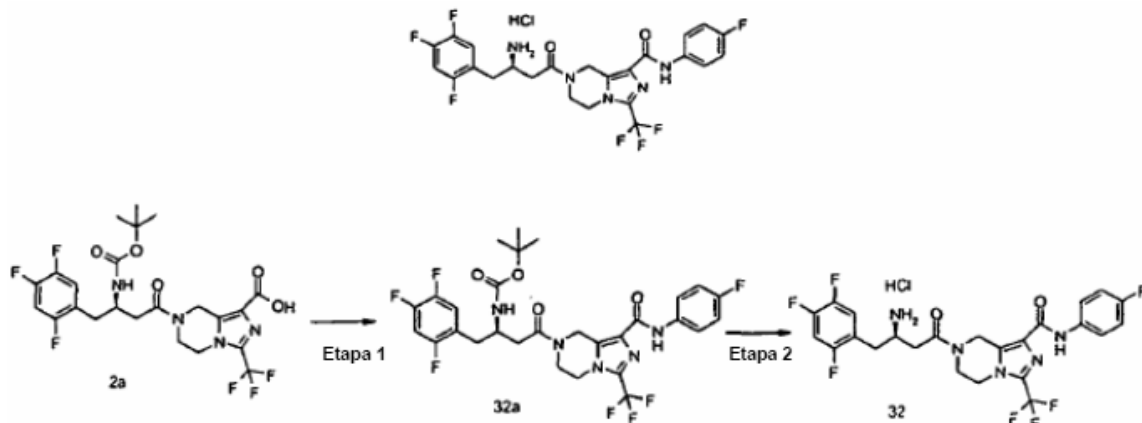
**Etapa 2**

Diclorhidrato de (piridin-2-il)amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-oxo-3-[1-(piridin-2-ilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il]-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **31a** (0,10 g, 0,16 mmol) y 2 ml de diclorometano al matraz de reacción. Se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 5 ml de metanol. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título diclorhidrato de (piridin-2-il)amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **31** (80 mg, rendimiento del 95,2 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 527,1 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,48 (m, 2H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 5,24-5,17 (m, 2H), 4,43-4,34 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,21-3,03 (m, 2H), 2,96-2,72 (m, 2H).

**Ejemplo 32**

Clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-4-(1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,15 g, 0,27 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,14 g, 0,54 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,62 mmol) en 10 ml de diclorometano con agitación, y después se añadió 4-fluoroanilina (0,06 g, 0,54 mmol) de una sola vez a la solución. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-(1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico **32a** (0,12 g, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 643,9 [M+1].

## Etapa 2

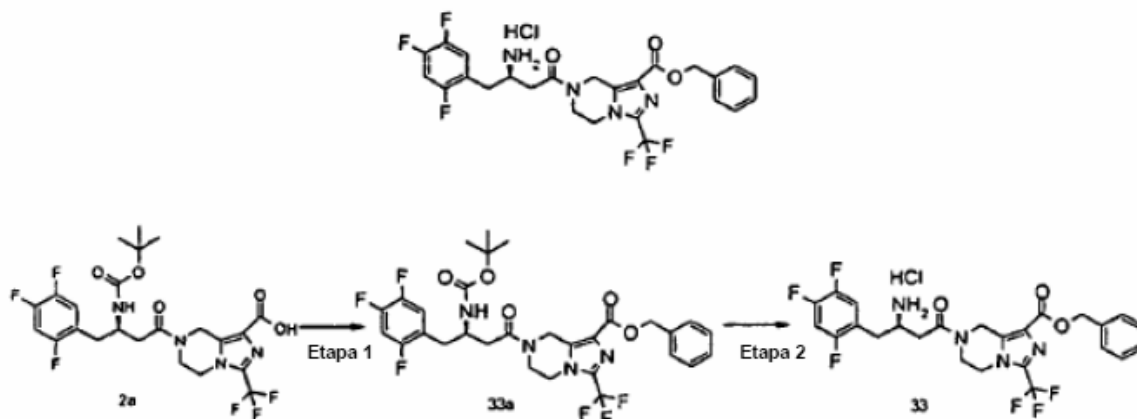
Clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-(1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico **32a** (0,12 g, 0,186 mmol) y 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 8 ml de acetato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-amida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **32** (110 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 544,1 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 10,124 (d, 1H), 8,190 (s, 2H), 7,849 (s, 1H), 7,552 (m, 1H), 7,157 (d, 2H), 5,023 (m, 2H), 4,231 (m, 2H), 3,897 (m, 3H), 3,014 (m, 4H), 2,0 (m, 2H).

30

**Ejemplo 33**

Clorhidrato de benciléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

**5 Etapa 1**

Benciléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamin-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se disolvieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,24 g, 0,44 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,072 g, 0,53 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,102 g, 0,53 mmol) en 10 ml de diclorometano bajo agitación, y después se añadió a la solución alcohol bencílico (0,1 ml, 0,88 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título benciléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamin-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **33a** (0,056 g, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 640,9 [M+1].

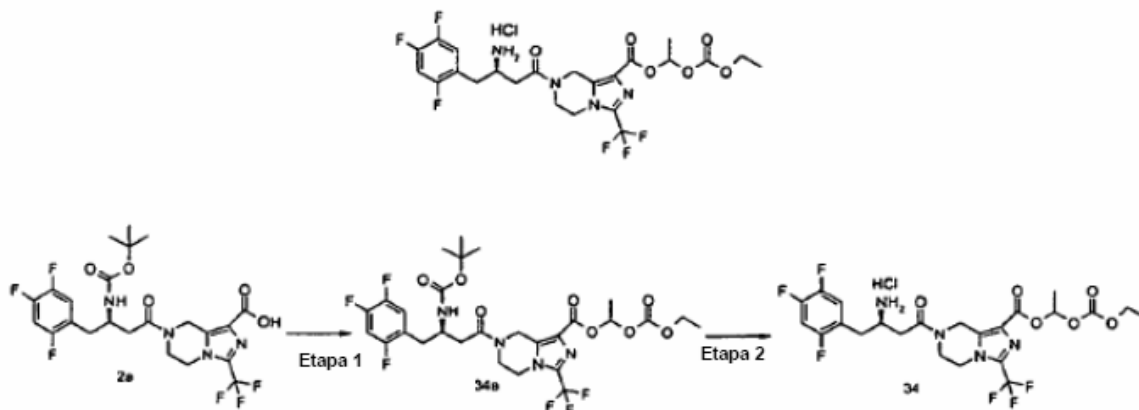
**Etapa 2**

Clorhidrato de benciléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron benciléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamin-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **33a** (0,056 g, 0,087 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 2,7 N en 2 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de benciléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **33** (0,043 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 541,2 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,526-7,498 (m, 2H), 7,498-7,364 (m, 5H), 5,415 (s, 2H), 5,121-5,003 (m, 2H), 4,498-3,820 (m, 5H), 3,341-2,903 (m, 4H).

**Ejemplo 34**

Clorhidrato de (1-etoxicarboniloxi)-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

(1-Etoxicarboniloxi)-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,275 g, 0,5 mmol) y 4 ml de *N,N*-dimetilformamida al tubo de reacción, y luego se añadieron carbonato de 1-cloroetil-etilo (0,092 g, 0,6 mmol), yoduro de potasio (0,0415 g, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (0,083 g, 0,6 mmol) sucesivamente bajo agitación. A continuación, se cerró herméticamente el tubo de reacción. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 65 °C en un baño de aceite durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 40 ml de agua al tubo de reacción. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (25 ml x 3), y se lavó la fase orgánica combinada con agua (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (1-etoxicarboniloxi)-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **34a** (0,26 g, rendimiento del 78,1 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 666,9 [M+1], 689,1 [M+23]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,08 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,27-3,94 (m, 6H), 3,0 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,71 (d, 3H), 1,61 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

## Etapa 2

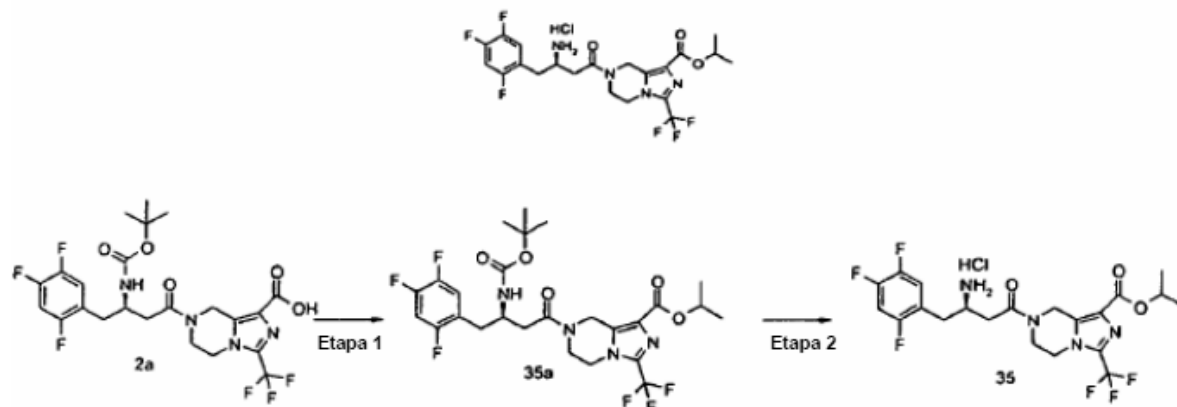
Clorhidrato de (1-etoxicarboniloxi)-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron (1-etoxicarboniloxi)-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **34a** (0,26 g, 0,39 mmol) y 5 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 6,5 N en 3 ml de acetato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (1-etoxicarboniloxi)-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **34** (0,2 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 567,0 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,32 (t, 1H), 4,24 (m, 3H), 4,03 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,88 (d, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,65 (t, 3H).

35

**Ejemplo 35**

Clorhidrato de isopropiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

**5 Etapa 1**

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadió ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,3 g, 0,54 mmol) a un matraz de reacción de 50 ml, seguido de la adición de 10 ml de diclorometano, 2 ml de isopropanol y 0,3 ml de trietilamina. Tras agitar durante 1 minuto, se añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,277 g, 1,09 mmol) a la solución. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se añadieron 10 ml de isopropanol e isopropoxisodio (0,177 g, 2,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se añadieron 10 ml de cloruro de amonio saturado a la mezcla de reacción, y se formaron precipitados blancos. Se filtraron los precipitados a través de un lecho corto de gel de sílice y se añadieron 50 ml de agua al filtrado. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (25 ml x 5), y se lavó la fase orgánica combinada con 30 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **35a** (0,185 g, rendimiento del 57,8 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 593,0 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,146-7,082 (m, 1H), 6,929-6,883 (m, 1H), 5,405-5,010 (m, 3H), 4,219-3,937 (m, 5H), 3,022-2,307 (m, 4H), 1,484-1,242 (m, 15H).

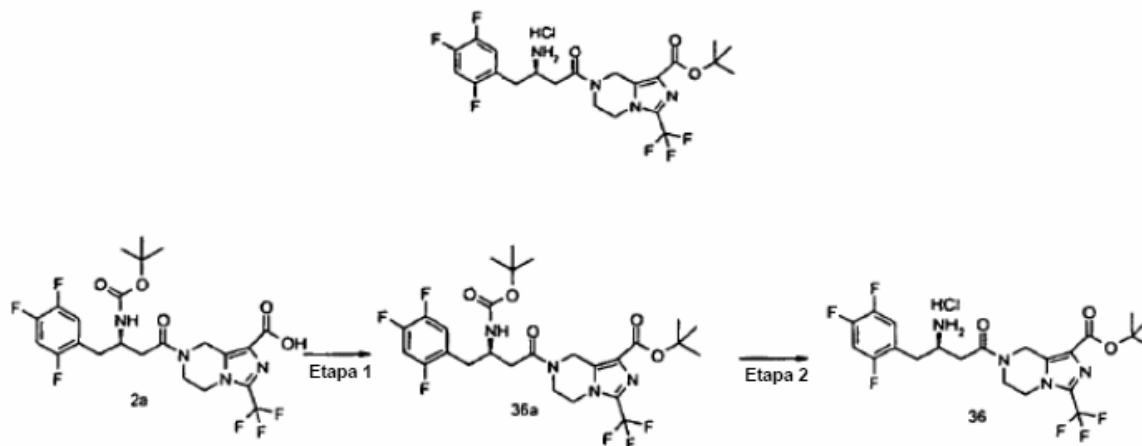
**Etapa 2**

Clorhidrato de isopropiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **35a** (0,17 g, 0,29 mmol) y 10 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz de reacción una solución de ácido clorhídrico 5,5 N en 5 ml de acetato de etilo en un baño de agua con hielo. Al término de la adición, se retiró el baño de agua con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se lavó con *n*-hexano (10 ml x 2). Se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de isopropiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **35** (0,15 g, rendimiento del 97,8 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 493,1 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,631-7,482 (m, 2H), 5,159-4,308 (m, 3H),

## Ejemplo 36

Clorhidrato de *tert*-butiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,3 g, 0,54 mmol), 10 ml de diclorometano y 5 ml de *tert*-butanol a un matraz de reacción de 100 ml, seguido de la adición de 0,3 ml de trietilamina y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,277 g, 1,09 mmol) bajo agitación. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron 10 ml de *tert*-butanol y *tert*-butóxido potásico (0,24 g, 2,16 mmol) a la solución. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otras 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se añadieron 10 ml de cloruro de amonio saturado a la mezcla de reacción y se formaron precipitados blancos. Se filtraron los precipitados a través de un lecho corto de gel de sílice de malla 100-200 y se añadieron 50 ml de agua al filtrado. A continuación, se extrajo el filtrado con acetato de etilo (25 ml x 5). Se lavó la fase orgánica combinada con 30 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **36a** (0,11 g, rendimiento del 33,6 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 629,2 [M+23]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,255-7,090 (m, 2H), 5,077-4,964 (m, 2H), 4,500-4,227 (m, 3H), 4,227-4,032 (m, 2H), 2,994-2,744 (m, 4H), 1,496-1,202 (m, 18H).

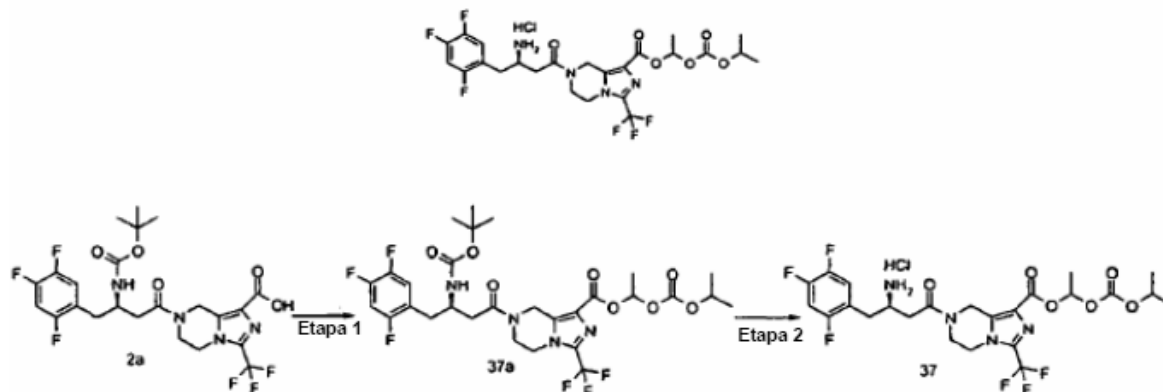
## Etapa 2

Clorhidrato de *tert*-butiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron *tert*-butiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **36a** (0,094 g, 0,15 mmol) y 10 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 5,5 N en 3 ml de acetato de etilo al matraz de reacción en un baño de agua con hielo. Al término de la adición, se retiró el baño de agua con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se lavó con 20 ml de *n*-hexano. Se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de *tert*-butiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **36** (0,084 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 507,0 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,431-7,387 (m, 1H), 7,246-7,198 (m, 1H), 5,108-4,981 (m, 2H), 4,354-3,926 (m, 5H), 3,174-3,095 (m, 2H), 2,996-2,896 (m, 2H), 1,276 (s, 9H).

**Ejemplo 37**

Clorhidrato de 1-isopropoxicarboniloxi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

**5 Etapa 1**

1-Isopropoxicarboniloxi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,275 g, 0,5 mmol) y 4 ml de *N,N*-dimetilformamida al tubo de reacción. Tras agitar hasta que se hubo disuelto **2a**, se añadieron carbonato de 1-cloroetil-isopropilo (0,1 g, 0,6 mmol), yoduro de potasio (0,0415 g, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (0,083 g, 0,6 mmol) a la solución sucesivamente. Al término de la adición, se cerró herméticamente el tubo de reacción. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 65 °C durante 2 horas en un baño de aceite y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida, y después se retiró el baño de aceite. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 40 ml de agua al tubo de reacción. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (25 ml x 3). La cromatografía de capa fina mostró que no había producto en la fase acuosa, y se recogió la fase orgánica, después se lavó con agua (20 ml x 2), luego se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título 1-isopropoxicarboniloxi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **37a** (0,29 g, rendimiento del 85,3 %) en forma de un sólido amarillo. EM m/z (IEN): 698,0 (M+18). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,12 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,38 (d, 1H) 5,15 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,23-3,94 (m, 5H), 2,98 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,70 (d, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,40 (s, 9H).

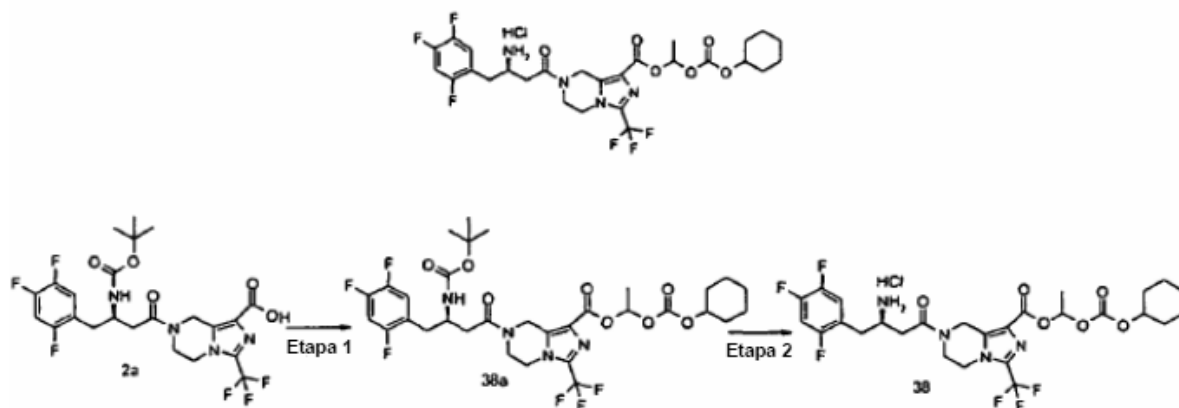
**Etapa 2**

25 Clorhidrato de 1-isopropoxicarboniloxi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron 1-isopropoxicarboniloxi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **37a** (0,29 g, 0,43 mmol) y 5 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 6,5 N en 3 ml de acetato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de 1-isopropoxicarboniloxi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **37** (0,24 g, rendimiento del 91,2 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 581,1 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,03 (m, 3H), 1,64 (m, 3H).

**Ejemplo 38**

Clorhidrato de (1-ciclohexiloxicarbonilo)xi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## 5 Etapa 1

(1-Ciclohexiloxicarbonilo)xi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (0,275 g, 0,5 mmol) y 4 ml de *N,N*-dimetilformamida al tubo de reacción. Tras agitar hasta que **2a** se hubo disuelto, se añadieron a la solución carbonato de 1-cloroetil-ciclohexilo (0,124 g, 0,6 mmol), yoduro de potasio (0,0415 g, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (0,083 g, 0,6 mmol) sucesivamente. Al término de la adición, se cerró herméticamente el tubo de reacción. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a 65 °C en un baño de aceite durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida, y después se retiró el baño de aceite. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 40 ml de agua al tubo de reacción. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 ml x 3). Se lavó la fase orgánica combinada con 30 ml de agua y 30 ml de salmuera saturada sucesivamente. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título (1-ciclohexiloxicarbonilo)xi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **38a** (0,25 g, rendimiento del 69,4 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 721,0 [M+1].

## Etapa 2

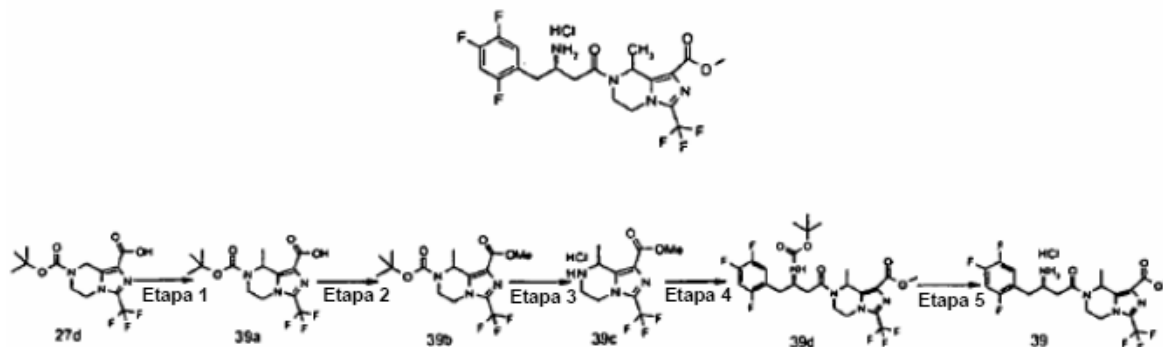
Clorhidrato de (1-ciclohexiloxicarbonilo)xi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadieron (1-ciclohexiloxicarbonilo)xi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **38a** (0,25 g, 0,347 mmol) y 5 ml de acetato de etilo al matraz de reacción. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 6,5 N en 3 ml de acetato de etilo al matraz bajo agitación. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de (1-ciclohexiloxicarbonilo)xi-etiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **38** (0,22 g, rendimiento del 96,1 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 621,1 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,30 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,87 (d, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,47 (m, 3H), 1,31 (m, 3H).



**Ejemplo 39**

Clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



5

**Etapa 1**

7-*tert*-Butiléster de ácido 8-metil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico

Se disolvió 7-*tert*-butiléster de ácido 3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico **27d** (0,85 g, 2,54 mmol) en una mezcla de 25 ml de tolueno anhidro y 8 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se introdujo el matraz de reacción en un baño de acetona-hielo seco y se enfrió hasta -78 °C, para luego añadir tetrametiletilendiamina (1,32 ml, 8,087 mmol) al matraz. Se añadió *n*-butil-litio (5,55 ml, 8,87 mmol) gota a gota en 5 minutos. Tras reaccionar a -78 °C durante 15 minutos, se añadió yodometano (0,4 ml, 6,34 mmol) gota a gota. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a -78 °C durante 10 minutos, luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 horas hasta que la cromatografía de capa fina mostró la desaparición del material de partida. Se añadieron 15 ml de cloruro de amonio saturado y 20 ml de agua a la mezcla de reacción sucesivamente. Se ajustó la mezcla a pH 3-4 con ácido clorhídrico 2 N, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título 7-*tert*-butiléster de ácido 8-metil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico **39a** (0,215 g, rendimiento del 24,3 %) en forma de un sólido blanco.

20

**Etapa 2**

1-Metiléster de 7-*tert*-butiléster de ácido 8-metil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico

Se disolvió 7-*tert*-butiléster de ácido 8-metil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico **39a** (0,349 g, 1 mmol) en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida, y se añadió bicarbonato sódico (0,84 g, 10 mmol) a la solución bajo agitación. Se añadió gota a gota yodometano (0,43 g, 3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título 1-metiléster de 7-*tert*-butiléster de ácido 8-metil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico **39b** (0,5 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite amarillo. EM m/z (IEN): 364,0 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5,85 (t, 1H), 4,24 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,51 (s, 9H).

30

**Etapa 3**

Clorhidrato de metiléster de ácido 8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se añadió 1-metiléster de 7-*tert*-butiléster de ácido 8-metil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1,7-dicarboxílico **39b** (0,35 g, 0,96 mmol) al matraz de reacción. Después se añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 10 ml de acetato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título de clorhidrato de metiléster de ácido 8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **39c** producto en bruto (0,4 g) en forma de un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,10 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,45 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,36 (t, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,40 (s, 9H).

40

## Etapa 4

Metiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

- 5 Se disolvieron en producto en bruto clorhidrato de metiléster de ácido 8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **39c** (0,289 g, 0,96 mmol) y ácido (*R*)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butírico **1f** (0,353 g, 1,06 mmol) en 10 ml de diclorometano, seguido de la adición de trietilamina (0,4 ml, 2,9 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (0,368 g, 1,45 mmol) bajo agitación. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título
- 10 metiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **39d** (0,43 g, rendimiento del 77,2 %) en forma de un aceite amarillo. EM m/z (IEN): 579,1 [M+1].

## Etapa 5

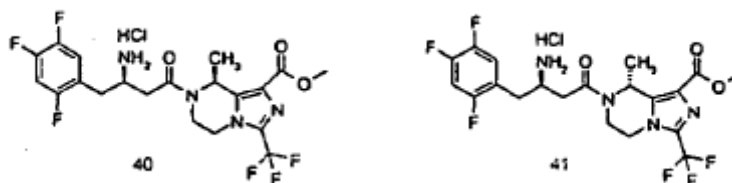
- 15 Clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

- Se añadió metiléster de ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **39d** (0,23 g, 0,4 mmol) al matraz de reacción. Después se
- 20 añadió al matraz una solución de ácido clorhídrico 2,3 N en 5 ml de acetato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título
- 25 clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **39** (0,205 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 479,1 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,57 (d, 3H).

## Ejemplo 40, 41

Clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-(*S*)-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

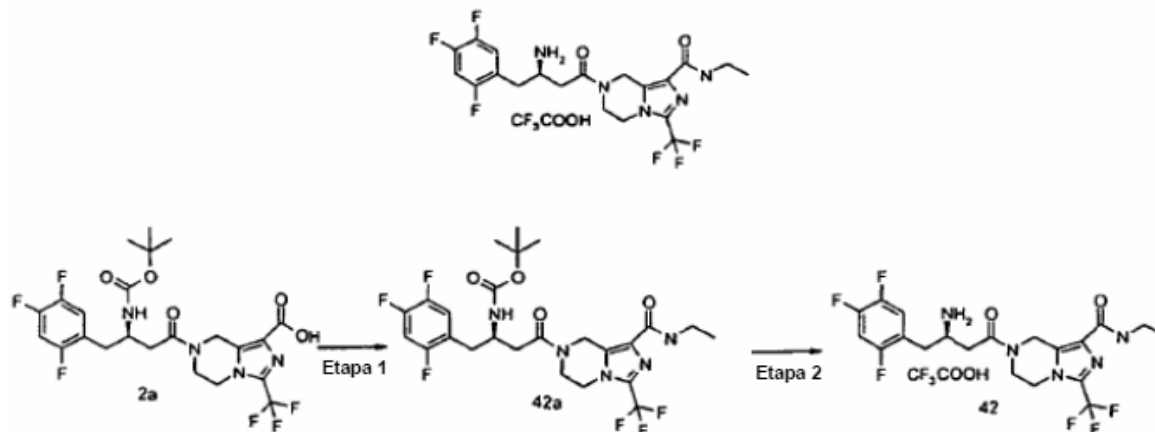
- 30 Clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-(*R*)-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



- Se realizó la resolución quiral de clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **39** (141 mg, 29,5 mmol) por cromatografía
- 35 líquida de alto rendimiento (HPLC). Se separaron los enantiómeros por columna quiral (condiciones de separación: columna quiral Chiralcel AD-H, fase móvil: *n*-hexano:isopropanol:dietilamina = 70:30:0,1, caudal: 1,0 ml/min). Se recogieron las correspondientes composiciones, y se eliminó el disolvente mediante rotavapor. Se secó el residuo resultante al vacío a temperatura ambiente durante 4 horas, obteniéndose el compuesto del título clorhidrato de metiléster de ácido
- 40 (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-(*S*)-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **40** (57 mg, 11,9 mmol) y clorhidrato de metiléster de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-(*R*)-8-metil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **41** (50 mg, 10,5 mmol).

**Ejemplo 42**

Trifluoroacetato de etilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

5 **Etapa 1**

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-etilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvió ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (180 mg, 0,33 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano, y después se añadieron a la solución clorhidrato de etilamina (269 mg, 3,3 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (168 mg, 0,66 mmol) y trietilamina (367 mg, 3,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que la cromatografía de capa fina mostró la desaparición del material de partida, y después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-etilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **42a** (190 mg, rendimiento > 100 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 600,1 [*M* + 23].

**Etapa 2**

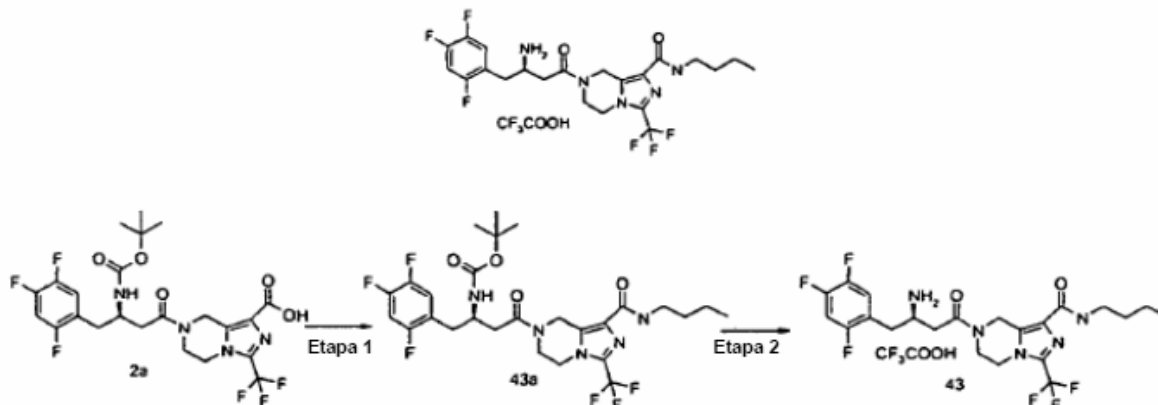
Trifluoroacetato de etilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-etilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **42a** (190 mg, 0,33 mmol) en 10 ml de diclorometano, y se añadió ácido trifluoroacético (750 mg, 6,6 mmol) a la solución. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título trifluoroacetato de etilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **42** (120 mg, rendimiento del 76,4 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 478,1 [*M*+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,24 (m, 3H), 2,79-3,01 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 4,24-4,30 (d, 2H), 5,03-5,18 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,36-7,37 (d, 1H).

30

**Ejemplo 43**

Trifluoroacetato de butilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

5 **Etapa 1**

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-butilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

Se disolvió ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (180 mg, 0,33 mmol) en 10 ml de diclorometano, seguido de la adición de clorhidrato de butilamina (193 mg, 2,64 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (167 mg, 0,66 mmol) y trietilamina (100 mg, 0,99 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-butilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **43a** (120 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 606,0 [*M*+1].

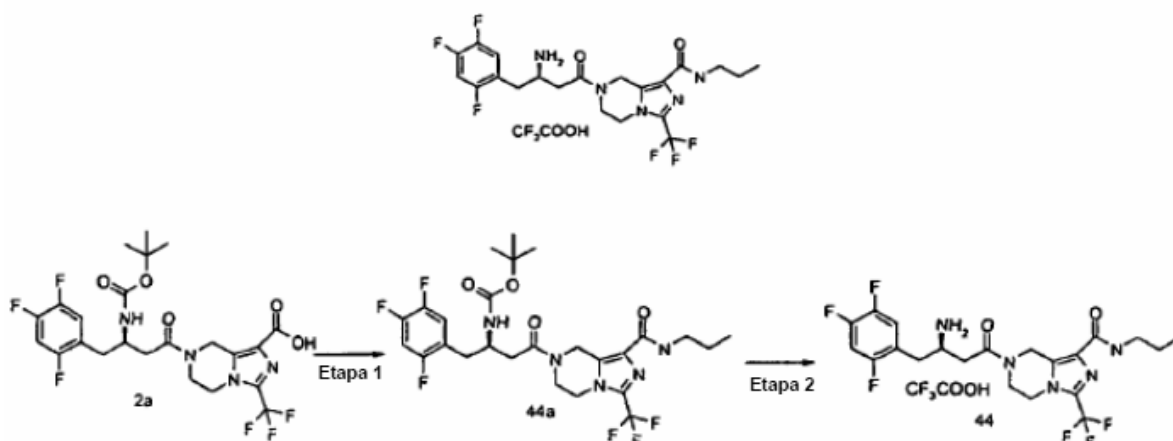
**Etapa 2**

Trifluoroacetato de butilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-butilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **43a** (120 mg, 0,198 mmol) en 10 ml de diclorometano, y después se añadió a la solución ácido trifluoroacético (452 mg, 3,97 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título trifluoroacetato de butilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **43** (70 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido blanco. EM *m/z* (IEN): 506,1 [*M*+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,93-0,99 (m, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 2H), 2,80-2,98 (m, 3H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,90-3,91 (d, 2H), 4,06-4,07 (m, 1H), 4,27-4,34 (m, 2H), 5,03-5,15 (m, 2H), 7,20-7,37 (m, 2H).

30 **Ejemplo 44**

Trifluoroacetato de propilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico



## Etapa 1

*tert*-Butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-propilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico

- 5 Se disolvió ácido (*R*)-7-[3-*tert*-butoxicarbonil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **2a** (190 mg, 0,345 mmol) en 10 ml de diclorometano, y después se añadieron a la solución propilamina (163 mg, 2,76 mmol), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (176 mg, 0,69 mmol) y trietilamina (105 mg, 1,04 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla
- 10 de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-propilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **44a** (70 mg, rendimiento del 34,3 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 614,1 [M+23].

## Etapa 2

- 15 Trifluoroacetato de propilamida de ácido (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico

- Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (*R*)-[3-(1-propilcarbamoil-3-trifluorometil-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,5-*a*]pirazin-7-il)-3-oxo-1-(2,4,5-trifluoro-bencil)-propil]-carbámico **44a** (70 mg, 0,118 mmol) en 10 ml de diclorometano, y después se añadió a la solución ácido trifluoroacético (270 mg, 2,37 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se controló por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de los materiales de partida. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto del título trifluoroacetato de propilamida de ácido
- 20 (*R*)-7-[3-amino-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butiril]-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxílico **44** (25 mg, rendimiento del 43,1 %) en forma de un sólido blanco. EM m/z (IEN): 492,1 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,90-1,00 (m, 3H), 1,60-1,66 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 3,94-3,95 (d, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,24-4,29 (m, 2H), 5,03-5,13 (m, 2H), 7,19-7,23 (t, 1H), 7,36-7,38 (d, 1H).
- 25

Ejemplos de Ensayo:

Ensayo farmacológico

Ensayo para la actividad inhibidora de DPP-IV

- 30 Se ensayaron los compuestos de la presente invención para determinar la actividad inhibidora de DPP-IV de acuerdo con los siguientes procedimientos. Se determinó la tasa de inhibición o las concentraciones inhibidoras máximas medias Cl<sub>50</sub> (la concentración del compuesto de ensayo que muestra una inhibición del 50 % de la actividad de la enzima) de cada compuesto mediante la incubación de cantidades fijas de sustrato mixto de enzima con varias concentraciones diferentes de los compuestos de ensayo.

35

Ensayo para la actividad inhibitoria de DPP-IV

**Materiales y procedimientos:**

**Materiales:**

- 5 a. Placa blanca de 96 pocillos (BMG);
- b. Tampón Tris: para preparar 100 ml de tampón Tris 2 mM, en primer lugar, se disolvieron 0,0242 g de Tris en aproximadamente 90 ml de H<sub>2</sub>O destilada. Se usaron ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el valor de pH a 8,00 y después se diluyó la solución con H<sub>2</sub>O desionizada hasta 100 ml de volumen total;
- c. Enzima DPP-IV (CalBiochem N° de catálogo 317630), disuelta en tampón Tris a 2 mM;
- 10 d. Sustrato DPP-IV-Glo™ (Promega N° de catálogo G8350), disuelto en H<sub>2</sub>O desionizada a 1 mM;
- e. Tampón DPP-IV-Glo™ (Promega N° de catálogo G8350);
- f. Reactivo de detección luciferina (Promega N° de catálogo G8350);
- g. DMSO;
- h. H<sub>2</sub>O desionizada.

**Procedimiento:**

- 15 El ensayo se llevó a cabo en el orden de las siguientes etapas:
1. Se descongeló el DPP-IV-Glo. y se equilibró hasta la temperatura ambiente antes de usarlo.
  2. Se equilibró el reactivo de detección de luciferina en congelación hasta la temperatura ambiente antes de usarlo.
  3. Se mezcló DPP-IV-Glo. con agua ultrapura mezclando brevemente hasta formar sustrato 1 mM.
  - 20 4. Se dispuso el reactivo de detección de luciferina en un matraz de color marrón con adición de DPP-IV-Glo., en el que el reactivo de detección de luciferina se ha de disolver en menos de un minuto.
  5. Se disolvieron los compuestos de ensayo en DMSO a 50 veces de la concentración final.
  6. Se añadieron 2 µl de compuesto de ensayo con una concentración de 50 veces a cada tubo, y se añadieron 2 µl de DMSO al control negativo y control en blanco.
  - 25 7. Se añadieron 46 µl de tampón Tris a cada tubo y se añadieron 48 µl de tampón Tris al control en blanco.
  8. Se añadieron 2 µl de la enzima DPP-IV a cada tubo de control negativo y tubo de ensayo.
  9. Se agitaron los tubos de ensayo y se centrifugaron, y luego se transfirieron las sustancias del tubo de ensayo a placas de 96 pocillos.
  - 30 10. Se mezclaron el sustrato y DPP-IV-Glo. en una proporción de 1:49, y se agitó bien la mezcla y se incubó a temperatura ambiente durante 30-60 minutos antes de usarla.
  11. Se selló la placa de 96 pocillos mediante una película de sellado después de añadir a cada pocillo 50 µl de la solución mezclada de DPP-IV-Glo. y el sustrato.
  12. Se mezclaron lentamente las sustancias de los 96 pocillos usando un agitador de placas a 300-500 rpm/30 s, y luego se incubó la placa a temperatura ambiente de 30 minutos a 3 horas.
  - 35 13. Se midió el valor de luminiscencia.
- La definición de la tasa de inhibición:  $[1-(S-B)/(N-B)] * 100 \%$

S: muestra  
 B: control en blanco  
 N: control negativo

40 Valor de CI<sub>50</sub>:

Ejemplo nº	CI <sub>50</sub> (µM)
MK-0431	0,023
1	0,012
2	0,008
3	0,089
4	0,022
5	0,027
6	0,031
7	0,025
8	0,008
9	0,075
10	0,021

(Continuación)

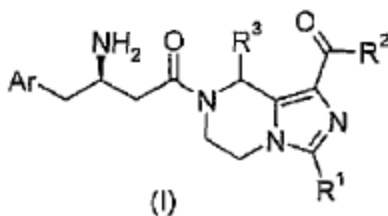
Ejemplo nº	CI <sub>50</sub> (μM)
11	0,216
12	0,059
13	0,041
14	0,047
15	0,025
23	0,031
34	0,031
36	0,221
37	0,033
38	0,184
39	0,016
40	0,314
41	0,005
42	0,018
43	0,063
44	0,052

Tras los ensayos, el valor de la concentración inhibitoria máxima media CI<sub>50</sub> de los compuestos de la presente invención contra DPP-IV resultó variar de 0,005 μM a 0,216 μM. En comparación con el valor de CI<sub>50</sub> de MK-0431 (0,023 μM), la mayoría de los compuestos de la presente invención presentaron una excelente actividad inhibitoria contra DPP-IV.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en la que:

Ar es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido además con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo o alcoxilo, estando cada alquilo o alcoxilo no sustituido o sustituido con uno o más halógenos;

10  $R^1$  es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, arilo, hidroxilo y amino;

15  $R^2$  es seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo y  $-NR^4R^5$ , estando cada alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo,  $-NR^4R^5$ ,  $-OC(O)OR^8$ , ácido carboxílico y éster carboxílico;

$R^3$  es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

20  $R^4$  y  $R^5$  son seleccionados cada uno de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo heterocíclico, hidroxialquilo,  $-SO_2R^7$ ,  $-NR^4R^5$ , ácido carboxílico y éster carboxílico;

25 o  $R^4$  y  $R^5$  se toman junto con el átomo unido para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, en el que el heterociclo de 4 a 8 miembros contiene uno o más átomos de N, O, S, y cada heterociclo de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo,  $-SO_2R^7$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-C(O)R^7$ , =O, ácido carboxílico y éster carboxílico;

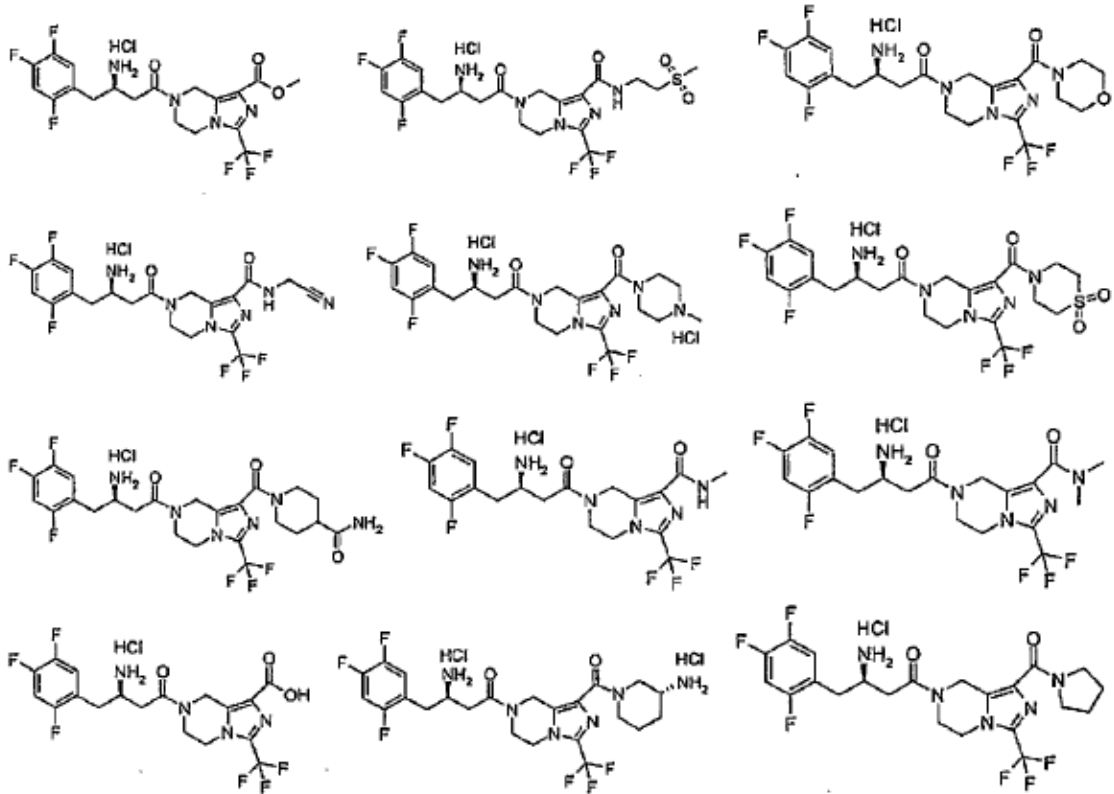
$R^7$  es alquilo; y

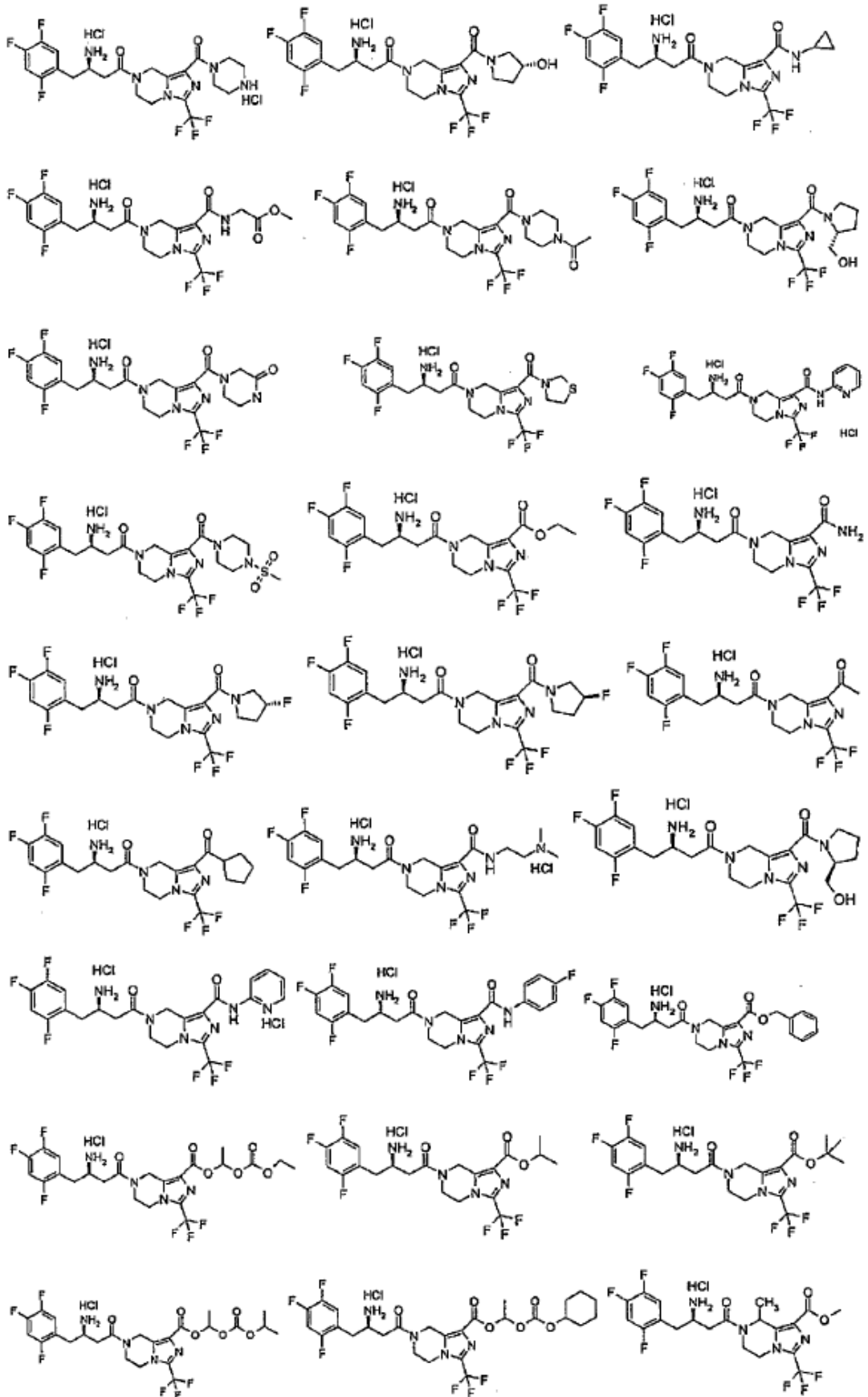
30  $R^8$  es seleccionado del grupo que consiste en alquilo y cicloalquilo.

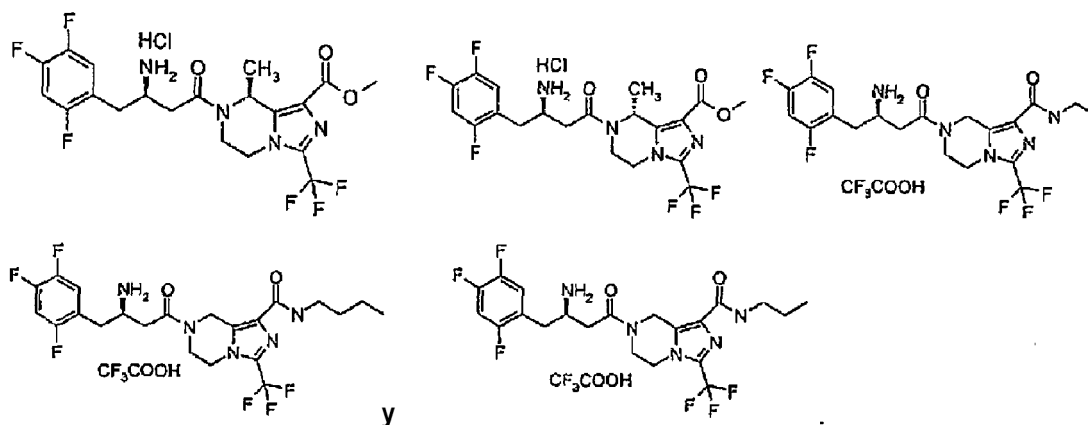
2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es trifluorometilo.

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:





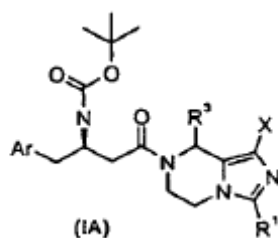




4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que la sal es una sal formada con un compuesto de la reivindicación 1 y el ácido es seleccionado del grupo que consiste en ácido málico, ácido láctico, ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético y ácido trifluoroacético.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 4, en el que la sal es clorhidrato.

6. Un compuesto que tiene fórmula (IA) como un producto intermedio en la síntesis de un compuesto que tiene fórmula (I) de la reivindicación 1:



10 en la que:

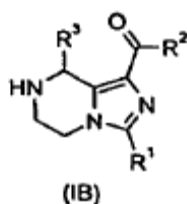
Ar es fenilo, estando el fenilo no sustituido o sustituido además con 1 a 5 sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo o alcoxilo, en el que cada alquilo o alcoxilo está, de manera independiente, no sustituido o sustituido con uno o más halógenos;

15 R<sup>1</sup> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, arilo, hidroxilo y amino;

R<sup>3</sup> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y X es halógeno.

20 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 6, en el que R<sup>1</sup> es trifluorometilo.

8. Un compuesto que tiene fórmula (IB) como un producto intermedio en la síntesis de un compuesto que tiene fórmula (I) de la reivindicación 1:



25 en la que:  
R<sup>1</sup> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo

que consiste en halógeno, ciano, arilo, hidroxilo y amino;

R<sup>2</sup> es seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo y -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, estando cada alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OC(O)OR<sup>8</sup>, ácido carboxílico y éster carboxílico;

R<sup>3</sup> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo y heteroarilo, estando cada alquilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, hidroxialquilo, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, ácido carboxílico y éster carboxílico;

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo unido para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros, en el que el heterociclo de 4 a 8 miembros contiene uno o más átomos de N, O, S, y el heterociclo de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo, alquilo, ciano, arilo, alquilo heterocíclico, heteroarilo, carbonilo, hidroxialquilo, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, ácido carboxílico y éster carboxílico;

R<sup>7</sup> es alquilo; y

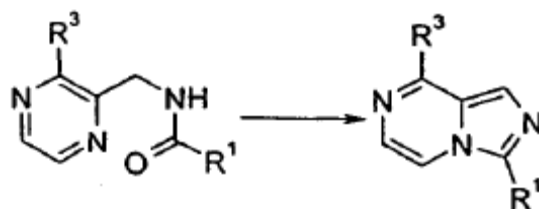
R<sup>8</sup> es seleccionado del grupo que consiste en alquilo y cicloalquilo.

9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 8, en el que R<sup>1</sup> es trifluorometilo.

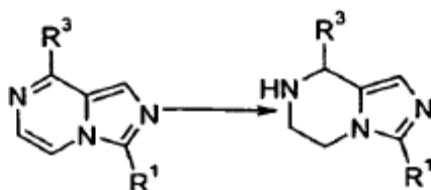
10. Un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene fórmula (IA) de la reivindicación 6, que comprende las etapas de:



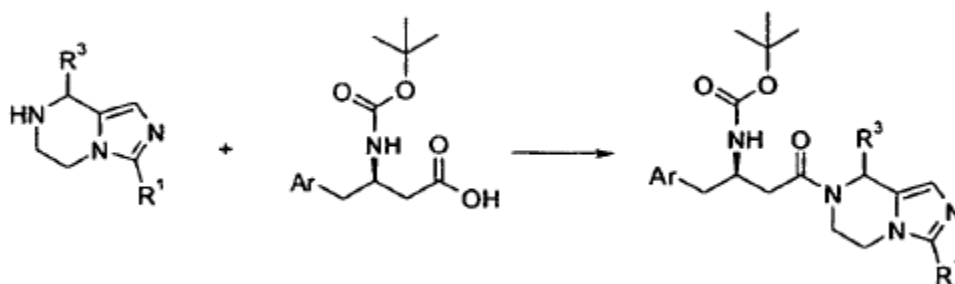
añadir anhídrido de ácido gota a gota al material de partida de pirazin-2-metilamina en un baño de agua con hielo y luego agitar a temperatura ambiente, obteniéndose el producto de amida;



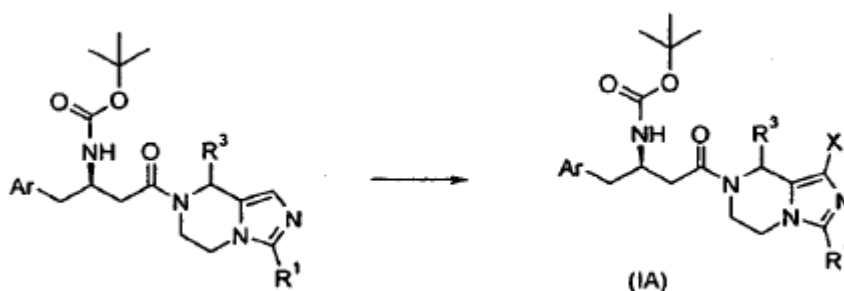
mezclar el producto de amida y oxicluro de fósforo a temperatura ambiente y luego hacerlo reaccionar con pentóxido de fósforo por calentamiento a reflujo, obteniéndose el producto de condensación de derivado de imidazol[1,5-a]pirazina;



hacer reaccionar derivado de imidazol[1,5-a]pirazina en el disolvente de etanol con un catalizador de Pd/C por reducción con hidrógeno, obteniéndose el derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>;



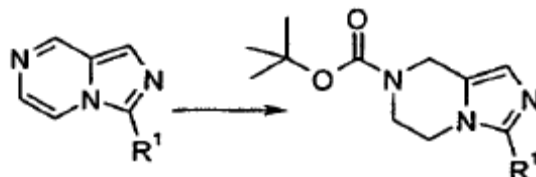
hacer reaccionar derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> en el disolvente de diclorometano con ácido carboxílico mediante la reacción de condensación en presencia de un reactivo de condensación de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico y trietilamina;



5

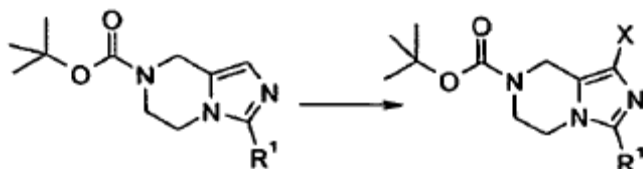
hacer reaccionar el producto de condensación resultante con succinimida halogenada en el disolvente de etanol anhidro a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (IA).

11. Un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene fórmula (IB) de la reivindicación 8, que comprende las etapas de:

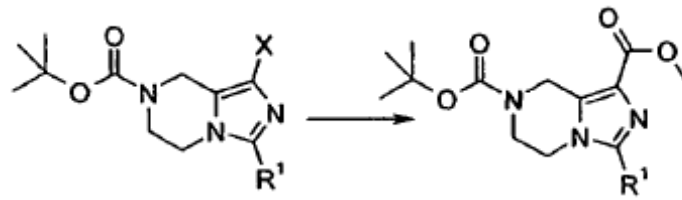


10

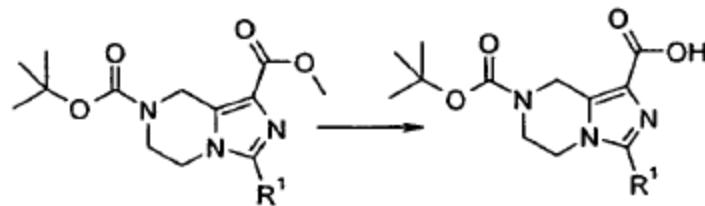
reducir derivado de imidazol[1,5-a]pirazina sustituido con R<sup>1</sup> en el disolvente de etanol a temperatura ambiente por hidrogenación y después hacerlo reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo en el disolvente de etanol para protegerlo con amino, obteniéndose el derivado de imidazol [1,5-a]pirazina protegido con amino sustituido con R<sup>1</sup>;



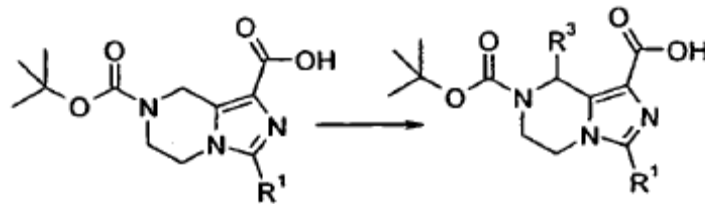
15 hacer reaccionar el derivado de imidazol [1,5-a]pirazina protegido con amino sustituido con R<sup>1</sup> con succinimida halogenada en el disolvente de etanol a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto halogenado;



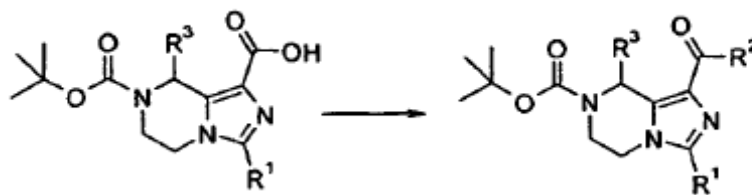
bajo una atmósfera de monóxido de carbono, hacer reaccionar el compuesto halogenado resultante con octacarbonilo de dicobalto y cloroacetato en el disolvente de metanol en un baño de aceite, obteniéndose derivado de tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con éster;



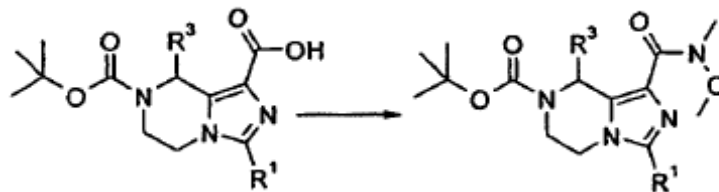
5 hidrolizar el derivado de tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con éster resultante en presencia de una base, obteniéndose el ácido carboxílico;



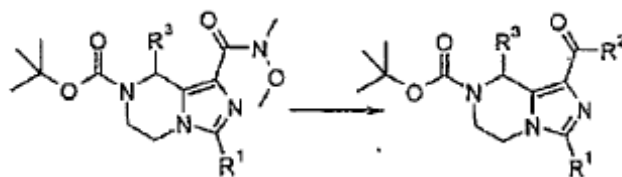
10 hacer reaccionar el compuesto de ácido carboxílico resultante con un alquilhaluro en un baño de hielo seco-acetona, obteniéndose el ácido carboxílico sustituido con alquilo;



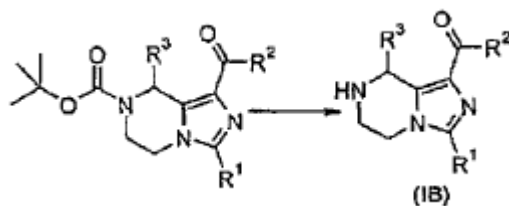
además, esterificar el ácido carboxílico sustituido con alquilo, obteniéndose derivado de tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con cetona;



15 o, hacer reaccionar el ácido carboxílico sustituido con alquilo con *N*-metoxil-metilamina en presencia de un reactivo de condensación de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico en el disolvente de diclorometano;

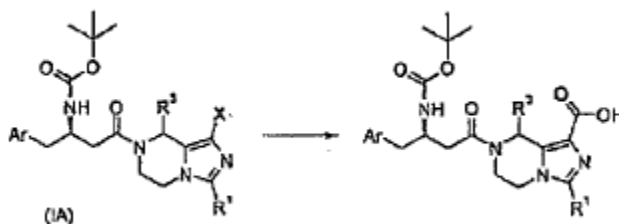


hacer reaccionar los compuestos de condensación resultantes con reactivo de Grignard en el disolvente de tetrahidrofurano, obteniéndose derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con cetona;

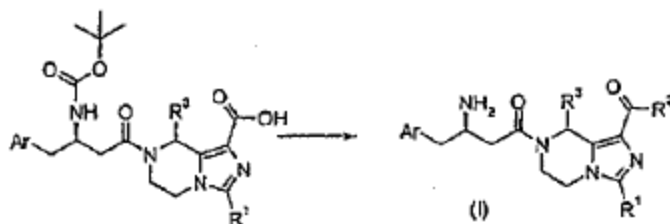


- 5 desproteger el grupo protector de amino del derivado de tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina sustituido con cetona en presencia de ácido, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (IB).

12. Un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene fórmula (I) de la reivindicación 1, que comprende las etapas de

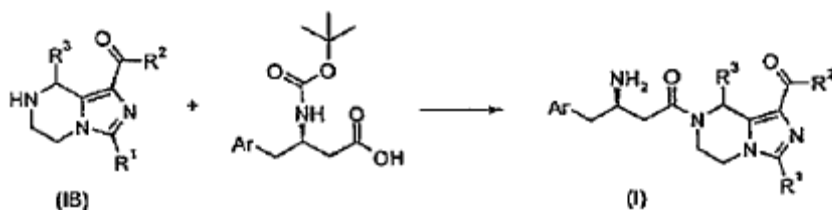


- 10 hacer reaccionar el compuesto que tiene fórmula (IA) de la reivindicación 6 con octacarbonilo de dicobalto y cloroacetato en el disolvente de metanol en un baño de aceite bajo una atmósfera de monóxido de carbono y luego hidrolizar el producto resultante en presencia de una base a temperatura ambiente y acidificarlo, obteniéndose el ácido carboxílico;



- 15 hacer reaccionar el ácido carboxílico resultante con amino o etanol en presencia de un reactivo de condensación a temperatura ambiente o con carbonato 1-halogenado y luego desproteger el grupo protector de amino en presencia de un ácido, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (I).

13. Un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene fórmula (I) de la reivindicación 1, que comprende las etapas de



- 5 hacer reaccionar el compuesto que tiene fórmula (IB) de la reivindicación 8 con ácido carboxílico en presencia de un reactivo de condensación de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico, obteniéndose el producto de condensación y desproteger todavía más el grupo protector de amino en presencia de ácido, obteniéndose el compuesto que tiene fórmula (I).
- 10 14. El procedimiento de preparación de la reivindicación 12 o 13, en el que el procedimiento de preparación también comprende la etapa de hacer reaccionar los compuestos resultantes que tienen fórmula (I) con un ácido, obteniéndose la sal de adición de ácido, en la que el ácido es seleccionado del grupo que consiste en ácido málico, ácido láctico, ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético y ácido trifluoroacético.
- 15 15. El procedimiento de preparación de la reivindicación 14, en el que el ácido es ácido clorhídrico.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo en una dosis terapéutica eficaz de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, así como un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, para su uso en medicina.
- 20 18. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la hiperglucemia, la obesidad o la resistencia a la insulina.
19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la hiperglucemia, la obesidad o la resistencia a la insulina.
- 25 20. Un procedimiento de inhibición de la actividad catalítica de la dipeptidil peptidasa IV *in vitro*, **caracterizado porque** la dipeptidil peptidasa IV se pone en contacto con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.