

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 254**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2011 PCT/EP2011/051584**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11095556**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2011 E 11702201 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2534151**

54 Título: **Compuestos de 8-metil-1-fenil-imidazol[1,5-a]pirazina**

30 Prioridad:

08.02.2010 US 302255 P
08.02.2010 EP 10152862

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2019

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME B.V. (100.0%)
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem, NL y
MERCK SHARP & DOHME B.V. (100.0%)

72 Inventor/es:

MAN DE, ADRIANUS PETRUS ANTONIUS;
REWINKEL, JOHANNES BERNARDUS MARIA;
JANS, CHRISTIAAN GERARDUS JOHANNES
MARIA;
RAAIJMAKERS, HANS CORNELIS ANDREAS y
WIJKMANS, JACOBUS CORNELIS HENRICUS
MARIA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 711 254 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 8-metil-1-fenil-imidazol[1,5-a]pirazina

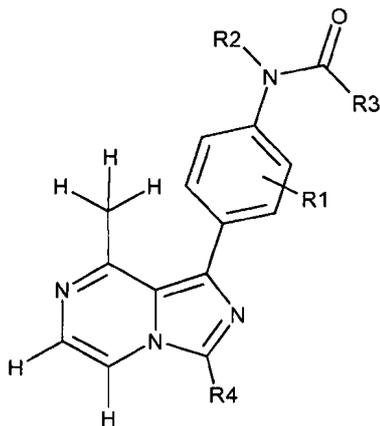
- 5 La presente invención se refiere a compuestos de 8-metil-1-fenil-imidazol[1,5-a]pirazina y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y al uso de dichos derivados para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos crónicos de linfocitos T, así como de trastornos inflamatorios agudos en los que los linfocitos T desempeñan un papel prominente.
- 10 Las tirosina cinasas no receptoras son enzimas intracelulares que, en presencia de ATP, fosforilan a las proteínas en los restos de tirosina. Estas enzimas son reguladores clave de la transducción de señales celulares, que dan lugar a la activación, proliferación y diferenciación de las células. La familia Src de tirosina cinasas no receptoras comprende ocho miembros: Src, Yes, Fyn, Lck, Lyn, Hck, Blk y Fgr, de los cuales las primeras tres cinasas se expresan de manera ubicua y las cinco últimas cinasas se encuentran principalmente en el sistema hematopoyético (Benatie et al. *Current medical chemistry*, 2008, 15, 1154-1165; Bogon et al. *Oncogene* 2004. 23, 7918-7927; Parsons et al. *Oncogene*, 2004. 23, 7906-7909). Los miembros de la familia Src presentan una organización de dominios conservada, que contiene un dominio N-terminal miristoilado, una región única, un dominio de homología 2 con Src (SH2), un dominio SH3, un dominio de tirosina cinasa y un dominio regulador negativo C-terminal.
- 15 Los miembros de la familia Src expresados en el sistema hematopoyético desempeñan un papel importante en la regulación de células del sistema inmunitario y se ha relacionado una actividad potenciada de estas cinasas con varios trastornos proliferativos malignos y no malignos. Una cinasa de la familia Src de interés es la cinasa específica de linfocitos (Lck) p56, que se expresa principalmente en linfocitos T y linfocitos T NK. Lck, una tirosina cinasa próxima, es crucial para el inicio de la transducción de señales a través del receptor de linfocitos T (TCR), que activa a los linfocitos T. Tras el reconocimiento del antígeno, a través de la interacción MHC-TCR/péptido, Lck se recluta al complejo de TCR a través del correceptor de CD4/8, donde fosforila restos de tirosina específicos en los motivos de activación basados en inmutirosina (ITAM) ubicados dentro de la cadena de TCR ζ . Este evento de fosforilación es crucial para el reclutamiento de la cinasa ZAP70 de la familia Syk mediante la interacción con SH2. La fosforilación secuencial de ZAP70 mediante Lck activa la transducción de señales aguas abajo, dando lugar a la activación y el reclutamiento de otros miembros y enzimas de la familia de cinasa, dando como resultado la liberación de Ca^{2+} hacia
- 20 la activación completa del linfocito T (Palacios et al. *Oncogene*, 2004; 23, 7990-8000; Iwashima et al. 1994; 263, 1136-1139; Weiss A et al. 1994; 76, 263-274). La inhibición de Lck cinasa detendrá la activación mediada por TCR de ZAP70 y la movilización aguas abajo de la liberación de Ca^{2+} , inhibiendo de este modo la activación dependiente de antígeno de los linfocitos T.
- 25 Los inhibidores de Lck cinasa son útiles para el tratamiento de los trastornos crónicos de linfocitos T, como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide, así como trastornos inflamatorios agudos en los que los linfocitos T desempeñan un papel prominente, incluyendo rechazo de trasplantes, dermatitis atópica e hipersensibilidad de tipo retrasado (DTH). Existe claramente una necesidad de inhibidores de bajo peso molecular de Lck para el tratamiento de los trastornos crónicos de linfocitos T.
- 30 En el documento WO2001019829 el uso de derivados de pirazolopirimidina se dirige a un método para la inhibición de, entre otros, Lck. Los derivados de pirazolopirimidina de dicha solicitud de patente que se incluye por referencia permiten muchos sustituyentes diferentes, como se puede deducir a partir de las definiciones para los sustituyentes G, R2 y R3 en dichos derivados de pirazolopirimidina que se listan en el documento WO2001019829. El documento US 7.459.554 describe imidazopirazinas inhibidoras de tirosina cinasa, incluyendo Lck. También en esta serie de compuestos, se permite una gran variedad de sustituyentes, como se deduce de las definiciones para R¹ y Q¹ y sus sustituyentes, como se indican en las columnas 10 a 15 del documento US 7.459.554. Los compuestos de acuerdo con los documentos WO2001019829 o US 7.459.554 tienen un sustituyente 8-amino opcionalmente sustituido (NHR3 o NH₂, respectivamente) (numeración de acuerdo con la fórmula I). Además, se permite una gran flexibilidad en el tipo y tamaño de los sustituyentes.
- 35 Los documentos WO-A-2005037836 (OSI Pharmaceuticals, Inc.) y (WO-A-0119828 BASF Aktiengesellschaft) divulgan moléculas que difieren de los presentes compuestos por tener al menos un grupo amino en lugar de un grupo metilo en la posición 8 del núcleo de imidazopirazina. Estos últimos se divulgan como inhibidores de tirosina cinasa. Se menciona Lck, pero un ensayo biológico permitió únicamente la inhibición de IGF-1R. El último divulga un ensayo para el efecto inhibitorio para una serie de tirosina cinasas, incluyendo Lck.
- 40 Las estructuras cristalinas de tres miembros de la familia Src: Src, Hck y Lck han posibilitado una visión detallada de cómo se regula la familia de cinasas Src y del modo en que los inhibidores de molécula pequeña pueden inactivar estas enzimas [Williams et al, *JBC*, 284, 284-291 (2009)].
- 45 Los estudios de unión de Lck y ligandos como 4-amino-1-ciclohexil-3-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidinas revelan el grupo 4-amino (la posición 4 en este compuesto es comparable a la posición 8 en la fórmula I) formando un contacto de donante de enlace FI a la cadena principal C=O de Glu317 mientras que el nitrógeno de la pirimidina N5 entra en contacto con el NH de la cadena principal de Met319 [Barbani et al., *Bioorg. Med. Chem Lett.* 14, 2004 2613; Abbott et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 1167-1171 (2007)]. Todos estos estudios revelan la presencia de dicho enlace de FI al C=O de la cadena principal de Glu317. Se ha observado un modo de unión similar para análogos del ATP e imidazo[1,5a]pirazinas (*Structure* 7(6) p651 (1999)) (*EMBOj* 27(14) 1985-1994 (2008)).
- 50 Los estudios de unión de Lck y ligandos, como 4-amino-1-ciclohexil-3-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidinas revelan además que el grupo 3-fenilo y sus sustituyentes (correspondientes a R3 en la fórmula 1) se extienden al bolsillo hidrófobo de

Lck y que el grupo 1-ciclohexilo y sus sustituyentes (correspondientes a R4 en la fórmula 1) se extiende a la región expuesta a disolvente del bolsillo de unión de Lck [Barbani et al., Bioorg. Med. Chem Lett. 14, 2004 2613; Abbott et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 17, 1167-1171 (2007)].

Los presentes inventores han descubierto una serie de compuestos que carecen de la capacidad de donante de enlace de H para producir un contacto de enlace de FI con el C=O de la cadena principal de Glu 317 y son inhibidores sorprendentemente eficaces de Lck.

La presente invención proporciona derivados de 8-metil-1-fenil-imidazol[1,5-a]pirazina.

Más específicamente, la presente invención proporciona derivados de 8-metil-1-fenil-imidazol[1,5-a]pirazina de acuerdo con la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Formula I

En esta fórmula los sustituyentes se definen de la siguiente manera

R1 es uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-6), alquilo (C1-6), halógeno o ciano;

R2 es H o alquilo (C1-6);

R3 y R4 son como se definen a continuación.

Los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibidora contra Lck y pueden usarse para el tratamiento de enfermedades mediadas por Lck o afecciones mediadas por Lck, como el tratamiento de trastornos crónicos por linfocitos T y trastornos inflamatorios agudos en los que los linfocitos T desempeñan un papel prominente. Estas enfermedades o afecciones incluyen alergias, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, aterosclerosis, reestenosis, asma alérgica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, dermatitis atópica, hipersensibilidad de tipo retardado (DTH), rechazo agudo de trasplantes de órganos así como enfermedad de injerto contra hospedador (GvHD). Los inhibidores de Lck pueden usarse para el tratamiento de las indicaciones mencionadas anteriormente en el presente documento.

El término heterociclilo significa un sustituyente heterocíclico que consta de uno o más C y al menos un átomo seleccionado entre N, O o S, con una estructura de anillo de 3, 4, 5, 6, 7 átomos. Se excluyen las combinaciones con O y S en un anillo. Los heteroátomos preferidos son N u O. El heteroátomo más preferido es N. El número preferido de heteroátomos es de 1 o 2. El número de átomos preferido en la estructura de anillo es de 5 o 6. Un heterociclilo está saturado, parcialmente insaturado, insaturado o es aromático. preferentemente el heterociclilo está saturado. Los ejemplos de un grupo de heterocicilos incluyen, pero sin limitación, aziridina, azirina, dioxirano, azetidina, oxetano, tietano, dioxetano, ditietano, ditiete, tetrahidropirrol, azolidina, pirrolidina, dihidropirrol, pirrolina, pirrol tetrahidrofurano, dihidrofurano, pirazina, tetrahidrotiofeno, dihidrotiofeno, arsol, azoles, tiazoles, isotiazoles, ditiolanos, imidazolidina, pirazol, imidazol, oxazolidina, oxazol, isoxazol, tiazolidina, tiazol, isotiazol, dioxolano, ditiatazoles, triazol, tetrazol, piperidina, piridina, tetrahidropirano, pirano, tiano, tiina, piperazina, diazinas, oxazina, tiazina, ditiano, dioxano, dioxina, triazina, trioxano, tetrazina, azepina, tiepina, diazepina y morfolina. Los grupos heterociclilo preferidos son imidazol, triazol, pirazina, pirrolidina, piperazina, morfolina, azetidina, pirano y piperidina. El heterociclilo puede estar unido a través de uno de los átomos de C o a través de uno de los heteroátomos. Heterociclilo unido a N significa que el heterociclilo contiene al menos un N en la estructura de anillo y está unido a través de uno de esos átomos de N.

Los términos, como se usan en el presente documento, se refieren a lo siguiente:

Alquilo (C1-2) es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, siendo metilo o etilo.

5 Alquilo (C1-3) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Alquilo (C1-4) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren los grupos alquilo (C1-3).

10 Alquilo (C1-5) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo e isopentilo. Se prefieren los grupos alquilo (C1-4).

15 Alquilo (C1-6) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefieren los grupos alquilo (C1-5), siendo los alquilo (C1-4) los más preferidos.

20 Alquilo (C2-3) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 3 átomos de carbono, por ejemplo etilo, propilo, isopropilo.

Alquilo (C2-4) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo.

25 Alquilo (C2-5) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo y n-pentilo. Se prefieren los alquilo (C2-4).

30 Alquilo (C2-6) es un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefieren los grupos alquilo (C2-5), siendo los alquilo (C2-4) los más preferidos.

Alcoxi (C1-2) es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente.

35 Alcoxi (C1-3) es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxi (C1-2).

40 Alcoxi (C1-4) es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxi (C1-3), siendo los grupos alcoxi (C1-2) los más preferidos.

45 Alcoxi (C1-5) es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxi (C1-4), siendo los grupos alcoxi (C1-3) los más preferidos.

Alcoxi (C1-6) es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxi (C1-5), siendo los grupos alcoxi (C1-4) los más preferidos.

50 Alcoxi (C2-4) es un grupo alcoxi que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, siendo el resto alquilo etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Alcoxi (C1-6) es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, teniendo el resto alquilo el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxi (C1-4).

55 Cicloalquilo (C3-6) es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, etilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

60 Cicloalquilo (C3-7) es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, etilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren los grupos cicloalquilo (C3-6).

Cicloalcoxi (C3-6) es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, con el mismo significado que se ha definido anteriormente, unido mediante un átomo de carbono en el anillo a un átomo de oxígeno exocíclico.

65 Cicloalcoxi (C3-7) es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, con el mismo significado que se

ha definido anteriormente, unido mediante un átomo de carbono en el anillo a un átomo de oxígeno exocíclico.

Alcoxi (C1-6)alquilo (C1-4) es un grupo alcoxialquilo, cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alcoxi (C1-6)alquilo (C2-6) es un grupo alcoxialquilo, cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo alquilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alcoxi (C1-6)-cicloalquilo (C3-6) es un grupo alcoxicicloalquilo, cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alquilcarbonilo (C1-4) es un grupo alquilcarbonilo, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alcoxicarbonilo (C1-2) es un grupo alcoxicarbonilo, cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 2 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alcoxicarbonilo (C1-4) es un grupo alcoxicarbonilo, cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxicarbonilo (C1-2).

Alcoxicarbonilo (C1-6) es un grupo alcoxicarbonilo, cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxicarbonilo (C1-4). Los más preferidos son los grupos alcoxicarbonilo (C1-2).

Alcoxicarbonilo (C2-4) es un grupo alcoxicarbonilo, cuyo grupo alcoxi contiene de 2 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alcoxicarbonilo (C1-4) es un grupo alcoxicarbonilo, cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxicarbonilo (C1-2).

Aminoalquilo (C1-4) es un grupo aminoalquilo, cuyo grupo amino está unido a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Aminoalcoxi (C2-4) es un grupo aminoalcoxi, cuyo grupo amino está unido a un grupo alcoxi que contiene de 2 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Aminoalcoxicarbonilo (C2-4) es un grupo aminoalcoxicarbonilo, cuyo grupo amino está unido a un grupo alcoxicarbonilo (C2-4) con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Aminocarbonilalquilo (C1-4) es un grupo aminocarbonilalquilo, cuyo aminocarbonilo está unido a un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Aminocarbonilalcoxi (C1-6) es un grupo aminocarbonilalcoxi, cuyo aminocarbonilo está unido a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alquilcarboniloxi (C1-4) es un grupo alquilcarboniloxi, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alcoxi (C1-3)alcoxi (C2-4) es un grupo alcoxialcoxi, cuyo resto alcoxi (C1-3) contiene de 1 a 3 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo alcoxi que tiene de 2 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

[Alquil (C1-4)]amino es un grupo alquilamino, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

[Alquil (C1-6)]amino es un grupo alquilamino, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alquilaminocarboniloxi (C1-4) es un grupo alquilaminocarboniloxi, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente que está unido a un grupo aminocarboniloxi.

[Alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4) es un grupo [alcoxialquil]aminocarbonilalquilo, cuyo grupo amino está sustituido con un grupo alcoxi (C1-6)alquilo (C2-6) como se ha definido anteriormente. El grupo

aminocarbonilo está unido a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 Alcoxycarbonilamino (C1-6) es un grupo alcoxycarbonilamino, cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Alquilaminocarbonilamino (C1-6) es un grupo alquilaminocarbonilamino, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

10 Alquilcarbonilamino (C1-6) es un grupo alquilcarbonilamino, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

15 Cicloalcoxi (C3-6)alquilo (C1-4) es un grupo cicloalcoxi alquilo, cuyo grupo cicloalcoxi contiene de 3 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

20 Cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3) es un grupo cicloalquilalquilo, cuyo grupo cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Cicloalquilaminocarboniloxi (C3-6) es un grupo cicloalquilaminocarboniloxi, cuyo grupo cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo aminocarboniloxi.

25 Ciclil-N es heterociclilo unido a N con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Ciclil-N)alquilo (C1-4) es un grupo heterociclilalquilo, cuyo grupo heterociclilo contiene al menos un N en la estructura de anillo y está unido mediante uno de estos átomos de N al grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

30 (Ciclil-N)-alcoxi (C2-4) es un grupo alcoxi que contiene de 2 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo ciclil-N con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

35 (Ciclil-N)carbonilo es un grupo ciclil-N unido a un grupo carbonilo, dicho ciclil-N tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Ciclil-N)carbonilalcoxi (C1-6) es un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo (ciclil-N)carbonilo como se ha definido anteriormente.

40 (Ciclil-N)carbonilamino es un grupo carbonilamino, cuyo carbonilo está sustituido con un grupo ciclil-N como se ha definido anteriormente.

45 Alquilamino (C1-4) es un grupo amino, monosustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Di)[alquil (C1-4)]amino es un grupo amino, disustituido con uno o varios grupos alquilo, cada uno de los cuales contiene independientemente de 1 a 4 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

50 Alquilamino (C1-6) es un grupo amino, monosustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

55 (Di)[alquil (C1-6)]amino es un grupo amino, disustituido con uno o varios grupos alquilo, cada uno de los cuales independientemente contiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo (di)[alquil (C1-6)]amino, como se ha definido anteriormente y que está conectado a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

60 (Di)[alquil (C1-6)]aminoalcoxi (C2-4) es un grupo (di)alquilaminoalcoxi, cuyo grupo (di)alquilamino es como se ha definido anteriormente y está conectado con un grupo alcoxi que tiene de 2 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

65 (Di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilo es un grupo (di)alquilaminocarbonilo, cuyo grupo (di)alquilamino es como se ha definido anteriormente.

- 5 (Di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4) es un grupo (di)alquilaminocarbonilo, cuyo grupo (di)alquilamino es como se ha definido anteriormente y está conectado mediante el grupo amino a un grupo carbonilo que está conectado a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.
- (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6) es un grupo (di)alquilaminocarbonilalcoxi, cuyo grupo (di)alquilamino es como se ha definido anteriormente y está conectado por el grupo amino a un grupo carbonilo que está conectado a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.
- 10 [Alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino es un grupo alcoxialquilamino, cuyo grupo amino está sustituido con un grupo alcoxialquilo y cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y cuyo grupo alquilo contiene de 2 a 6 átomos de carbono que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.
- 15 [Alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilo es un grupo alcoxialquilaminocarbonilo, cuyo grupo alcoxialquilamino es como se ha definido anteriormente.
- [Alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo alcoxialquilaminoalquilo, cuyo grupo alcoxialquilamino es como se ha definido anteriormente, está conectado por un grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.
- 20 [Alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4) es un grupo alcoxialquilaminoalcoxi, cuyo grupo alcoxialquilamino es como se ha definido anteriormente, está conectado por el grupo amino a un grupo alcoxi que contiene de 2 a 4 átomos de carbono que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.
- 25 [Alcoxicarbonil (C1-6)alquil (C1-6)]amino es un grupo amino sustituido con un grupo alcoxicarbonil (C1-6)alquilo (C1-6), cuyo grupo alcoxicarbonilo (C1-6) es como se ha definido anteriormente, está unido a un grupo alquilo (C1-6) como se ha definido anteriormente.
- 30 [Alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente y con un grupo alcoxialquilo cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, que está unido a un grupo alquilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.
- 35 [Alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilo es un grupo [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, como se ha definido anteriormente conectado mediante el grupo amino a un grupo carbonilo.
- [Alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.
- 40 [Alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4) es un grupo [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alcoxi que contiene de 2 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.
- 45 [Alquil (C1-6)][alquilcarbonil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente y con un grupo alquilcarbonilo cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.
- 50 [Alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente y con un grupo alquilcarbonilo cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente; conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.
- 55 [Alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo amino sustituido con un grupo alquilcarbonilo cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.
- 60 [Alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo amino sustituido con un grupo alcoxicarbonilo cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.
- 65 [Alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo amino sustituido con un grupo alcoxicarbonilo cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

5 [Alquil (C1-4)][alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es como se ha definido anteriormente y con un grupo alcoxicarbonilo cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

10 [Alquil (C1-6)][alquilcarbonil (C1-6)]aminoalcoxi (C1-6) es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que es como se ha definido anteriormente y con un grupo alquilcarbonilo cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

15 [Alquil (C1-6)][cicloalquilcarbonil (C3-6)]aminoalcoxi (C1-6) es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente y con un grupo cicloalquilcarbonilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente,

20 conectado mediante el grupo amino a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

25 [Alquil (C1-6)][hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4) es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente y con un grupo hidroxialquilo cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo carbonilo que está conectado a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

30 [Alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]amino es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que es como se ha definido anteriormente y con un grupo hidroxialquilo cuyo grupo alquilo contiene de 2 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

35 [Alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]amino como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

[Alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo es un grupo [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]amino como se ha definido anteriormente conectado mediante el grupo amino a un grupo carbonilo.

40 [Alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4) es un grupo [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]amino como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alcoxi cuyo resto alquilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

45 [Alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo alquilaminoalquilo, cuyo grupo alquilo del grupo alquilamino contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

50 [Alquil (C1-6)]aminoalcoxi (C2-4) es un grupo alquilaminoalcoxi, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alcoxi que contiene de 2 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

[Alquil (C1-6)]aminoalcoxicarbonilo (C2-4) es un grupo [alquil (C1-6)]aminoalcoxi (C2-4) como se ha definido anteriormente, conectado mediante el oxígeno del grupo alcoxi a un grupo carbonilo.

55 [Alquil (C1-6)]aminocarbonilo es un grupo alquilaminocarbonilo, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo carbonilo.

60 [Alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4) es un grupo [alquil (C1-6)]aminocarbonilo como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo carbonilo a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

[Alquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6) es un grupo [alquil (C1-6)]aminocarbonilo como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo carbonilo a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

65 [Alquilcarbonil (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alquil (C2-6)]amino es un grupo amino sustituido con un grupo alquilcarbonilo

cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, que es como se ha definido anteriormente y con un grupo alcóxialquilo cuyo grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente, cuyo grupo alquilo contiene de 2 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 [Alquilcarbonil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo amino sustituido con un grupo alquilcarbonilo cuyo grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

10 [Alquilcarbonil (C1-6)]aminoalcoxi (C1-6) es un grupo amino sustituido con un grupo alquilcarbonilo cuyo grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

15 [Cicloalquilcarbonil (C3-6)]aminoalcoxi (C1-6) es un grupo amino sustituido con un grupo cicloalquilcarbonilo cuyo grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

20 [Hidroxiálquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4) es un grupo amino sustituido con un grupo hidroxialquilo cuyo grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo carbonilo que está conectado a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

25 [Hidroxiálquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6) es un grupo amino sustituido con un grupo hidroxialquilo cuyo grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo carbonilo que está conectado a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

[Hidroxiálquil (C2-6)]amino es un grupo amino sustituido con un grupo hidroxialquilo cuyo grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono que es como se ha definido anteriormente.

30 [Hidroxiálquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo hidroxialquilaminoalquilo cuyo grupo [hidroxialquil (C2-6)]amino es como se ha definido anteriormente, está conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

35 [Hidroxiálquil (C2-6)]aminocarbonilo es un grupo hidroxialquilaminocarbonilo cuyo grupo [hidroxialquil (C2-6)]amino es como se ha definido anteriormente, está conectado mediante el grupo amino a un grupo carbonilo.

40 [Hidroxiálquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4) es un grupo hidroxialquilaminoalcoxi, cuyo [hidroxialquil (C2-6)]amino es como se ha definido anteriormente, está conectado mediante el grupo amino a un grupo alcoxi que contiene de 2 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

Heterociclilo de 5 o 6 miembros es un heterociclilo como se ha definido anteriormente con una estructura de anillo de 5 o 6 átomos.

45 (Di)alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4) es un grupo dialquilamino, cuyos grupos alquilo contiene cada uno de 1 a 6 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente, conectado mediante el grupo amino a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono con el mismo significado que se ha definido anteriormente.

50 halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere el flúor.

55 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos aromáticos, heterocíclicos y poliheterocíclicos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo de los cuales de 1 a 5 heteroátomos. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de anillos heteroarilo habituales incluyen grupos de anillo monocíclico de 5 miembros tales como tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, tiazolilo y similares; grupos monocíclicos de 6 miembros tales como piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares; y grupos de anillos heterocíclicos policíclicos tales como benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatienilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotiazol, benzoimidazol, tetrahidroquinolina cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, betacarbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares. Los anillos heteroarilo preferidos incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinoínilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, isoquinolínilo, indolilo, isoindolilo, acridínilo o benzoisoxazolilo.

65 Los grupos heteroarilo incluyen además un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado a uno o más

anillos heteroaromáticos o hetero no aromáticos en donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, indol y pirido[3,4-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-c]pirimidilo, pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,5-a]pirimidilo, pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazina, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, imidazotriazinilo, tieno[2,3-b]pirrol, pirrolo[2,3-d]pirimidilo, triazolopirimidilo, piridopirano. Se prefieren sistemas de anillos heteroaromáticos bicíclicos con de 6 a 9 átomos de C y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S u O, en los cuales un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos en los que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Son más preferidos los sistemas de anillos heteroaromáticos bicíclicos con de 6 a 8 átomos de C y 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N o S. Los más preferidos son los sistemas de anillos indol y tieno[2,3-b]pirrol. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" puede usarse de manera intercambiable con la expresión "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

15 Hidroxialquilo (C1-4) es un grupo hidroxialquilo, cuyo grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

Hidroxialcoxi (C1-6) es un grupo hidroxialcoxi, cuyo grupo alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente.

20 R621-alcoxi (C2-4) es un grupo alcoxi que contiene de 2 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo R621 como se ha definido.

R732carbonilo es R732 conectado mediante un grupo carbonilo en el que R732 es como se ha definido.

25 R733carbonilo es R733 conectado mediante un grupo carbonilo en el que R733 es como se ha definido.

R735carbonilo es R735 conectado mediante un grupo carbonilo en el que R735 es como se ha definido.

30 En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales, el punto de unión está en el último grupo. Cuando, en la definición de un sustituyente, se indica que "todos los grupos alquilo" de dicho sustituyente están opcionalmente sustituidos, esto también incluye el resto alquilo de un grupo alcoxi.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está o están sustituidos con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. "Compuesto estable" o "estructura estable" se define como un compuesto o estructura que es suficientemente robusta para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

40 La expresión "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

La expresión sal farmacéuticamente aceptable es bien conocida en la técnica. Pueden obtenerse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la presente invención o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico y similares. La función ácida puede hacerse reaccionar con una base orgánica o mineral, como sodio, hidróxido, hidróxido potásico o hidróxido de litio.

50 Las expresiones "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck", como se usan en el presente documento, significan cualquier patología u otra afección perjudicial en la que se sabe que Lck desempeña un papel. Las expresiones "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante tratamiento con un inhibidor de Lck. Las enfermedades o afecciones mediadas por Lck incluyen, pero sin limitación, el tratamiento de trastornos crónicos por linfocitos T y trastornos inflamatorios agudos en los que los linfocitos T desempeñan un papel prominente. Estas enfermedades o afecciones incluyen alergias, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, aterosclerosis, reestenosis, asma alérgica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, dermatitis atópica, hipersensibilidad de tipo retardado (DTH), rechazo agudo de trasplantes de órganos así como enfermedad de injerto contra hospedador (GvHD). Los inhibidores de Lck pueden usarse para el tratamiento de las indicaciones mencionadas anteriormente en el presente documento.

En la fórmula 1

R3 es (R31)(R32)CH₂O; o

R3 es cicloalcoxi (C3-7) que está opcionalmente sustituido con uno o más flúor o hidroxilo; o

65 R3 es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos entre R34, R35, R36, halógeno, hidroxilo o ciano;

R31 es H o alquilo (C1-5) opcionalmente sustituido con uno o más flúor, hidroxilo o alcoxi (C1-6);

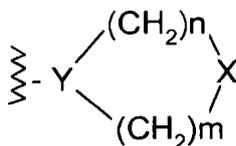
R32 es alquilo (C1-5) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

R34 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

R35 es alcoxi (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

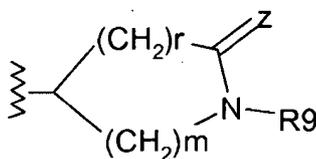
5 R36 es hidrógeno o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo o halógeno, siendo flúor el sustituyente preferido;

R4 es



10

o



15 o

R4 es alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes entre R8, flúor, hidroxilo; en donde

20 m es 1, 2 o 3;

n es 1, 2 o 3;

r es 1 o 2;

Y es CR5 o N;

X es O, CHR6, C(R66)(R67), NR7, C=O;

25 Z es O o

Z forma con R9 un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con R91;

R5 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

R6 es R61, R62, R63, R65, H, hidroxilo, flúor;

R7 es R71, R72, R73, R74, H;

30 R8 es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos entre alquilo (C1-4), hidroxilo, alcoxi (C1-6), amino, (di)[alquil (C1-4)]amino, [alquil (C1-4)]amino, halógeno;

R9 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

35 R61 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxycarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alcoxycarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4). Todos los grupos alquilo en R61 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor.

40 R62 es alcoxi (C1-6), hidroxialcoxi (C1-6), alcoxi (C1-3)alcoxi (C2-4), R621-alcoxi (2-4C), alquilcarboniloxi (C1-4), alquilaminocarboniloxi (C1-4), cicloalquilaminocarboniloxi (C3-6). Todos los grupos alquilo en R62 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor.

R63 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, [hidroxialquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]amino, alcoxycarbonilamino (C1-6), alquilaminocarbonilamino (C1-6), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, alquilcarbonilamino (C1-6), [alquilcarbonil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino. Todos los grupos alquilo en R63 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor.

45 R65 es heterociclilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, flúor o uno o más R651;

R66 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxycarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alcoxycarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4). Todos los grupos alquilo en R66 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor.

R67 es hidroxilo, alcoxi (C1-4) o flúor;

R71 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3). Todos los grupos alquilo en R71 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor.

R72 es alquilo (C1-4), que está sustituido con un grupo seleccionado entre R721, R722, R724 y R725;

55 R73 es R732carbonilo, R733carbonilo o R735carbonilo;

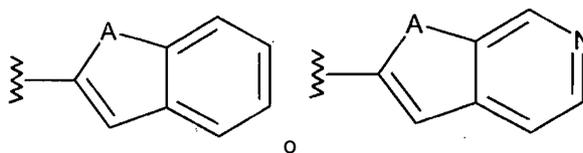
- R74 es heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o R741;
- R91 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;
- 5 R621 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, cualquiera de los grupos alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más flúor o;
- R621 es heterociclilo unido a N, opcionalmente sustituido con uno o más flúor;
- R651 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), alquilcarbonilo (C1-4). Todos los grupos alquilo en R651 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo.
- 10 R721 es alcoxi (C1-6), cicloalcoxi (C3-6), alcoxi (C1-6)-cicloalquilo (C3-6), alcoxi (C1-3)alcoxi (C2-4), aminoalcoxi (C2-4), [alquil (C1-6)]aminoalcoxi (C2-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalcoxi (C2-4), [hidroxialquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4), [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4), [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4), (ciclil-N)-alcoxi (2-4C), [alquilcarbonil (C1-6)]aminoalcoxi (C1-6), [alquil (C1-6)][alquilcarbonil (C1-6)]aminoalcoxi (C1-6), [cicloalquilcarbonil (C3-6)]aminoalcoxi (C1-6), [alquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6), [alquil (C1-6)][cicloalquilcarbonil (C3-6)]aminoalcoxi (C1-6), aminocarbonilalcoxi (C1-6), [alquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6), (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6), [hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6), (ciclil-N)carbonilalcoxi (C1-6). Todos los grupos alquilo en R721 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo.
- 15 R722 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, [hidroxialquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]amino, [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, ciclil-N. Todos los grupos alquilo en R722 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor. R724 es alcoxycarbonilamino (C1-6), [alcoxycarbonil (C1-6)alquil (C1-6)]amino, alquilaminocarbonilamino (C1-6), (ciclil-N)carbonilamino;
- 20 R725 es aminocarbonilo, [alquil (C1-6)]aminocarbonilo, (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilo, [hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilo, (ciclil-N)carbonilo, aminoalcoxycarbonilo (C2-4), [alquil (C1-6)]aminoalcoxycarbonilo (C2-4). Todos los grupos alquilo en R725 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor.
- 25 R732 es alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), (ciclil-N)alquilo (C1-4), [alquilcarbonil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][alquilcarbonil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), alcoxi (C1-6)alquilo (C1-4), cicloalcoxi (C3-6)alquilo (C1-4), aminocarbonilalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4). Todos los grupos alquilo en R732 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor.
- 30 R733 es alcoxi (C1-6);
- R735 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, ciclil-N. Todos los grupos alquilo en R735 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor.
- 40 R741 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), alquilcarbonilo (C1-4). Todos los grupos alquilo en R741 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o hidroxilo.
- 45 En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de fórmula I en donde R1 es uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-6) o halógeno.
- En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R1 es uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-3) o halógeno. Preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R1 es uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, metoxi o flúor.
- 50 En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R2 es hidrógeno o alquilo (C1-3) preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R2 es hidrógeno.
- 55 En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R3 es (R31)(R32)CH-0; R31 es H o alquilo (C1-5) opcionalmente sustituido con uno o más hidroxil; R32 es alquilo (C1-5) opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Preferentemente, R31 y R32 son independientemente alquilo (C1-3) y R31 está opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 60 En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R3 es cicloalcoxi (C3-7) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en flúor e hidroxilo.
- 65 En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R3 es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre R34, R35, R36, halógeno o hidroxilo. Preferentemente R3 es indol, indazol, azaindol, tienopirrol o pirrolopiridina. R34 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor y R35 es alcoxi (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Preferentemente

R34 es alquilo (C1-3), prefiriéndose que R34 sea metilo. Preferentemente R35 es alcoxi (C1-3), prefiriéndose que R35 sea metoxi. R36 es hidrógeno o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Preferentemente R36 es alquilo (C1-3), el R36 más preferido es metilo. Los sustituyentes de halógeno preferidos de R3 son flúor y cloro. Siendo los sustituyentes de flúor los más preferidos.

5

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde

R3 es



10

en donde

15

A es O o NR36, preferentemente A es NR36 y en donde cada C está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre R34, R35 y flúor en donde

R34 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

20

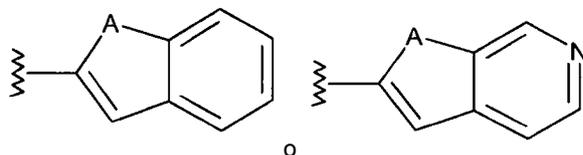
R35 es alcoxi (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

R36 es hidrógeno o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde

25

R3 es



30

en donde

A es O o NR36, preferentemente A es NR36 y en donde cada C está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre R34, R35 y flúor en donde

35

R34 es alquilo (C1-6);

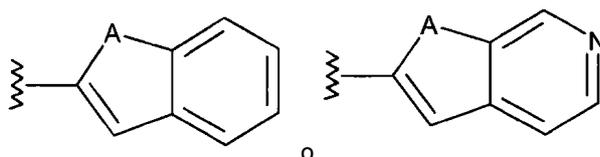
R35 es alcoxi (C1-6);

R36 es hidrógeno o alquilo (C1-6), preferentemente R36 es alquilo (C1-3), el R36 más preferido es metilo.

40

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde

R3 es



45

en donde

A es O o NR36, prefiriéndose que A sea NR36 y en donde cada C está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre R34, R35 y flúor; R34 y R35 son sustituyentes preferidos en donde

50

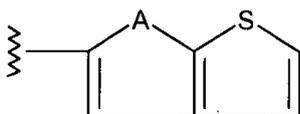
R34 es alquilo (C1-3), preferentemente R34 es metilo;

R35 es alcoxi (C1-3), preferentemente R35 es metoxi;

5 R36 es alquilo (C1-6), preferentemente R36 es alquilo (C1-3), el R36 más preferido es metilo.

En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde

10 R3 es



en donde

15 A es O o NR36, preferentemente A es NR36 y en donde cada C está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre R34, R35 y flúor en donde

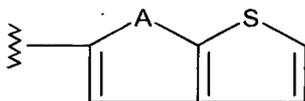
20 R34 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor, preferentemente, R34 es alquilo (C1-3) opcionalmente sustituido con uno o más flúor, más preferentemente R34 es alquilo (C1-3);

25 R35 es alcoxi (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Preferentemente, R35 es alcoxi (C1-3) opcionalmente sustituido con uno o más flúor; más preferentemente R35 es alcoxi (C1-3);

30 R36 es hidrógeno o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con hidroxilo o uno o más flúor, preferentemente R36 es hidrógeno o alquilo (C1-3) opcionalmente sustituido con hidroxilo o uno o más flúor, más preferentemente R36 es hidrógeno o alquilo (C1-3), siendo lo más preferido que R36 sea metilo.

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde

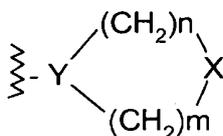
35 R3 =



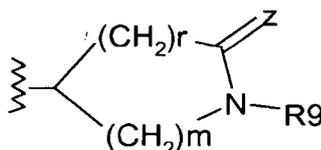
en donde

40 A es O o NR36 y en donde cada C está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre R34 y R35; en donde R34 es alquilo (C1-3), preferentemente R34 es metilo; R35 es alcoxi (C1-3), preferentemente R35 es metoxi; R36 es hidrógeno o alquilo (C1-6), preferentemente R36 es hidrógeno o alquilo (C1-3), más preferentemente R36 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R4 es



5 o



10 o

R4 es alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes entre R8, flúor, hidroxí; en donde

m es 1, 2 o 3;

15

n es 1, 2 o 3;

r es 1 o 2;

20

Y es CR5 o N;

X es O, CHR6, C(R66)(R67), NR7, C=O;

25

Z es O o

Z forma con R9 un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con R91;

R5 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

30

R6 es R61, R62, R63, R65, H, hidroxí, flúor;

R7 es R71, R72, R73, R74, H;

35

R8 es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos entre alquilo (C1-4), hidroxí, alcoxi (C1-6), amino, (di)[alquil (C1-4)]amino, [alquil (C1-4)]amino, halógeno;

R9 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

40

R61 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4)alquilcarbonil [(C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), todos los grupos alquilo en R61 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

45

R62 es alcoxi (C1-6), hidroxialcoxi (C1-6), alcoxi (C1-3)alcoxi (C2-4), R621-alcoxi (2-4C), alquilcarboniloxi (C1-4), alquilaminocarboniloxi (C1-4), cicloalquilaminocarboniloxi (C3-6), todos los grupos alquilo en R62 están opcionalmente sustituidos con uno o más F;

50

R63 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, [hidroxialquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]amino, alcoxicarbonilamino (C1-6), alquilaminocarbonilamino (C1-6), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, alquilcarbonilamino (C1-6), [alquilcarbonil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, todos los grupos alquilo en R63 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

55

R65 es heterociclilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, flúor o uno o más R651; R66 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-

6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), todos los grupos alquilo en R66 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

5

R67 es hidroxil, alcoxi (C1-4) o flúor;

R71 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3) cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

10

R72 es alquilo (C1-4), el cual está sustituido con R725;

R73 es R732carbonilo, R733carbonilo o R735carbonilo;

15

R74 es heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o R741;

R91 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

20

R621 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, todos los grupos alquilo en R621 están opcionalmente sustituidos con uno o más fluoro o;

R621 es heterociclilo unido a N, opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

25

R651 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), alquilcarbonilo (C1-4) todos los grupos alquilo en R651 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo;

30

R725 es aminocarbonilo, [alquil (C1-6)]aminocarbonilo, (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilo, [hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alcoxi (C1-6)]alquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alquil (C2-6)]aminocarbonilo, (ciclil-N)carbonilo, aminoalcoxicarbonilo (C2-4), [alquil (C1-6)]aminoalcoxicarbonilo (C2-4), todos los grupos alquilo en R725 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

35

R732 es alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxi (C1-6)]alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)]alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), (ciclil-N)alquilo (C1-4), [alquilcarbonil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][alquilcarbonil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), alcoxi (C1-6)alquilo (C1-4), cicloalcoxi (C3-6)alquilo (C1-4), aminocarbonilalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [alcoxi (C1-6)]alquil (C2-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), todos los grupos alquilo en R732 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

45

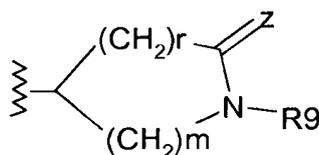
R733 es alcoxi (C1-6);

R735 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, ciclil-N, todos los grupos alquilo en R735 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

50

R741 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), alquilcarbonilo (C1-4) todos los grupos alquilo en R741 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor o hidroxilo.

En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R4 es



55

en donde

60

m es 1, 2 o 3, preferentemente, m es 1 o 2; r es 1 o 2; Z es O o Z forma con R9 un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con R91, preferentemente Z forma con R9 un anillo triazol opcionalmente sustituido con R91;

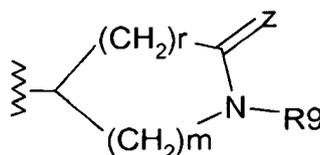
R9 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

R91 es alquilo (C1-6), preferentemente alquilo (C1-3) opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

5

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde

R4 es



10

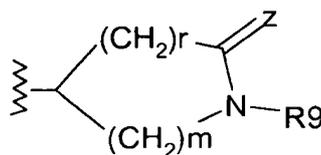
en donde

m es 1 o 2 y r es 1 o 2, preferentemente r es 1; Z es O y R9 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor, preferentemente R9 es alquilo (C1-3), prefiriéndose que R9 sea metilo.

15

En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde

R4 es



20

en donde m es 1 o 2, r es 1, Z es O, R9 es H o alquilo (C1-3), prefiriéndose que R9 sea metilo.

En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R4 es alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R8, flúor e hidroxilo en donde R8 es heteroarilo, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo (C1-4), hidroxilo, alcoxi (C1-6), amino, (di)alquil (C1-4)amino, [alquil (C1-4)]amino y halógeno.

25

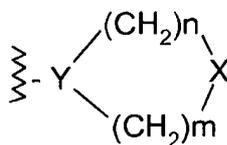
En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde R4 es alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes entre R8 o hidroxilo. R8 es heteroarilo, preferentemente, R8 es imidazol.

30

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde

35

R4 = es



en donde

40

m es 1, 2 o 3;

n es 1, 2 o 3;

45

Y es CR5 o N;

X es O, CHR6, C(R66)(R67), NR7, C=O;

R5 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

50

R6 es R61, R62, R63, R65, H, hidroxilo, flúor;

R7 es R71, R72, R73, R74, H;

5 R61 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4)alquilcarbonil [(C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), todos los grupos alquilo en R61 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

10 R62 es alcoxi (C1-6), hidroxialcoxi (C1-6), alcoxi (C1-3)alcoxi (C2-4), R621-alcoxi (2-4C), alquilcarboniloxi (C1-4), alquilaminocarboniloxi (C1-4), cicloalquilaminocarboniloxi (C3-6) todos los grupos alquilo en R62 están opcionalmente sustituidos con uno o más F;

15 R63 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, [hidroxialquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]amino, alcoxicarbonilamino (C1-6), alquilaminocarbonilamino (C1-6), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, alquilcarbonilamino (C1-6), [alquilcarbonil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, todos los grupos alquilo en R63 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

20 R65 es heterociclilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o flúor o uno o más R651;

25 R66 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)][alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), todos los grupos alquilo en R66 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

R67 es hidroxil, alcoxi (C1-4) o flúor;

30 R71 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3) todos los grupos alquilo en R71 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

R72 es alquilo (C1-4), el cual está sustituido con R725;

35 R73 es R732carbonilo, R733carbonilo o R735carbonilo;

R74 es heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o R741;

40 R91 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

R621 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, cualquiera de los grupos alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más flúor o;

45 R621 es heterociclilo unido a N, opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

R651 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), alquilcarbonilo (C1-4) todos los grupos alquilo en R651 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o hidroxilo;

50 R725 es aminocarbonilo, [alquil (C1-6)]aminocarbonilo, (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilo, [hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilo, (ciclil-N)carbonilo, aminoalcoxicarbonilo (C2-4), [alquil (C1-6)]aminoalcoxicarbonilo (C2-4), todos los grupos alquilo en R725 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

55 R732 es alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), (ciclil-N)alquilo (C1-4), [alquilcarbonil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][alquilcarbonil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), alcoxi (C1-6)alquilo (C1-4), cicloalcoxi (C3-6)alquilo (C1-4), aminocarbonilalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), todos los grupos alquilo en R732 están opcionalmente sustituidos ' con uno o más flúor;

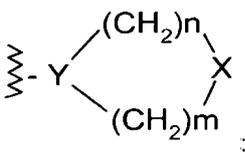
65 R733 es alcoxi (C1-6);

R735 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, ciclil-N, todos los grupos alquilo en R651 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

5 R741 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), alquilcarbonilo (C1-4) todos los grupos alquilo en R741 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor o hidroxilo.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en donde

10 R4 es



en donde

15 m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

20 Y es CR5;

X es O, CHR6, C(R66)(R67) o NR7;

R5 es H o alquilo (C1-6);

25 R6 es R61, R62, R63, R65, H o hidroxil;

R7 es R72, R73, R71, R74 o H;

30 R61 es aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4)[alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) o [alcoxicarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4); preferentemente R61 es aminoalquilo (C1-3), [alquil (C1-3)]aminoalquilo (C1-3), (di)[alquil (C1-3)]aminoalquilo (C1-3), [alquilcarbonil (C1-3)]aminoalquilo (C1-3) o [alcoxicarbonil (C1-3)]aminoalquilo (C1-3);

35 R62 es alquilcarboniloxi (C1-4), cicloalquilaminocarboniloxi (C3-6);

R63 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alquilcarbonil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, todos los grupos alquilo en R63 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

40 R65 es heterociclilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, flúor o uno o más R651, preferentemente R65 es azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina que está opcionalmente sustituida con uno o más oxo, flúor o uno o más R651; más preferentemente R65 es piperazina que está opcionalmente sustituida con uno o más oxo, flúor o uno o más R651.

45 R66 es [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4);

R67 es hidroxilo;

50 R71 es alquilo (C1-6);

R72 es alquilo (C1-4), el cual está sustituido con R725;

R73 es R732carbonilo, R733carbonilo o R735carbonilo;

55 R74 es heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o R741

R651 es alquilo (C1-4), alquilcarbonilo (C1-4), preferentemente R651 es metilo de metilcarbonilo;

60 R725 es (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilo;

R732 es alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), alcoxi (C1-6)alquilo (C1-4);

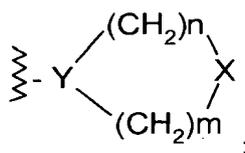
R733 es alcoxi (C1-6);

R735 es amino;

R741 es alquilcarbonilo (C1-4).

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula 1 en donde

R4 es



m es 1 o 2, prefiriéndose que m sea 2, n es 1 o 2; Y es CR5; X es CHR6 o NR7;

R5 es H o alquilo (C1-6), prefiriéndose que R5 sea H;

R6 es R63 o R65;

R7 es R71, R72, R73 o R74, H; prefiriéndose que R7 sea R73;

R63 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino o [alquilcarbonil (C1-6)][alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, cualquiera de los grupos alquilo de los cuales que está opcionalmente sustituido con uno o más flúor; preferentemente R63 es amino, [alquil (C1-3)]amino, (di)[alquil (C1-3)]amino, [alcoxi (C1-3)alquil (C2-3)]amino, [alquil (C1-3)][alcoxi (C1-3)alquil (C2-3)]amino, [alquilcarbonil (C1-3)][alcoxi (C1-3)alquil (C2-3)]amino, todos los grupos alquilo en R63 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor.

R65 es azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina que está opcionalmente sustituida con uno o más oxo, flúor o uno o más R651; preferentemente, R65 es piperazina que está opcionalmente sustituida con uno o más oxo, flúor o uno o más R651;

R71 es alquilo (C1-6); preferentemente R71 es alquilo (C1-3), prefiriéndose que R71 sea metilo.

R72 es alquilo (C1-4), el cual está sustituido con R725; preferentemente R72 es metilo sustituido con R725.

R73 es R732carbonilo, R733carbonilo o R735carbonilo; preferentemente R73 es R732carbonilo.

R74 es heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o R741; preferentemente R74 es pirano o piperidina opcionalmente sustituido con R741;

R651 es alquilo (C1-4), alquilcarbonilo (C1-4), preferentemente R651 es alquilo (C1-3), alquilcarbonilo (C1-3) es más preferido, R651 es metilo o metil-carbonilo.

R725 es (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilo, preferentemente R725 es (di)[alquil (C1-3)]aminocarbonilo, más preferentemente R725 es (di)[metil]aminocarbonilo.

R732 es alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), alcoxi (C1-6)alquilo (C1-4); preferentemente R732 es alquilo (1-3C), aminoalquilo (C1-3), (di)[alquil (C1-3)]aminoalquilo (C1-3), [hidroxialquil (C2-3)]aminoalquilo (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alcoxi (C1-3)alquilo (C1-3);

R733 es alcoxi (C1-6) preferentemente R733 es alcoxi (C1-3);

R735 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino,

R741 es alquilcarbonilo (C1-4), preferentemente R741 es metilcarbonilo.

En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

- 5 N-[2-metoxi-4-[8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina]fenil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-(4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 10 4-(3-(azetidin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
4-(3-((R)-1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 15 Acetato de (trans)-4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo,
N-(4-(3-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 20 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 25 N-(4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-(4-(3-((cis)-4r(3,3-difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 30 2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 35 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-(4-(3-(hidroximetil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 40 N-(4-(3-((1H-imidazol-1-il)metil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 45 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 50 N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-(4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 55 N-(4-(3-(1-carbamoilpiperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo,
- 60 N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(morfolin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 65

- 2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de isopropilo,
- 2-metoxi-4-(3-((trans)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 5 N-(4-(3-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 10 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((cis)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 15 N-(4-(3-((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-(3-((cis)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 20 4-(3-((cis)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 25 2-metoxi-4-(8-metil-3-((1r,3r)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopentil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 30 2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(N-(2-metoxietil)acetamido)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 35 4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- N-(4-(3-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 40 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 45 N-(4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 50 4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- (R)-N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 55 2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- N-(4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 60 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 65 (R)-4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,

- (S)-4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 5 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 10 N-(4-(3-((trans)-4-aminociclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 15 N-(4-(3-((trans)-4-(2,2-difluoroetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil(metil)carbamato de isopropilo,
- 20 5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida,
- N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 25 2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-4-hidroxiбутан-2-ilo,
- 4-fluoro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 30 N-(5-fluoro-2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 5-fluoro-2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2h-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de 5-hidroxiпентан-2-ilo,
- 35 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-sec-butilo,
- 40 N-(4-(3-(1'-acetil-1,4'-bipiperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 2-metoxi-4-(3-((S)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 45 ciclopentilcarbamato de (trans)-4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo,
- (R)-N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 50 (R)-N-(4-(3-(1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 55 4-cloro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida,
- 60 N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-6-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida,
- N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida,
- 65 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida,

- 4-hidroxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 5 4-(3-((trans)-4-(aminometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 1-metil-N-(4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida,
- 10 N-(2-hidroxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 15 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-((metilamino)metil)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- N-(4-(3-((trans)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 20 4-(3-((trans)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
- 25 5-cloro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-carboxamida,
- 30 N-(4-(3-((trans)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-(3-((trans)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 35 4-(3-((trans)-4-(metoxicarbonilmetil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-oxociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 40 N-(4-(3-((trans)-4-hidroxi-4-((metilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 45 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 50 5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-2-carboxamida,

En otro aspecto más la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

- 55 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 60 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 65 4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,

- 2-metoxi-4-(8-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 5 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]fenilcarbamato de isopropilo,
- 4-fluoro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 10 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo,
- N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 15 N-(4-(3-(azetidín-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de 5-hidroxipentan-2-ilo,
- 20 4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- N-(4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 25 N-(4-(3-((trans)-4-(aminometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 30 2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 35 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 40 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(N-(2-metoxietil)acetamido)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 45 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((trans)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 50 N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
- 55 2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilo carbamato de (S)-pentan-2-ilo y
- N-(4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 60

La invención también se refiere a aquellos compuestos en donde todas las definiciones específicas para A, X, Y, Z, m, n, r, R1 hasta R9 y todos los grupos sustituyentes en los diversos aspectos de las invenciones definidas en el presente documento anteriormente suceden en cualquier combinación dentro de la definición del compuesto 8-metil-1-fenilimidazo[1,5-a]pirazina de fórmula I.

65

Los compuestos de 8-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirazina de la invención estimulan al receptor de Lck. Todos los compuestos de la invención tienen una CI50 de 10 μ M o menor.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen una CI50 de menos de 100 nM. En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen una CI50 de menos de 10 nM.

5 El término CI50 significa la concentración del compuesto de ensayo que es necesaria para un 50% de la inhibición *in vitro*.

10 La inhibición de la actividad de cinasa puede medirse usando el ensayo de metal inmovilizado para fosfoquímicos (IMAP). IMAP es un ensayo de polarización de fluorescencia (FP) homogéneo basado en la captura por afinidad de los sustratos peptídicos fosforilados. IMAP usa sustratos peptídicos marcados con fluoresceína que, tras la fosforilación por una proteína cinasa, se unen a las denominadas nanopartículas de IMAP, que se derivatizan con complejos metálicos trivalentes. La unión provoca un cambio en la velocidad de movimiento molecular del péptido y da como resultado un aumento en el valor de FP observado para el marcador de fluoresceína unido al sustrato peptídico (Gaudet *et al.* A homogeneous fluorescence polarization assay adaptable for a range of protein serine/threonine and tyrosine kinases. J. Biomol. Screen (2003) 8, 164-175).

15 Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos, los expertos en la técnica saben que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua o forman especies solvatadas cuando se concentran en una solución con un disolvente orgánico apropiado. Los compuestos de esta invención incluyen los hidratos o solvatos de los compuestos enumerados.

20 Pueden existir uno o más compuestos de la invención en formas tanto no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol y se pretende que la presente invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. "Solvato" quiere decir una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba solvatos tanto en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es H₂O.

25 Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de fórmula (I) en el presente documento incluye referencia a las sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal o sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula I puede contener tanto un resto básico, tal como, pero sin limitarse a, una piridina o imidazol, y un resto ácido, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y están incluidas dentro del término "sal o sales" tal como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

30 La presente invención también abarca compuestos de la presente invención marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 17O, 35S, 18F y 36Cl, respectivamente.

35 Algunos compuestos de fórmula I marcados con isótopos (por ejemplo, aquellos marcados con 3H y 14C) son útiles en ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. En particular se prefieren los isótopos tritados (es decir, 3H) y carbono-14 (es decir, 14C) por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, 2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, en algunas circunstancias puede preferirse. Generalmente, pueden prepararse compuestos de fórmula I marcados con isótopos por los procedimientos siguientes, análogos a aquellos desvelados en los esquemas y/o en los ejemplos más adelante en el presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente apropiado por un reactivo no marcado isotópicamente.

40 Los compuestos de fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I), así como sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como trans, así como sus mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

45 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas por métodos bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de

fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. También pueden separarse los enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Es posible también que los compuestos de fórmula (I) existan en formas tautoméricas diferentes, y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina

5 de los compuestos están incluidas en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos y ésteres de los compuestos), tales como los que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas

10 diastereoméricas, están incluidos dentro del alcance de la presente invención, ya que son isómeros posicionales. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente exentos de otros isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los otros estereoisómeros u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R tal como se ha definido por la IUPAC 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal", "solvato" y "éster",

15 se pretende que se aplique igualmente a la sal, solvato y éster de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros o racematos de los compuestos de la invención.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de 8-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirazina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen la fórmula general I en una mezcla con agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los

20 auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los destinatarios de la misma.

La invención incluye además un compuesto de fórmula I en combinación con uno o más fármacos distintos.

Las composiciones incluyen, por ejemplo, las adecuadas para administración oral, sublingual, subcutánea,

25 intravenosa, intramuscular, nasal, local o rectal, todas en formas farmacéuticas unitarias para administración.

Para administración oral, el principio activo puede presentarse como unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones y similares.

Para administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención puede presentarse en recipientes

30 monodosis o multidosis, por ejemplo, líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo, en viales y ampollas selladas y también pueden almacenarse en una condición criodesecada (liofilizada) que requiere únicamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, antes de usarse.

Mezclado con agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables similares, por ejemplo, como se describe en la referencia estándar, Gennaro, A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª edición., Lippincott

35 Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente la parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), el principio activo puede comprimirse en formas farmacéuticas sólidas, tales como píldoras, comprimidos o procesarse en cápsulas o supositorios. Mediante líquidos farmacéuticamente aceptables, el principio activo puede aplicarse en forma de una composición fluida, por ejemplo, en forma de una preparación para inyección, en forma de una solución, suspensión,

emulsión o en forma de un pulverizador, por ejemplo, un pulverizador nasal.

40 Para producir formas farmacéuticas sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales, tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los vehículos adecuados con los que puede administrarse el principio activo de la invención en forma de composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas. Para administración parenteral,

45 pueden usarse suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes de dispersión farmacéuticamente aceptables y/o agentes humectantes, tales como propilenglicol o butilenglicol.

La invención incluye además una composición farmacéutica, según se ha descrito anteriormente, en combinación con material de envasado adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envasado instrucciones para el

50 uso de la composición para el uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

La dosis exacta y el régimen de administración del principio activo o de una composición farmacéutica del mismo, puede variar dependiendo del compuesto particular, la vía de administración y la edad y el estado del sujeto individual al que se va a administrar el medicamento.

En general, la administración parenteral requiere menores dosis que otros métodos de administración que son más dependientes de la absorción. Sin embargo, una dosis adecuada para seres humanos puede ser de 0,05-25 mg por

55 kg de peso corporal. La dosis deseada puede presentarse como una dosis o como múltiples subdosis administradas a intervalos adecuados a lo largo del día o, en caso de receptores de sexo femenino, como dosis para su administración a intervalos diarios adecuados a lo largo del ciclo menstrual. La dosis así como la pauta de administración pueden diferir entre un receptor de sexo femenino o masculino.

60 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en terapia.

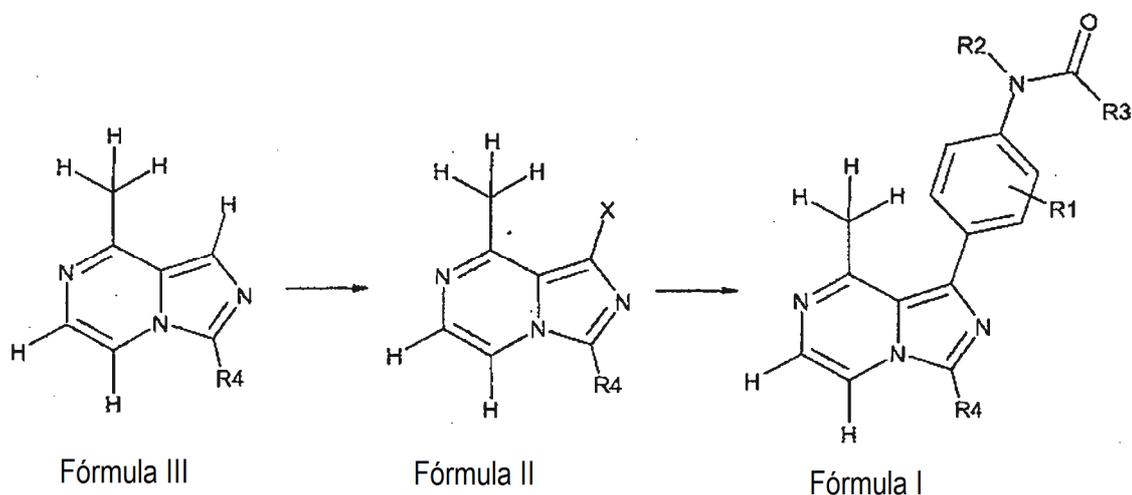
Un aspecto adicional de la invención se encuentra en el uso de compuestos de 8-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirazina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que tiene la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por Lck o afecciones mediadas por Lck.

65 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de compuestos de 8-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirazina que

tienen la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de trastornos crónicos de linfocitos T así como trastornos inflamatorios agudos en los que los linfocitos T desempeñan un papel prominente. En otro aspecto más, la invención se refiere al uso de compuestos de 8-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirazina que tienen la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por Lck. Estos son el tratamiento de trastornos crónicos de linfocitos T y trastornos inflamatorios agudos en los que los linfocitos T desempeñan un papel prominente. Estas enfermedades o afecciones incluyen alergias, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, aterosclerosis, reestenosis, asma alérgica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, dermatitis atópica, hipersensibilidad de tipo retardado (DTH), rechazo agudo de trasplantes de órganos así como enfermedad de injerto contra hospedador (GvHD). En particular, los compuestos pueden usarse para tratar la psoriasis, artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple (MS) y rechazo de trasplantes.

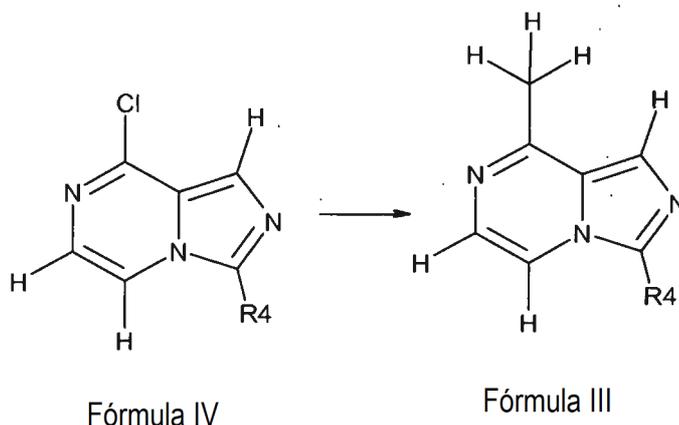
Métodos adecuados para preparar derivados de 8-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirazina;

Pueden prepararse compuestos de fórmula I a partir de compuestos de fórmula II, en los cuales el sustituyente X es un sustituyente cloro, bromo o yodo, usando reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio tales como reacciones de Suzuki, Stille o Negishi. Pueden prepararse compuestos de fórmula II a partir de compuestos de Fórmula III usando reactivos de halogenación tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida o bromo (Esquema 1).



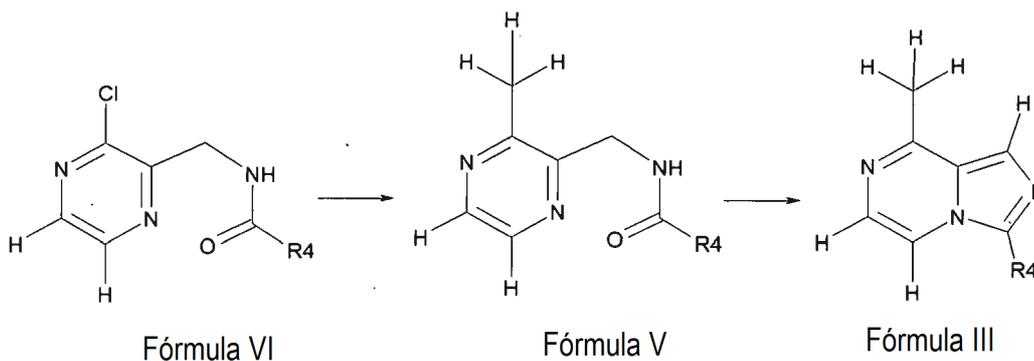
Esquema 1

Pueden prepararse compuestos de fórmula III a partir de compuestos de fórmula IV usando reacción mediada por paladio para convertir el sustituyente 8-cloro en el sustituyente 8-metilo. Son reactivos adecuados, por ejemplo, cloruro de complejo bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) con diclorometano como fuente de paladio y trimetilboroxina para proporcionar el grupo metilo (Esquema 2). Los compuestos de fórmula IV se describen en la bibliografía (por ejemplo, documento WO2007112005, documento WO2009008992).



Esquema 2

- Otro método para preparar compuestos de fórmula III es a partir de compuestos de fórmula V usando condiciones de ciclación tales como calentamiento con oxiclورو de fósforo. Pueden prepararse compuestos de fórmula V a partir de compuestos de fórmula VI usando una reacción mediada por paladio para convertir el sustituyente cloro en el sustituyente metilo como se describe antes para la transformación de los compuestos de fórmula IV en compuestos de fórmula III, tal como se indica en el esquema 3.

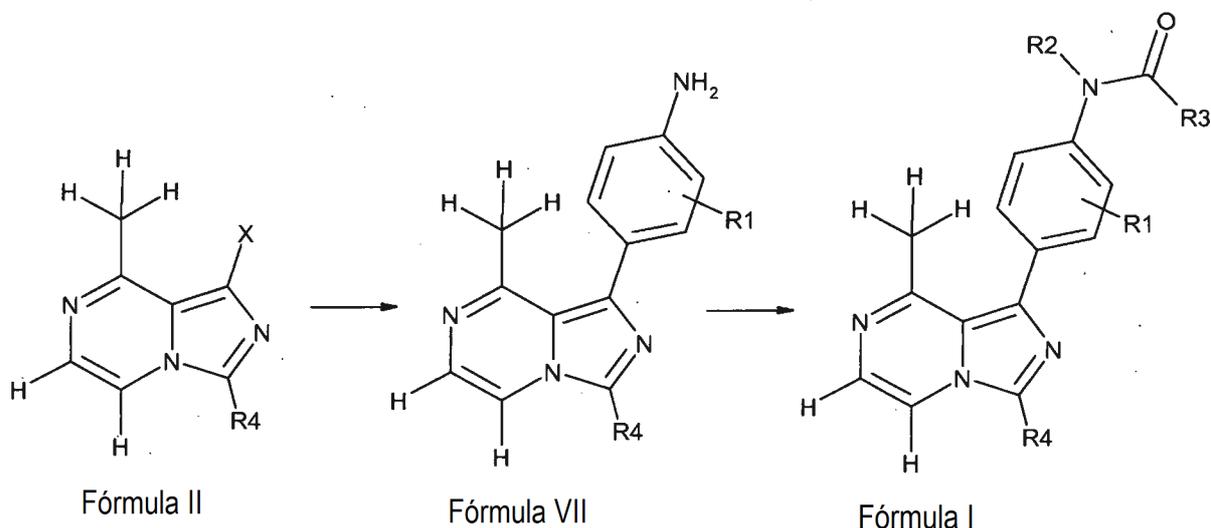


10

Esquema 3

- Durante las conversiones que implican compuestos de fórmula II a VI, el resto R4 puede contener funcionalidades que están protegidas usando un grupo protector adecuado, el resto R4 puede modificarse, o R4 puede experimentar una combinación de etapas de protección/ desprotección y modificación. Distintos grupos protectores conocidos en la técnica se describen en "Protective Groups In Organic Synthesis" de Greene T. W. y Wuts P. G. M. (John Wiley & Sons, Nueva York). Un ejemplo de dicha estrategia de síntesis es el uso del grupo protector benciloxicarbonilo para proteger una amina en R4 y después la desprotección transforma la amina resultante en una acetamida.

20



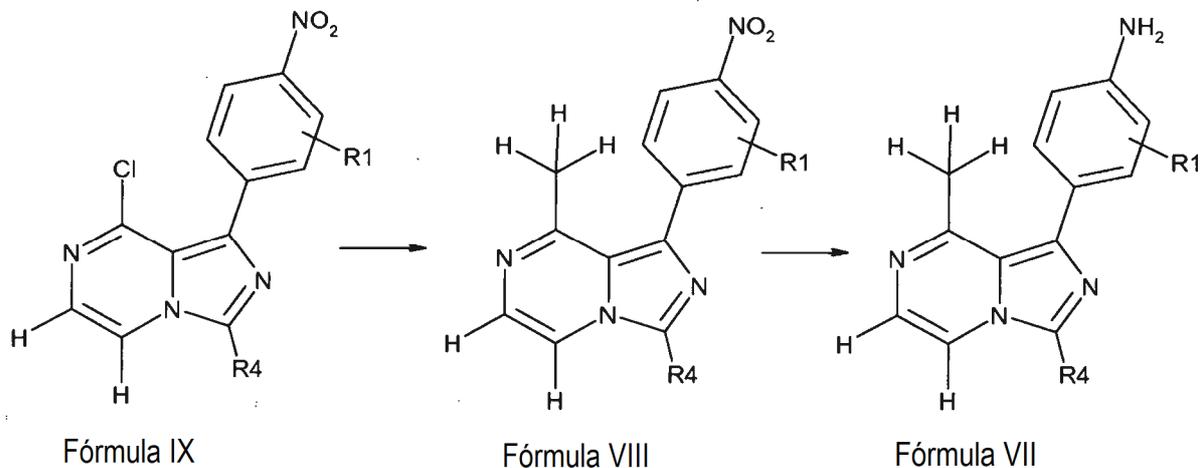
Esquema 4

- Otro método para preparar compuestos de fórmula I es a partir de compuestos de fórmula VII usando una reacción de formación de amida tal como tratamiento del compuesto VII con cloruros de ácido o una reacción de formación de carbamato tal como tratamiento del compuesto VII con un cloroformiato. Pueden prepararse compuestos de fórmula VII a partir de compuestos de fórmula II usando reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio tales como reacciones de Suzuki, Stille o Negishi opcionalmente combinadas con el uso de grupos protectores (Esquema 4).

30

Una vía alternativa para preparar compuestos de fórmula VII es mediante reducción de los compuestos de nitro correspondientes de fórmula VIII (por ejemplo usando cinc en ácido acético). Pueden prepararse compuestos de fórmula VIII a partir de compuestos de fórmula IX usando una reacción mediada por paladio para convertir el

sustituyente 8-cloro en el sustituyente 8-metilo (Esquema 5). Los reactivos adecuados son, por ejemplo, de cloruro de complejo bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) con diclorometano como fuente de paladio y trimetilboroxina para proporcionar el grupo metilo.

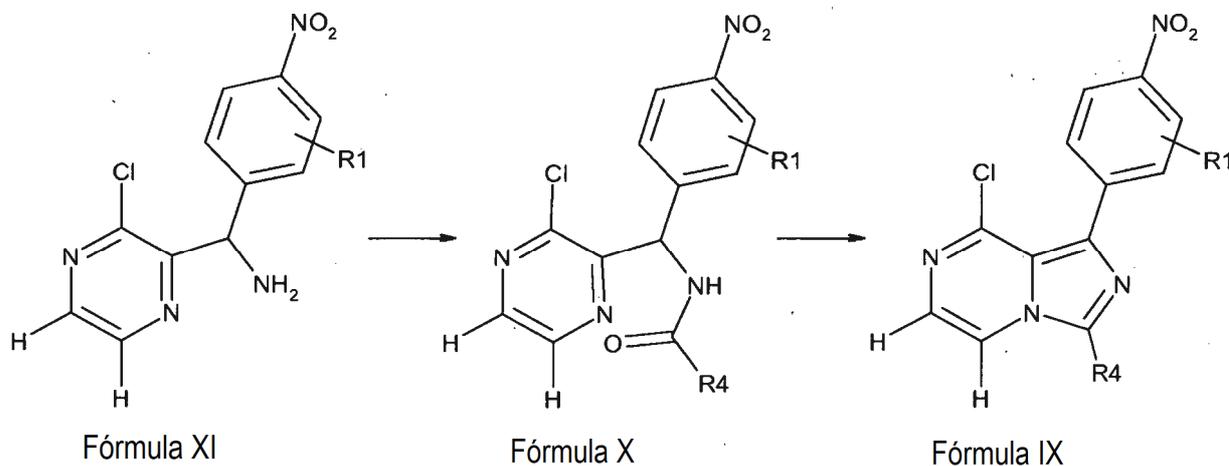


5

Esquema 5

10 Pueden prepararse compuestos de fórmula IC a partir de compuestos de fórmula X mediante una reacción de formación de anillo usando condiciones como el tratamiento con oxiclorigo de fósforo. Los compuestos de fórmula X pueden obtenerse a partir de compuestos de Fórmula XI usando una reacción de formación de amida tal como el tratamiento del compuesto XI con cloruros de ácido o con reacción de acoplamiento de ácido y péptido tal como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (Esquema 6).

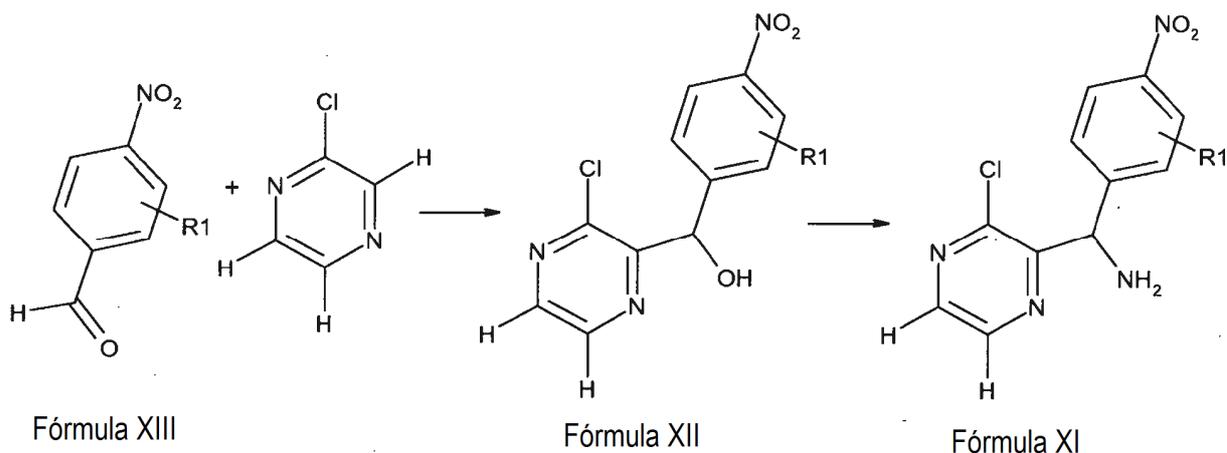
15 De nuevo, durante las síntesis que implican compuestos de fórmula VII a XI, el resto R4 puede contener grupos protectores o experimentar modificaciones.



20 Esquema 6

25 Pueden prepararse compuestos de fórmula XI a partir de compuestos de fórmula XII usando estrategias de síntesis bien conocidas en la técnica para la transformación de un alcohol en una amina (Esquema 7). Una estrategia es la transformación del alcohol en un cloruro usando cloruro de tionilo. Este cloruro se transforma después en una amina usando amoniaco. El cloruro también puede transformarse en una azida usando azida sódica y esta azida se reduce después, por ejemplo, mediante reacción de Staudinger usando trifenilfosfina. Pueden prepararse compuestos de fórmula XII a partir de aldehídos de fórmula XIII y 2-cloropirazina mediante desprotonación del último compuesto usando una base fuerte tal como tetrametilpiperidina de litio de acuerdo con las condiciones descritas en la bibliografía (por ejemplo, Bioorg. Med. Chem. 16, 1359, (2008)).

30



Esquema 7

- 5 Durante todas estas conversiones, el resto R1 puede permanecer sin cambios, puede contener un grupo protector o puede experimentar una modificación. Un ejemplo de lo último es la transformación de un metoxi en un grupo hidroxilo.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

10 **Ejemplos**

Comentarios generales:

15 Las estructuras de los ejemplos se convirtieron en un nombre usando ChemDraw versión 9.0.7. Se usaron las descripciones cis y trans para describir la relación entre dos ligandos unidos a átomos separados que están conectados por un doble enlace o están contenidos en un anillo (Pure and Applied Chemistry 68, 2193-2222 (1996)).

Los espectros de la RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker (400 MHz) con deuteriocloroformo como disolvente a menos que se especifique de otro modo. El desplazamiento químico se informa como valores δ (partes por millón) con respecto a tetrametilsilano como patrón interno.

20 MS: Los espectros de la electronebulización se registraron en el MS de cuadrupolo simple API-165 de Applied Biosystems alternando el modo de ion positivo y negativo usando inyección de flujo. El intervalo de masa era de 120 a 2000 Da y se escaneó con un intervalo de incremento de 0,2 Da. y el voltaje capilar se ajustó a 5000 V. Se usó gas N₂ para la nebulización.

25 Espectrómetro LC-MS (Waters) Detector: PDA (200-320 nm), Detector de masas: ZQ
 Eluyentes: A: acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05 %, B: acetonitrilo/agua = 1/9 (v/v) con ácido trifluoroacético al 0,05 %

Columna 1: Chromolith Performance, RP-18e, 4,6x100 mm,

Método de gradiente: Caudal: 4 ml/min

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0,0	100	0
3,60	0	100
4,00	0	100
4,05	100	0
6,00	100	0

30

Columna 2: XBridge C18, 3,5 μm, 4,6x20 mm

Método de gradiente: Caudal: 4 ml/min

Tiempo (min.)	A (%)	B (%)
---------------	-------	-------

ES 2 711 254 T3

0,0	100	0
1,60	0	100
3,10	0	100
3,20	100	0
5,00	100	0

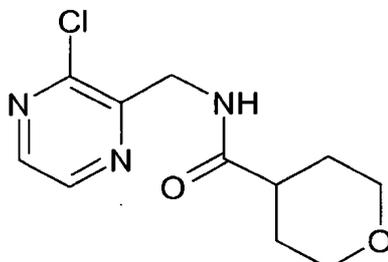
UPLC: Sistema acquity UPLC de Waters; Columna: BEH C18 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm, Detector: PDA (200-320 nm),
 Detector de masas: SQD

5 Eluyentes: A: acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,035 %, B: acetonitrilo/agua = 1/9 (v/v) con ácido trifluoroacético al 0,035 %

Tiempo (min)	Método 60_100		Método 40_80		Método 0_60	
	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)
	Caudal: 0,75 ml/min		Caudal: 0,65 ml/min		Caudal: 0,60 ml/min	
0,0	40	60	60	40	100	0
3,00	0	100	20	80	40	60
3,20	0	100	0	100	0	100
3,69	0	100	0	100	0	100
3,70	40	60	60	40	100	0

Ejemplo 1

N-[2-metoxi-4-[8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina]fenil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

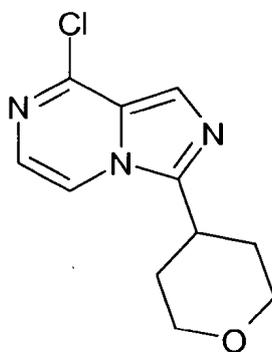
5 **1a. Síntesis de N-[(3-cloro-2-pirazinil)metil]-(tetrahydro-2H-piran)-4-carboxamida**

10 Se disolvió clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 70 %; 133 mmol, 17,36 g) en diclorometano (200 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (445 mmol, 77 ml) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (133 mmol, 42,8 g) se añadieron (se observó aumento de temperatura). Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (89 mmol, 27,5 g) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

15 Después se añadió agua (600 ml) a la mezcla de reacción. La emulsión formada se filtró sobre Dicalite y se lavó con diclorometano y agua. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se añadió tolueno. El acetato de etilo se evaporó y los cristales se recogieron para producir 9,25 g de pequeñas agujas de color gris del compuesto del título. La cristalización del licor madre proporcionó una segunda cosecha de 2,04 g del compuesto del título.

20 RMN ¹H: δ 1,82 - 1,93 (m, 4H), 2,48-2,57 (m, 1H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 4,02 - 4,09 (m, 2H), 4,70 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2 Hz, 1H).

1b. Síntesis de 8-cloro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina

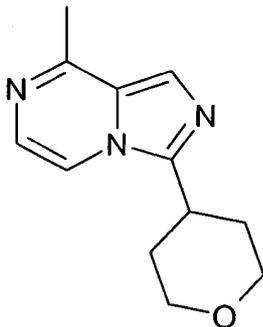


25 A la N-[(3-cloro-2-pirazinil)metil]-(tetrahydro-2H-pirano)-4-carboxamida (43,8 mmol, 11,2 g) en acetonitrilo (280 ml) a 55 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió N,N-dimetilformamida (25,7 mmol, 2 ml) y oxiclورو de fósforo (219 mmol, 20,4 ml) (se observó un pequeño aumento de temperatura a 60 °C). Después de tres horas la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se coevaporó dos veces con tolueno. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se añadió gota a gota a amoniaco anhidro 7 N en metanol (140 ml). Esta mezcla se concentró de nuevo y se añadió diclorometano y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (sat.). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad dando 10,48 g del compuesto del título. A partir de este producto en bruto, se purificaron 2,2 gramos por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) produciendo 1,78 gramos de 8-cloro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina.

30 RMN ¹H: δ 1,87 - 1,96 (m, 2H), 2,10 - 2,22 (m, 2H), 3,20 - 3,29 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 2H), 4,12-4,18 (m, 2H), 7,35 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

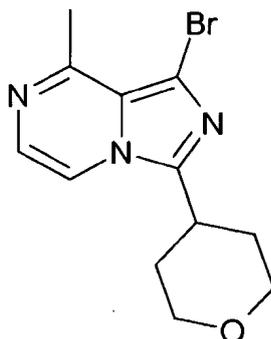
40

1c. Síntesis de 8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina



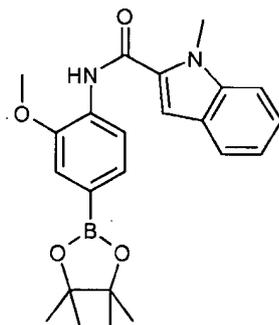
- 5 Se burbujeó nitrógeno durante 5 minutos a través de una suspensión de 8-cloro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (2,23 mmol, 531 mg) y carbonato potásico (3,35 mmol, 463 mg) en dioxano (1,5 ml) y después se añadió trimetilboroxina (4,47 mmol, 1,249 ml, 50 % en peso de solución en tetrahydrofurano) y cloruro de complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) con diclorometano (0,223 mmol, 181 mg). Después de calentar la reacción a 100 °C durante una hora, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. Se añadió diclorometano y agua, la
- 10 capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para producir 374 mg de 8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina.
RMN ¹H: δ 1,89-1,97 (m, 2H), 2,10 - 2,21 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 2H), 4,11 -4,17 (m, 2H), 7,43 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).

15 1d. Síntesis de 1-bromo-8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina



- 20 A una solución de 8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,888 mmol, 193 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,888 mmol, 158 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C (temperatura de baño) durante 15 min. Se añadió diclorometano y agua, la capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para proporcionar 246 mg de 1-bromo-8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina.
25 RMN ¹H: δ 1,83 - 1,91 (m, 2H), 2,08 - 2,20 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,13 - 3,22 (m, 1H), 3,54 - 3,62 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 7,40 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5 Hz, 1H).

1e. Síntesis de N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



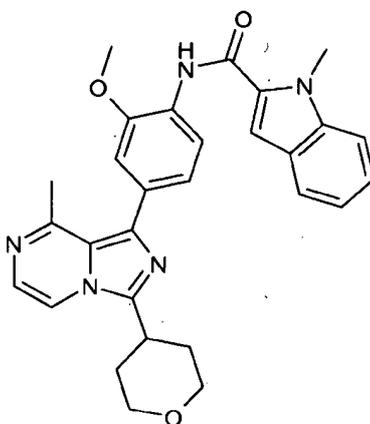
- 30 Se suspendió ácido 1-metilindol-2-carboxílico (35,4 mmol, 6,2 g) en diclorometano (300 ml), se añadió N,N-

dimetilformamida (0,389 mmol, 0,030 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (38,9 mmol, 3,70 ml) y la suspensión se agitó durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar cloruro de 1-metil-1H-indol-2-carbonilo (6,9 g).

5 A una solución de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (4,01 mmol, 1 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,401 mmol, 0,049 g) en diclorometano (5 ml) y piridina (5 ml) se le añadió cloruro de 1-metil-1H-indol-2-carbonilo (5,22 mmol, 1,010 g) y esta solución se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con tolueno. Al residuo se le añadió diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano) produjo N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (1,5 g).

LC-MS columna 1: Tr 5,05 min (M+H)⁺ = 407.

15 1f. Síntesis de N-[2-metoxi-4-[8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina]fenil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



20 A una solución de 1-bromo-8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,101 mmol, 30 mg) y N-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (0,101 mmol, 41,2 mg) en dioxano (1 ml) se le añadió carbonato potásico 2 M (ac.) (0,406 mmol, 203 µl) y cloruro de complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) con diclorometano (0,020 mmol, 16,38 mg). La reacción se calentó en el microondas a 140 °C durante 12 minutos. Se añadió diclorometano y agua, la capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se concentró. La purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptanos/acetato de etilo 3/10 a acetato de etilo) produjo 30 mg del compuesto del título.

25 RMN ¹H: δ 1,92 - 1,99 (m, 2H), 2,17 - 2,31 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,23 - 3,32 (m, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,17 - 7,21 (m, 3H), 7,34 - 7,44 (m, 3H), 7,58 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H).

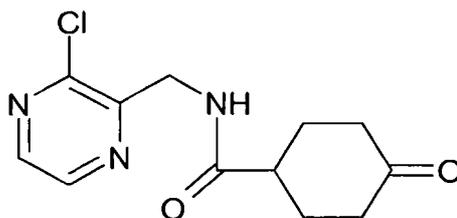
UPLC: Método 40_80: Tr = 0,96 min, (M+H)⁺ = 496

30 Ejemplo 2

N-(4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

35

2a. Síntesis de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-oxociclohexanocarboxamida

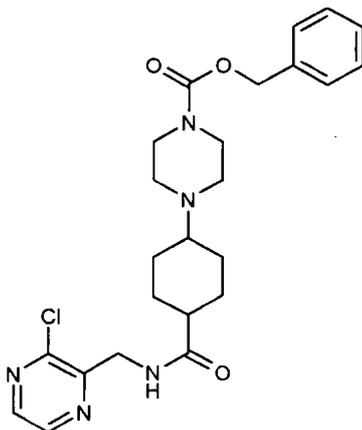


40 A una suspensión en agitación de clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (3,89 mmol, 0,70 g) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió posteriormente trietilamina (7,78 mmol, 1,08 ml), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (4,67 mmol, 1,77 g) y, finalmente, 4-oxociclohexanocarboxilato

(3,89 mmol, 553 mg). Después de agitar durante 16 horas, la suspensión se filtró sobre Decalite. El Decalite se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con agua, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo). El producto se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y se concentró al vacío para proporcionar 1,09 g del compuesto del título.

5 RMN ¹H: δ 2,03 - 2,14 (m, 2H), 2,22-2,30 (m, 2H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,52 - 2,60 (m, 2H), 2,68 - 2,78 (m, 1H), 4,73 (d, J = 4 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 8,34 - 8,37 (m, 1H), 8,46 (d, J = 2 Hz, 1H).

2b. Síntesis de 4-[4-[(3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil]ciclohexil]piperazin-1-carboxilato de bencilo



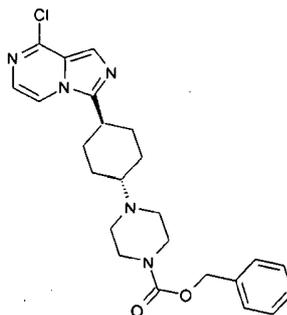
10

Se disolvió N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-oxociclohexanocarboxamida (3,7 mmol, 1 g) en diclorometano (10 ml) y se añadió ácido acético (0,1 ml). A esta solución se le añadió posteriormente 1-piperazincarboxilato de bencilo (11,2 mmol, 2,16 ml) y cianoborohidruro sódico (7,47 mmol, 0,47 g). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de separación de fase, se concentraron a presión reducida y se purificaron usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano / metanol) para producir 2,35 g del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

20 LC-MS columna 1: Tr 2,78 min (M+H)⁺ = 472, Tr 2,85 min (M+H)⁺ = 472

2c. Síntesis de trans-4-(4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



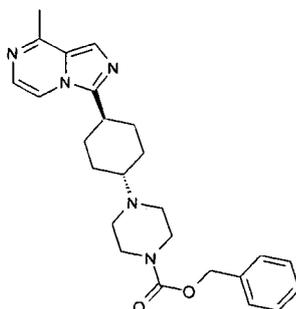
25

Se usó 4-[4-[(3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil]ciclohexil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (4,03 mmol, 1,9 g) para dar, después de reacción a 70 °C durante una hora usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa Ib, el producto en bruto. La purificación de este producto en bruto usando cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de tolueno/acetona (85/15 que contiene trietilamina al 0,1 % a 1/1, seguido de diclorometano/metanol 4/1) dio 0,14 g del isómero cis y 0,30 g del compuesto del título.

30

RMN ¹H: δ 1,38-1,54 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 4H), 2,43-2,64 (m, 5H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 7,14 -7,39 (m, 6H), 7,60 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H).

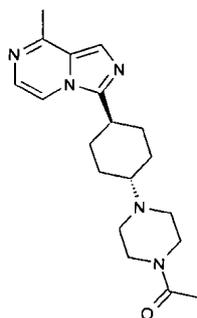
2d. Síntesis de trans-4-(4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



- 5 A trans-4-(4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (0,66 mmol, 300 mg) y carbonato potásico (0,991 mmol, 137 mg) en dioxano (2 ml), se le añadió trimetilboroxina (1,982 mmol, 0,559 ml, 50 % en peso de solución en tetrahidrofurano) y se burbujó nitrógeno a través de la suspensión durante un par de minutos. Después se añadió cloruro de complejo 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) con diclorometano (0,066 mmol, 53,4 mg) y la reacción se agitó a 100 °C. Después de dos horas la reacción se enfrió, se filtró a través de Decalite y
- 10 se aclaró con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/metanol 9/1) para dar 224 mg de trans-4-(4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo.
- RMN ¹H: δ 1,39-1,52 (m, 2H), 1,77-1,92 (m, 2H), 2,03-2,17 (m, 4H), 2,43-2,65 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,85 - 2,94 (m, 1H), 3,51 -3,57 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,42 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H).

15

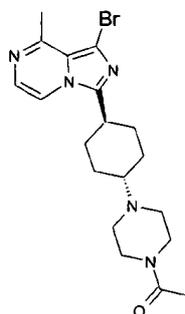
2e. Síntesis de 1-(4-((trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona



- 20 Se disolvió trans-4-(4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (0,507 mmol, 0,22 g) en ácido clorhídrico al 37 % (23,70 mmol, 2 ml,) y después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se añadió agua (4 ml). Esta mezcla se lavó con éter dietílico (5 ml), la fracción acuosa se concentró a presión reducida y se coevaporó con etanol y diclorometano para dar 190 mg de amina.
- 25 A esta amina se le añadió diclorometano (2 ml) y la suspensión resultante se agitó y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (5,66 mmol, 0,79 ml) seguida de cloruro de acetilo (0,849 mmol, 0,061 ml). La reacción se controló por LCMS (tr del producto: 0,49 min). Una vez completada la conversión, la reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre un filtro de separación de fase y se concentraron a presión reducida. La
- 30 purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano (que contiene trietilamina al 1 %) /metanol 100/0 a 85/15) dio 144 mg del compuesto del título.
- RMN ¹H: δ 1,40-1,57 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,48-2,72 (m, 5H), 2,77 (s, 3H), 2,86 - 2,96 (m, 1H), 3,47 - 3,71 (m, 4H), 7,42 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H).

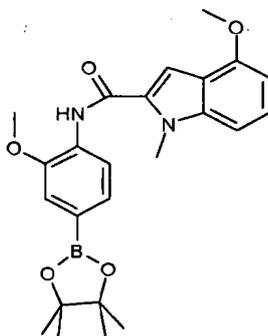
35

2f. Síntesis de 1-(4-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona



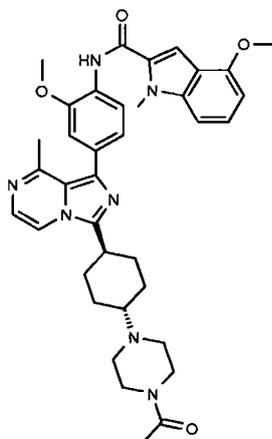
- 5 A una solución en agitación de 1-(4-((trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona (0,422 mmol, 144 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,422 mmol, 75 mg). Después de dos horas a 60 °C la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó con cromatografía
- 10 en columna sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) para proporcionar 176 mg del compuesto del título.
RMN ¹H: δ 1,40-1,57 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,44-2,72 (m, 5H), 2,81 - 2,90 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,46 - 3,71 (m, 4H), 7,38 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4 Hz, 1H).

- 2 g. Síntesis de 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida
- 15



- 20 A ácido 4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (24,4 mmol, 5 g) y cloruro de oxalilo (24,4 mmol, 2,3 ml) en diclorometano (60 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida (1,22 mmol, 95 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se formó una solución transparente (aproximadamente 4 horas). La mezcla se concentró al vacío. El residuo, cloruro de 4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carbonilo, se añadió a una solución de pinacol éster del ácido 4-amino-3-metoxifenilborónico (24,2 mmol, 6,03 g) y 4-dimetilaminopiridina (2,419 mmol, 0,296 g) en piridina (30 ml) y diclorometano (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y ácido clorhídrico 2 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para producir 10,55 g del compuesto del título.
- 25 RMN ¹H: δ 1,35 (s, 12H) 3,99 (s, 6H) 4,10 (s, 3H), 6,55 (d, J = 9Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,24 - 7,51 (m, 3H), 8,51 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,73 (s a, 1H).
- 30

2h. Síntesis de N-(4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1f, la 1-(4-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona (0,059 mmol, 25 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (0,059 mmol, 26 mg) dieron, después de la purificación en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M), 11 mg del compuesto del título.

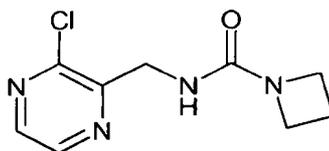
10 RMN ¹H: δ 1,35-2,15 (m, 8H), 2,03 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,42 - 2,58 (m, 5H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 3,40 - 3,59 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,50 (d, J = 9Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,09-7,23 (m, 3H), 7,36 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H).

15 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,25 min, (M+H)⁺ = 650

Ejemplo 3

4-(3-(azetidín-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo

20 3a. Síntesis de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)azetidín-1-carboxamida.

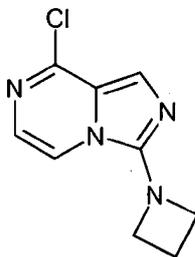


25 Una solución en agitación de cloroformiato de triclorometilo (105 mmol, 12,68 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió a 0 °C y una solución de azetidina (88 mmol, 5 g) y se añadió lentamente N,N-diisopropiletilamina (193 mmol, 33,6 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) durante 25 minutos. Después de agitar a 0 °C durante una hora los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a 50 mbar (5 kPa) (temperatura de baño 50 °C). El residuo se añadió a una solución de clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (66,7 mmol, 12 g) y trietilamina (200 mmol, 27,9 ml) en diclorometano (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante tres horas. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano/ metanol 100:0 a 95:5) produjo 9,5 g de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)azetidín-1-carboxamida.

30 RMN ¹H: δ 2,30 (quintuplete, J = 9 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 9 Hz, 4H), 4,66 (d, J = 4 Hz, 2H), 5,3 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2 Hz, 1H).

35

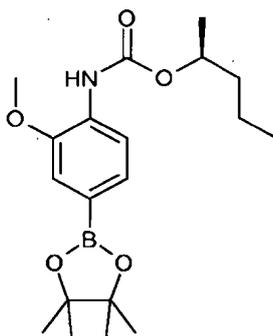
3b. Síntesis de 3-(azetidín-1-il)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina



- 5 A una solución en agitación de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)azetidín-1-carboxamida (41,9 mmol, 9,5 g) en acetonitrilo (130 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida (7,12 mmol, 0,55 ml), piridina (419 mmol, 33,8 ml) y finalmente oxocloruro de fósforo (210 mmol, 19,5 ml). Después de 7 minutos la mezcla de reacción se inactivó añadiéndola a una mezcla enfriada (0 °C) de amoníaco anhidro 7 N en metanol (150 ml) y acetonitrilo (200 ml) y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se añadieron agua (150 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (150 ml) y esta mezcla se extrajo seis veces con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol) dio 4,5 g del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H: δ 2,49 (quintuplete, J = 9 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 9 Hz, 4H), 7,07 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H).

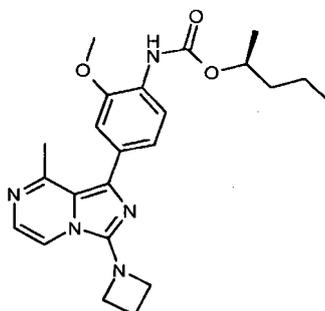
15

3c. Síntesis de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



- 20 Al pinacoléster del ácido 4-amino-3-metoxifenilborónico (24,08 mmol, 6 g) y carbón vegetal (0,29 g) en acetato de etilo (50 ml), se le añadió cloroformiato de triclorometilo (48,2 mmol, 5,81 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 6,7 g de 2-(4-isocianato-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.
- 25 A una solución de (S)-(+)-2-pentanol en diclorometano se le añadieron tamices moleculares, 2-(4-isocianato-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9,09 mmol, 2,5 g) y N,N-dimetilpiridín-4-amina (1,82 mmol, 0,22 g) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. Los sólidos se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptanos/acetato de etilo 1/1) para dar 2,6 g del compuesto del título.
- 30 RMN ¹H: δ 0,93 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,25-1,70 (m, 4H), 1,28 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,35 (s, 12 H), 3,91 (s, 3H), 4,88-4,97 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H).

3d. Síntesis de 4-(3-(azetidín-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazín-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentán-2-ilo

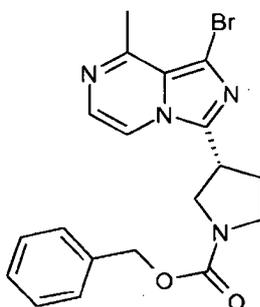


- 5 A partir de 3-(azetidín-1-il)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina (0,16 mmol, 33 mg), se prepararon 11 mg del compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d y el ejemplo 1 etapa 1d y el ejemplo 2 etapa 2g (usando 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-pentán-2-ilo en esta última etapa). RMN ¹H: δ 0,94 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,25-1,72 (m, 4H), 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,48 (quintuplete, J = 9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,24 (t, J = 9 Hz, 4H), 4,90 - 4,99 (m, 1H), 7,07 - 7,31 (m, 5H), 8,13 - 8,20 (m, 1H).
- 10 UPLC: Método 40_80: Tr = 1,15 min, (M+H)⁺ = 424

Ejemplo 4

- 15 4-(3-((R)-1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazín-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentán-2-ilo

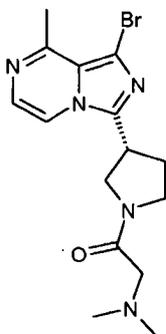
4a. Síntesis de 3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazín-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo



- 20 Usando el procedimiento descrito para la preparación de N-[(3-cloro-2-pirazínil)metil]-(tetrahidro-2H-piran)-4-carboxamida (ejemplo 1a), el ácido (R)-1-cbz-pirrolidin-3-carboxílico (8,02 mmol, 2 g) dio, después de purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol), 3-((3-cloropirazín-2-il)metilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (5,90 mmol, 2,21 g).
- 25 Se disolvió el 3-((3-cloropirazín-2-il)metilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (5,90 mmol, 2,21 g) en acetato de etilo (20 ml) y N,N-dimetilformamida (1,538 ml). La mezcla de reacción en agitación se enfrió a 0 °C y se añadió oxocloruro de fósforo (23,58 mmol, 2,198 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió un exceso de hidrogenocarbonato sódico sólido. La suspensión se agitó a 0 °C durante 10 minutos y 20 minutos a temperatura ambiente. Después, se enfrió a 0 °C y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para producir 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazín-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (2,11 g).
- 30 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d, el 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazín-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (2,11 g) dio, después de purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/metanol), 1,94 g de 3-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazín-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo.
- 35 Al 3-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazín-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (1,332 mmol, 448 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,332 mmol, 237 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante cinco minutos se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía
- 40

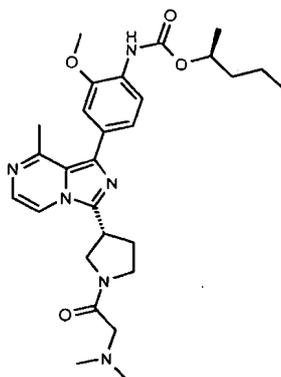
en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol (gradiente del 0 al 10 % de metanol)) para dar 3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (531 mg).
LC-MS columna 1: Tr 3,11 min (M+H)⁺ = 415 y 416 (patrón de isótopo de Br).

5 4b. Síntesis de (R)-1-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona



10 Se disolvió 3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (1,264 mmol, 525 mg) en ácido clorhídrico al 37 % (76 mmol, 6 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de cuatro horas, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se lavó dos veces con éter dietílico. La capa acuosa se concentró a presión reducida y se coevaporó con tolueno y etanol para dar 0,42 g de (R)-1-bromo-8-metil-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina en forma de clorhidrato. A 100 mg de este material en diclorometano (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,778 mmol, 0,31 ml) se le
15 añadió N,N-dimetilglicina (0,534 mmol, 55,0 mg) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 0,534 mmol, 203 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol (gradiente del 0 a > 35 % de metanol)) para dar (R)-1-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-
20 a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (77 mg).
LC-MS columna 1: Tr 0,50 min (M+H)⁺ = 366 y 368 (patrón de isótopo de Br)

4c. Síntesis de 4-(3-((R)-1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo

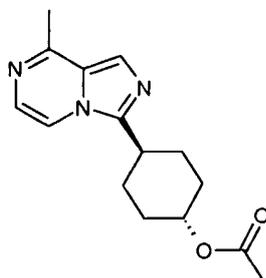


25 A una solución de (R)-1-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (0,068 mmol, 25 mg) en dioxano (1,5 ml) se le añadió carbonato potásico 2 N (ac.) (0,273 mmol, 273 µl), N-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (0,075 mmol, 27,3 mg) y cloruro de complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) con diclorometano (0,014 mmol, 11,04 mg). La reacción se calentó en el microondas a 140 °C durante 12 minutos. Se añadieron acetonitrilo y sulfato sódico, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación sobre HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) produjo 9 mg del compuesto del título.
30 RMN ¹H: δ 0,8 - 1,8 (m, 10H), 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,3 - 2,8 (m, 3H), 3,06 - 3,22 (m, 3H), 3,51 - 4,19 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,44 - 7,60 (m, 2H), 8,2 (s a, 1H).
35 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,09 min, (M+H)⁺ = 523

Ejemplo 5

40 Acetato de (trans)-4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo

5a. Síntesis de acetato de (trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo



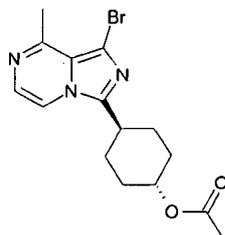
5 Clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 77 %; 34,7 mmol, 6,47 g), ácido trans-4-hidroxyciclohexanocarboxílico (34,7 mmol, 5 g), N,N-diisopropiletilamina (104 mmol, 18,12 ml, 13,45 g), 4-dimetilaminopiridina (3,47 mmol, 0,424 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (45,1 mmol, 8,64 g) en diclorometano (100 ml) se agitaron a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con diclorometano para dar 2 g de (trans)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-hidroxyciclohexanocarboxamida sólida. El licor madre se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar una cosecha adicional de 0,7 g de (trans)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-hidroxyciclohexanocarboxamida.

15 La recolección total de (trans)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-hidroxyciclohexanocarboxamida (10 mmol, 2,7 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,0 mmol, 0,12 g) se disolvió en piridina (25 ml), se añadió anhídrido acético (10,51 mmol, 0,994 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se interrumpió en 185 ml de ácido clorhídrico 2 N (el pH se convierte en cuatro) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron para dar 2,8 g de acetato de (trans)-4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)ciclohexilo.

25 El acetato de (trans)-4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)ciclohexilo (2,8 g) se transformó en acetato de (trans)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (2,2 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1b usando una temperatura de la reacción de 60 °C durante 16 horas. La reacción del último compuesto (2,6 g) produjo acetato de (trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (1,6 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d.

RMN ¹H: δ 1,50-1,62 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H), 2,06-2,24 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), -2,77 (s, 3H), 2,92-3,00 (m, 1H), 4,81-4,89 (m, 1H), 7,42 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).

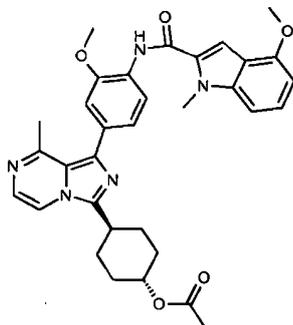
30 5b. Síntesis de acetato de (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo



35 Al acetato de (trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (5,49 mmol, 1,5 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (5,49 mmol, 0,977 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol (gradiente del 0 al 5 % de metanol)) para dar el compuesto del título (1,8 g).

40 RMN ¹H: δ 1,47 - 1,59 (m, 2H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 2,03 - 2,11 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,16 - 2,23 (m, 2H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 4,78 - 4,88 (m, 1H), 7,39 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5 Hz, 1H).

5c. Síntesis de acetato de (trans)-4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo



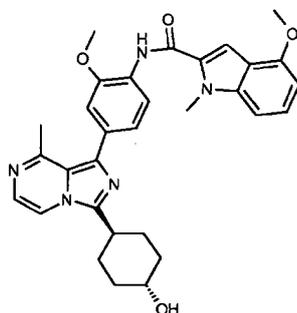
5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1f, el acetato de (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (0,568 mmol, 200 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (0,568 mmol, 248 mg) dio, después de la purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptanos/ acetato de etilo 1/1 a acetato de etilo), el compuesto del título (245 mg).

10 RMN ¹H: δ 1,51 - 1,63 (m, 2H), 1,96-2,27 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,96-3,04 (m, 1H), 4,00 (s, 6H), 4,12 (s, 3H), 4,82 - 4,89 (m, 1H), 6,58 (d, J = 9Hz, 1H), 7,03 - 7,31 (m, 5H), 7,43 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H).

UPLC: Método 40_80: Tr = 1,64 min, (M+H)⁺ = 582

15 Ejemplo 6

N-(4-(3-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,



20 Al acetato (trans)-4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (0,034 mmol, 20 mg) en acetonitrilo (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido potásico (0,172 mmol, 9,65 mg) y la mezcla se agitó a 110 °C. Después de una hora, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N, se extrajo con diclorometano tres veces, las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/ metanol 25/1) para producir el compuesto del título (7 mg).

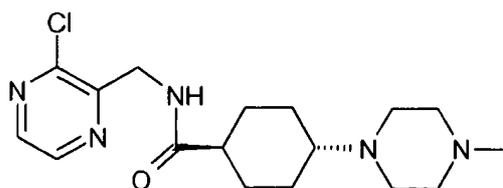
25 RMN ¹H; δ 1,45 -1,63 (m, 2H), 1,88 - 2,22 (m, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,92 - 3,00 (m, 1H), 3,77 - 3,83 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,02 - 7,31 (m, 5H), 7,42 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,56 (d, J =5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H).

30 UPLC: Método 40_80: Tr = 1,11 min, (M+H)⁺ = 540

Ejemplo 7

35 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

7a. Síntesis de (trans)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexanocarboxamida

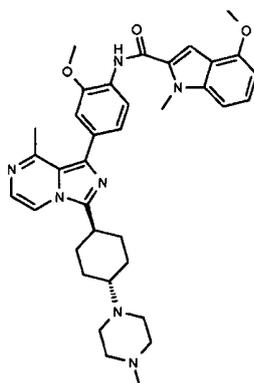


5 A una solución en agitación de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-oxociclohexanocarboxamida (40,7 mmol, 10,9 g) en diclorometano (145 ml) y ácido acético (1,450 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1-metilpiperazina (52,9 mmol, 5,87 ml, 5,30 g) y cianoborohidruro sódico (81 mmol, 5,12 g). Después de 16 horas a temperatura ambiente se añadió diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) y la capa orgánica se separó. Esta capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas se lavaron con diclorometano dos veces y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico). La concentración al vacío dio el producto en bruto (mezcla de cis y trans), que se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano/ metanol (del 0 al 20 % de metanol) para proporcionar el isómero cis (275 mg), el isómero trans (2,5 g) y una mezcla de isómeros cis y trans (5,5 g).

10 Isómero trans: RMN ¹H: δ 1,23 - 2,75 (m, 18H), 2,22 (s, 3H), 4,69 (d, J = 5 Hz, 3H), 6,78 - 6,83 (m, 1H), 8,33 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 3 Hz, 1H).

15 Isómero cis: RMN ¹H: δ 1,25 - 2,75 (m, 18H), 2,22 (s, 3H), 4,71 (d, J = 5 Hz, 3H), 6,86 - 6,93 (m, 1H), 8,33 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 3 Hz, 1H).

7b. Síntesis de 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



20

25 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1b, la (trans)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexanocarboxamida (7,10 mmol, 2,5 g) se transformó en 8-cloro-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina. El producto en bruto se purificó por cristalización en acetonitrilo para proporcionar 8-cloro-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (0,98 g). El licor madre se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente de metanol del 0 % al 20 %) para proporcionar un extra de 0,30 g de 8-cloro-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina.

30 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d, la 8-cloro-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (6,98 mmol, 2,33 g) dio 8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (1,8 g).

35 A la 8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (2,086 mmol, 654 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (2,295 mmol, 408 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano/metanol 9/1 (100 ml) y esta solución se lavó con una mezcla de agua (2 ml), de hidrogenocarbonato acuoso saturado (2 ml) y unas gotas de hidróxido sódico 2 N, la capa orgánica se secó (sulfato sódico) y se evaporó a sequedad para producir 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (1,04 g).

40 A una suspensión en agitación de 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (1,04 g) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (2,227 mmol, 0,972 g) en dioxano (18 ml) y carbonato potásico acuoso 2 M (10,6 mmol, 5,3 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de complejo 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) cloruro con diclorometano (0,212 mmol, 0,171 g) y la mezcla de reacción se calentó por un baño de aceite precalentado a 100 °C. Después de 45 dos horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con diclorometano/

metanol 9/1. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo otra vez con diclorometano/ metanol 9/1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron a sequedad para proporcionar una muestra en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano/ metanol (del 0 al 15 % de metanol)). La tritución con etanol proporcionó 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-

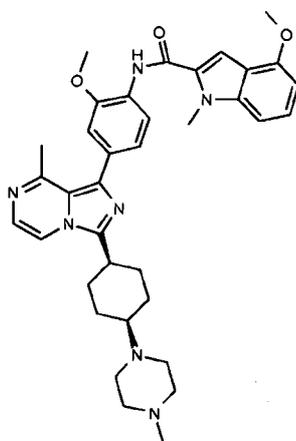
5 metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (0,44 g).

RMN ¹H: δ 1,42 - 2,77 (m, 17H), 2,32, (s a, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,89 - 2,99 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,03 - 7,31 (m, 5H), 7,42 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,68 (s a, 1H).

10 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,07 min, (M+H)⁺ = 622

Ejemplo 8

15 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



De acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 7, se preparó el compuesto del título.

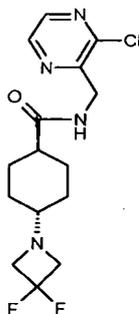
20 RMN ¹H: δ 1,4-3,5 (m, 18H), 2,32, (s a, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,89-2,99 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,03 - 7,33 (m, 5H), 7,41 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,66 (d a, J = 5 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,68 (s a, 1H).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,06 min, (M+H)⁺ = 622

25 Ejemplo 9

N-(4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

30 9a. Síntesis de (trans)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexanocarboxamida



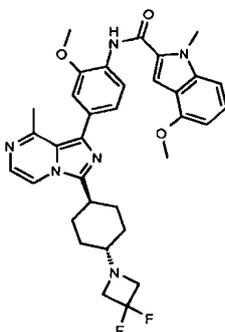
35 Se disolvió clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (5,60 mmol, 0,726 g) en diclorometano/ metanol (20 ml; 1/1) y se añadieron 15 g de carbonato de Si (Silicicle, carga de 0,7 mmol/g). Después de 20 minutos esta suspensión se puso en una columna con 7 g de carbonato de Si (Silicicle, carga de 0,7 mmol/g) y se eluyó con diclorometano/ metanol (40 ml; 1/1). La solución se concentró (900 mbar (90 kPa), baño a 45 grados) hasta un volumen de 30 ml. A esta solución se le añadió N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-oxociclohexanocarboxamida (3,74 mmol, 1 g), ácido acético (0,1

ml) y cianoborohidruro sódico (7,47 mmol, 0,469 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 días la mezcla de reacción se concentró, se añadió diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso y agua. Ambas capas acuosas se extrajeron cuatro veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de heptanos/acetato de etilo 2/1 a acetato de etilo) produjo (trans)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexanocarboxamida (0,47 g) y (cis)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexanocarboxamida (0,49 g).

Isómero trans: RMN ¹H: δ 1,09 - 1,21 (m, 2H), 1,51 - 1,63 (m, 2H), 1,83 - 2,26 (m, 6H), 3,57 (t, J = 11 Hz, 4H), 4,69 (d, J = 5 Hz, 3H), 6,8 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 3 Hz, 1H).

Isómero cis: RMN ¹H: δ 1,04 - 1,72 (m, 6H), 1,89-2,01 (m, 2H), 2,28 - 2,42 (m, 2H), 3,50 (t, J = 12 Hz, 4H), 4,69 (d, J = 5 Hz, 3H), 6,87 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 3 Hz, 1H).

9b. Síntesis de N-(4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



A partir de (trans)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexano-carboxamida (0,46 g), se preparó 8-cloro-3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (0,405 g) de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 3 etapa 3b y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo).

El 8-cloro-3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (0,40 g) se transformó en 3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina (336 mg) usando los procedimientos del ejemplo 2 etapa 2d y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/ metanol al 10 %).

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f, se preparó 1-bromo-3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina (374 mg) a partir de 3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina (333 mg).

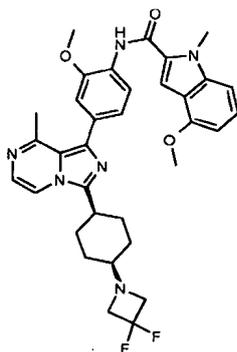
La reacción y la elaboración de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1f usando 1-bromo-3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina (58 mg) y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/metanol 20/1) dio N-(4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (44 mg).

RMN ¹H: δ 1,23 - 1,37 (m, 2H), 1,85 - 2,28 (m, 7H), 2,49 (s, 3H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 3,60 (t, J = 11Hz, 4H), 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,02 - 7,32 (m, 5H), 7,43 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,68 (s a, 1H).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,46 min, (M+H)⁺ = 615

Ejemplo 10

N-(4-(3-((cis)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



De acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 9, se preparó el compuesto del título.

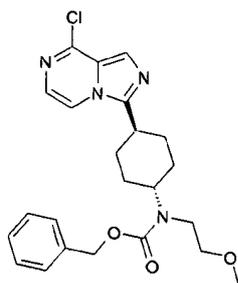
RMN ¹H: δ 1,56 - 2,54 (m, 9H), 2,48 (s, 3H), 3,02 - 3,11 (m, 1H), 3,53 (t, J = 12 Hz, 4H), 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,02 - 7,31 (m, 5H), 7,41 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,48 min, (M+H)⁺ = 615

Ejemplo 11

2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-8-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo

11a. Síntesis de (trans)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil(2-metoxietil)carbamato de bencilo



Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 7 etapa 7a, la N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-oxociclohexanocarboxamida (1 g) y la 2-metoxietanamina (0,281 g) dieron N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexanocarboxamida (1,15 g, mezcla de cis y trans).

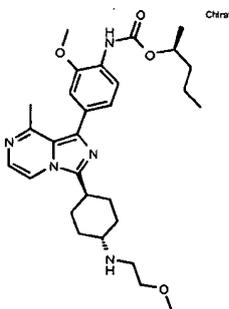
A una solución de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexano-carboxamida (3,15 mmol, 1,03 g) en dioxano (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió trietilamina (3,36 mmol, 0,47 ml) y N-(benciloxicarbonilo)succinimida (3,31 mmol, 825 mg). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N (1,5 ml) y esta mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para dar 4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)ciclohexil(2-metoxietil)carbamato de bencilo (1,45 g).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol 20/1) el último compuesto (1,45 g) se transformó en bencil-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil(2-metoxietil)carbamato. La cromatografía en columna (gel de sílice; heptanos/ acetato de etilo 1/1) proporcionó 337 mg de una mezcla de isómeros cis y trans y 422 mg de isómero principalmente trans.

Isómero trans: RMN ¹H: δ 1,61 - 2,17 (m, 8H), 2,83 - 2,97 (m, 1H), 3,26 - 3,58 (m, 7H), 3,87 - 3,98 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 6H), 7,59 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H).

Isómero cis: RMN ¹H: δ 1,62 - 2,25 (m, 8H), 3,25-3,58 (m, 8H), 4,08-4,20 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 6H), 7,56 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H).

11b. Síntesis de 2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f, el (trans)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil(2-metoxietil)carbamato de bencilo (422 mg) produjo 2-metoxietil((trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)carbamato de bencilo (264 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de heptanos/acetato de etilo de 1/0 a 0/1).

10 A una solución de 2-metoxietil((trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)carbamato (264 mg) en diclorometano se le añadió N-bromosuccinimida (0,687 mmol, 122 mg) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar 295 mg de (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil(2-metoxietil) carbamato de bencilo.

15 El último compuesto (295 mg) se disolvió en ácido clorhídrico al 37 % (3,4 ml) y después de agitar durante una hora a temperatura ambiente se añadió agua (4 ml). Esta mezcla se lavó con éter dietílico (5 ml) dos veces, la capa acuosa se enfrió y se basificó con hidróxido sódico acuoso 2 N. Esta mezcla básica acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron para dar (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(2-metoxietil)ciclohexanamina (188 mg).

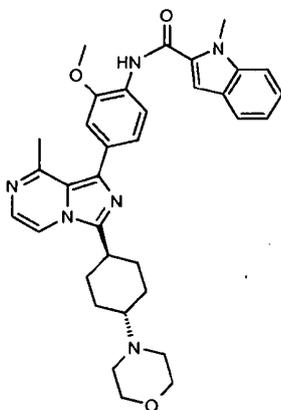
25 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol 20/1) el último compuesto (23 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (23 mg) dieron 2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (9 mg).

RMN ¹H: δ 0,95 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,35-2,22 (m, 11H), 2,44 (s, 3H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,92 - 3,03 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,57 - 3,62 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,91 - 4,99 (m, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 2H), 7,24 - 7,92 (m, 1H), 7,41 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,15 - 8,21 (m, 1H).

30 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,46 min, (M+H)⁺ = 424

Ejemplo 12

35 N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7 etapa 7a, la N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-oxociclohexanocarboxamida (1 g) y morfolina (0,44 ml) dieron después del procesamiento N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-morfolinociclohexanocarboxamida (1,28 g). Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin

purificación adicional.

A N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-morfolinociclohexanocarboxamida (3,78 mmol, 1,28 g) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (18,9 mmol, 1,71 ml) y se calentó a 70 °C. Después de cuatro horas la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se coevaporó dos veces con tolueno. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se añadió gota a gota a amoniaco anhidro 7 N en metanol (27 ml). Se añadió diclorometano, se filtró y se concentró otra vez. Este producto en bruto (1,37 g) se purificó sobre gel de sílice (tolueno/ acetona 15/85) y el aclarado de la columna con diclorometano/ metanol 4/1 produjo 4-((cis)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)morfolina (412 mg) y 4-((trans)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)morfolina (387 mg) que contenía algún isómero cis.

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d, la 4-((trans)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)morfolina (387 mg) produjo 4-((trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)morfolina (238 mg) que aún contenía algún isómero cis después de la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol 95/ 5). La purificación adicional de 114 mg del último material produjo 94 mg de 4-((trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)morfolina.

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente de metanol del 0 al 15 %) la 4-((trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)morfolina (91 mg) dio 4-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)morfolina (87 mg).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente de metanol del 0 al 15 %), el último compuesto (40 mg) y N-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (47 mg) produjo N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (37 mg).

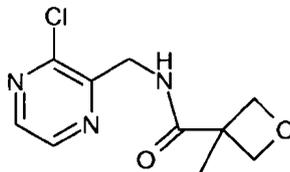
RMN ¹H: δ 1,40-1,53 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,11 -2,21 (m, 4H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,60-2,65 (m, 4H), 2,90 - 2,99 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,16 - 7,46 (m, 6H), 7,55 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,68 (s a, 1H).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,28 min, (M+H)⁺ = 579

30 Ejemplo 13

4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

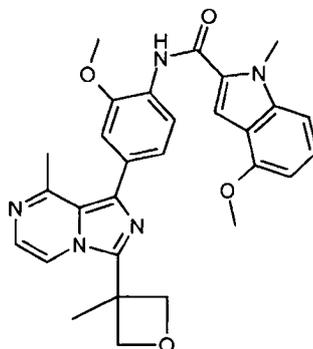
35 13a. Síntesis de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-3-metiloxetan-3-carboxamida



A una suspensión en agitación de clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 77 %; 4,34 mmol, 0,81 g) en diclorometano (150 ml) se le añadió ácido 3-metil-3-oxetanocarboxílico (4,34 mmol, 0,504 g), trietilamina (9,56 mmol, 1,33 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,434 mmol, 0,053 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8,69 mmol, 1,67 g). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente la suspensión se filtró sobre Decalite y el Decalite se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se lavaron con ácido clorhídrico 0,3 N (350 ml), ácido clorhídrico 0,03 N (350 ml) e hidrogenocarbonato sódico (ac.). Todas las capas acuosas se extrajeron dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para dar material en bruto. Se añadió cloruro sódico sólido a todas las capas acuosas y estas se extrajeron cinco veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para dar una segunda cosecha de material en bruto. Los productos en bruto combinados se purificaron usando cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) para producir N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-3-metiloxetan-3-carboxamida (0,58 g).

50 RMN ¹H: δ 1,68 (s, 3H), 4,52 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 5 Hz, 2H), 4,98 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,13 (s a, 1H), 8,35 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2 Hz, 1H).

13b. Síntesis de 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



5

A una solución en agitación de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-3-metiloxetan-3-carboxamida (1,945 mmol, 0,47 g) en diclorometano (10 ml) enfriada en un baño de hielo se le añadió piridina (27,2 mmol, 2,198 ml) y trifluorometano sulfónico anhídrido (11,67 mmol, 1,971 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se inactivó con hidrogenocarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) produjo 8-cloro-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,56 g).

10

15

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d, la 8-cloro-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,5 g) produjo 8-metil-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,56 g) después de la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/ metanol 9/ 1).

20

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol = 100/3), la 8-metil-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,2 g) dio 1-bromo-8-metil-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (88 mg).

25

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol = 100/3), la 1-bromo-8-metil-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (40 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (68 mg) produjeron 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (44 mg)

30

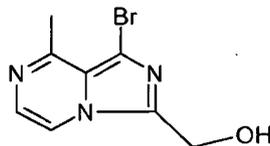
RMN ¹H: δ 1,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,01 (s, 6H), 4,13 (s, 3H), 4,83 (d, J = 5 Hz, 2H), 5,53 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,03 - 7,31 (m, 5H), 7,37 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H).
UPLC: Método 40_80: Tr = 1,07 min, (M+H)⁺ = 512

Ejemplo 14

35

N-(4-(3-(hidroximetil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

14a. Síntesis de 1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metanol



40

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 etapa 13a, el ácido acetoxiacético (0,667 g) y clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina, (contenido del 77 %; 0,81 g) dieron 2-((3-cloropirazin-2-il)metilamino)-2-oxoacetato de etilo (0,99 g) después de la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/ acetato de etilo 1/1).

45

El 2-((3-cloropirazin-2-il)metilamino)-2-oxoacetato de etilo (0,765 g) se transformó en acetato de (8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metilo (0,11 g) usando los procedimientos descritos en el ejemplo 3 etapa 3b usando oxiclورو de fósforo en acetonitrilo y piridina, sin N,N-dimetilformamida en la reacción, y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ acetato de etilo 1/1).

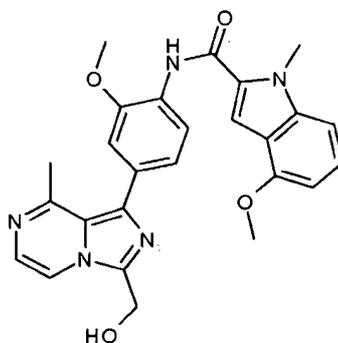
De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d, el acetato de (8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metilo (0,19 g) produjo acetato de (8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metilo (153 mg) después de la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/ metanol 9/1).

- 5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo) el acetato de (8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metilo (0,15 g) produjo acetato de (1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metilo (0,19 g)

10 Al acetato de (1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metilo (0,669 mmol, 0,19 g) en etanol (1 ml) se le añadió hidróxido sódico 2 M (1,337 mmol, 0,669 ml). Después de 15 minutos a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,4 ml). A continuación, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (3 ml) y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para producir 1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metanol (145 mg).

15 RMN ¹H: δ 2,30 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 5,02 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 5Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5 Hz, 1H).

14b. Síntesis de N-(4-(3-(hidroximetil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,



20 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente de metanol del 0 al 10 %), la (1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metanol (25 mg) and 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (50 mg) produjo N-(4-(3-(hidroximetil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (31 mg)

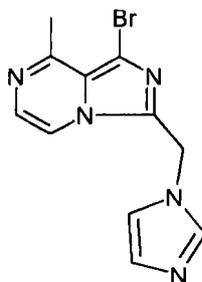
25 RMN ¹H: δ 2,53 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 5,08 (s a, 2H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,03 - 7,32 (m, 5H), 7,49 (d, J = 5Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,68 (s a, 1H).

UPLC: Método 40_80: Tr = 1,04 min, (M+H)⁺ = 472

30 Ejemplo 15

N-(4-(3-((1H-imidazol-1-il)metil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

- 35 15a. Síntesis de 3-((1H-imidazol-1-il)metil)-1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina

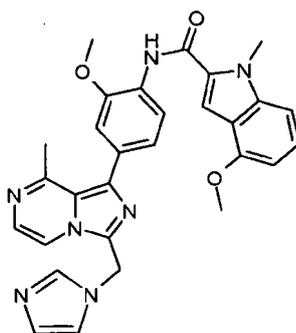


40 Al 1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)metanol (0,475 mmol, 115 mg) en diclorometano (5 ml) (suspensión) a 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (0,950 mmol, 0,069 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió acetonitrilo (4 ml). Después de una hora se añadió imidazol (2,375 mmol, 162 mg) y otra vez después de una hora, se añadió trietilamina (1,900 mmol, 0,265 ml). Después de agitar la reacción durante 3 días a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío.

Al residuo se le añadió diclorometano e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. La purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice diclorometano/metanol 10/1) produjo 3-((1H-imidazol-1-il)metil)-1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina (0,11 g)

5 RMN ¹H: δ 2,94 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,94 - 7,70 (m, 5H).

15b. Síntesis de N-(4-(3-((1H-imidazol-1-il)metil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



10

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 10 al 17 % de metanol), la 3-((1H-imidazol-1-il)metil)-1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina (32 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (60 mg) produjeron N-(4-(3-((1H-imidazol-1-il)metil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (35 mg).

15

RMN ¹H: δ 2,56 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,00 - 7,68 (m, 9H), 8,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,71 (s a, 1H).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,26 min, (M+H)⁺ = 522

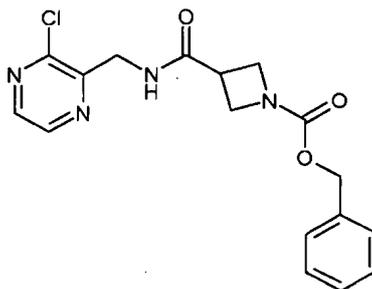
20

Ejemplo 16

4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

25

16a. Síntesis de 3-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de bencilo



30 Al ácido azetidín-3-carboxílico (49,5 mmol, 5 g) en dioxano (150 ml), agua (150 ml) y trietilamina (54,4 mmol, 7,58 ml) se le añadió N-(benciloxicarbonylo)succinimida (51,9 mmol, 12,94 g) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y 30 ml de ácido clorhídrico 2 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un filtro de separación de fase y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se extrajo tres veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las capas acuosas se combinaron, se acidificaron con ácido clorhídrico 2 N y se extrajeron tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se filtraron a través de un filtro de separación de fases y se concentraron al vacío para dar ácido 1-(benciloxicarbonyl)azetidín-3-carboxílico (10,27 g).

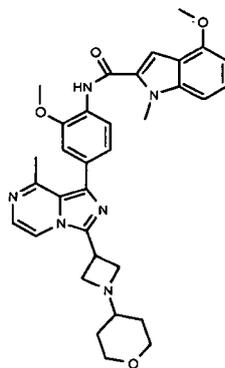
35

40 A una solución de ácido 1-(benciloxicarbonyl)azetidín-3-carboxílico (21,25 mmol, 5 g) en diclorometano (60 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió N,N-dimetilformamida (1,063 mmol, 0,083 ml) y cloruro de oxalilo (solución 2 M en diclorometano, 25,00 mmol, 12,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 5,53 gramos de 3-(clorocarbonyl)azetidín-1-carboxilato de bencilo en bruto.

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (109 mmol, 18,01 ml) y una solución de 3-(clorocarbonil)azetidín-1-carboxilato de bencilo (5,53 g) en diclorometano (32,5 ml) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 77 %; 21,80 mmol, 5,10 g) en diclorometano (55 ml) a temperatura ambiente para dar una solución de color pardo oscuro. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas la mezcla de reacción se inactivó con agua y se filtró sobre Decalite. Se separaron las capas y a la capa acuosa se le añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la capa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/ metanol gradiente de 10/0 a 9/1) para dar 3-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de bencilo (6,46 g).

RMN: δ 3,37 -3,45 (m, 1H), 4,16 - 4,30 (m, 4H), 4,71 (d, J = 5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,92 - 6,97 (m, 1H), 7,28 - 7,47 (m, 5H), 8,33 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2 Hz, 1H).

16b. Síntesis de 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida; IDR 0998, IDR 0993, IDR 0988, IDR 0989, IDR 0983, IDR 0981



El 3-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)azetidín-1-carboxilato de bencilo (5,88 g) se transformó en 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (4,99 g) usando los procedimientos descritos en el ejemplo 3, etapa ■ 3b, agitando la reacción a temperatura ambiente durante una hora y por purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol).

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d y con purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol gradiente de 95/5 a 8/2), el 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)azetidín-1-carboxilato (4,99 g) proporcionó 3-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (3,98 g)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol gradiente de 10/0 a 9/1) el 3-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (1 g) produjo 3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (1,58 g).

El 3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (1,58 g) se disolvió en ácido clorhídrico al 37 % (14,84 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno. Después el residuo se disolvió en diclorometano/ metanol, se añadieron 15 gramos de carbonato de silicio (0,77 mmol/gramo) y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Se filtró la suspensión, los sólidos se aclararon con metanol y el filtrado se concentró al vacío para dar 3-(azetidín-3-il)-1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina en bruto (1,1 g).

A la tetrahidro-4h-piran-4-ona (3,74 mmol, 0,346 ml) en diclorometano (5 ml) y ácido acético (0,306 ml) se le añadió 3-(azetidín-3-il)-1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina (1,872 mmol, 500 mg) en diclorometano (10 ml) y después de agitar durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió cianoborohidruro sódico (3,74 mmol, 235 mg) en porciones. Después de una hora, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (pH de la mezcla de reacción -7) seguido de hidróxido sódico 2 M hasta que el pH alcanzó 11 y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un filtro de separación de fase y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol) dio 1-bromo-8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (38 mg).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 10 al 15 % de metanol), la 1-bromo-8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (37,8 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (47,0 mg) produjo 83 mg de producto impuro. Una purificación adicional en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) produjo 6 mg de

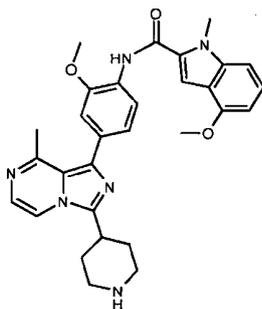
4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida.

RMN ¹H: δ 1,35 - 1,77 (m, 4H), 2,42 - 2,52 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,36 - 3,44 (m, 2H), 3,57 - 3,63 (m, 2H), 3,87-4,14 (m, 5H), 4,01 (s, 6H), 4,13 (s, 3H), 6,57 (d, J = 9Hz, 1H), 7,03 - 7,32 (m, 5H), 7,46 (d, J = 5Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,43 min, (M+H)⁺ = 581

Ejemplo 17

10 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(piperidín-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



15 Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 16 etapa 16a, el ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidín-4-carboxílico (2,5 g) se transformó en 2,75 g de 4-(clorocarbonil)piperidín-1-carboxilato de bencilo en bruto y el último compuesto se acopló con clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 77 %; 2,28 g) para dar 4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidín-1-carboxilato de bencilo (3,08 g) después de la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/ metanol gradiente de 100/0 a 90/10).

20 El 4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)piperidín-1-carboxilato de bencilo (3,08 g) se transformó en 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidín-1-carboxilato de bencilo (2,97 g) usando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 etapa 1b mediante agitación de la reacción a 70 °C durante 1,5 horas y purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol).

25 El 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidín-1-carboxilato de bencilo (2 g) se transformó en 4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidín-1-carboxilato de bencilo (1,50 g) de acuerdo con el procedimiento de reacción descrito en el ejemplo 2 etapa 2d, procesado usando extracción con acetato de etilo/ hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice: diclorometano/ metanol gradiente de 10/0 a 9/1)

30 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f, se lleva a cabo la reacción a temperatura ambiente y sin purificación por cromatografía en columna, el 4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidín-1-carboxilato de bencilo (165 mg) dio 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidín-1-carboxilato de bencilo en bruto (239 mg) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

35 El 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidín-1-carboxilato de bencilo (0,471 mmol, 202 mg) se disolvió en ácido clorhídrico al 37 % (32,9 mmol, 2,745 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua y la mezcla acuosa se lavó dos veces con éter dietílico. La capa acuosa se basificó con hidróxido sódico acuoso y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para dar 1-bromo-8-metil-3-(piperidín-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (100 mg).

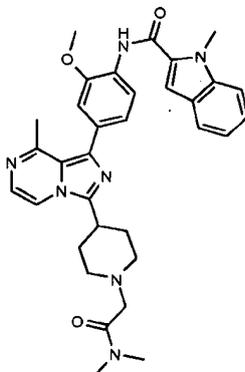
40 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol), la 1-bromo-8-metil-3-(piperidín-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (30 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (44 mg) produjeron 18 mg de producto impuro. La purificación adicional en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) produjo 3,3 mg de 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(piperidín-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida.

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,15 min, (M+H)⁺ = 525

Ejemplo 18

N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

5



A la 1-bromo-8-metil-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,447 mmol, 132 mg) en tolueno (1 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió trietilamina (0,894 mmol, 0,125 ml) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,447 mmol, 0,046 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas se añadió agua y diclorometano, la mezcla se puso en un filtro de separación de fase y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) dio 2-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (100 mg).

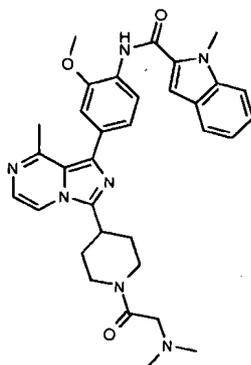
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación mediante HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M), la 2-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (33 mg) y N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (35,3 mg) produjeron N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (6 mg)

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,34 min, (M+H)⁺ = 580

Ejemplo 19

N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

25



A la N,N-dimetilglicina (0,445 mmol, 45,9 mg) en diclorometano (1 ml) y N,N-dimetilformamida (0,5 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,762 mmol, 0,291 ml) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,617 mmol, 198 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se disolvió 1-bromo-8-metil-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,440 mmol, 130 mg) en diclorometano (2 ml) y se añadió N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas se añadió agua y diclorometano, la mezcla se puso en un filtro de separación de fase y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) dio 1-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (141 mg).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol), la 1-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (46 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-

40

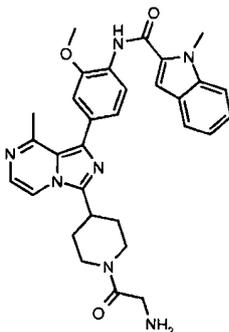
1H-indol-2-carboxamida (49 mg) produjeron producto impuro. Una purificación adicional en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) produjo 15 mg de N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida.
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,31 min, (M+H)⁺ = 580

5

Ejemplo 20

N-(4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

10



15

Usando el procedimiento de reacción del ácido Boc-aminoxiacético (78 mg) y 1-bromo-8-metil-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (130 mg) dio 2-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-il)-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo (319 mg) en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional. De nuevo usando los procedimientos descritos en el ejemplo 19, el último compuesto (50 mg) dio 2-(4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-il)-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo (31 mg). El último compuesto (31 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml) se añadió y ácido trifluoroacético (1,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadieron agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso e hidróxido potásico (hasta pH >9). La extracción con diclorometano/ metanol (9/1) dos veces, filtrando sobre un filtro de separación de fase y concentrando al vacío dio N-(4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (14 mg).

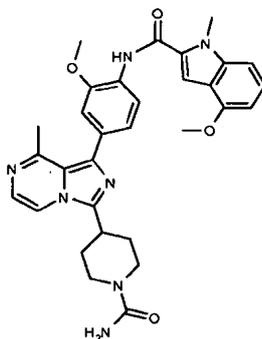
20

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,22 min, (M+H)⁺ = 552

25

Ejemplo 21

N-(4-(3-(1-carbamoilpiperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



30

La 1-bromo-8-metil-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,169 mmol, 50 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió trietilamina (0,545 mmol, 76 µl) e isocianato de trimetilsililo (0,186 mmol, 25,3 µl) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora se añadió agua y ácido clorhídrico 2 N y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se basificó con hidróxido sódico acuoso 2 N hasta pH= 10 y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxamida (40 mg).

35

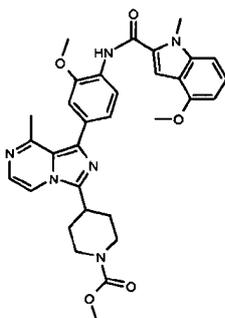
40

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol), la 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxamida (20 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-

carboxamida (26 mg) dio N-(4-(3-(1-carbamoilpiperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (10,5 mg).
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,45 min, (M+H)⁺ = 568.

5 Ejemplo 22

4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo



10

La 1-bromo-8-metil-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,169 mmol, 50 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió trietilamina (0,337 mmol, 47 μ l) y cloroformiato de metilo (0,186 mmol, 14,40 μ l) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora se añadió agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo (51 mg).

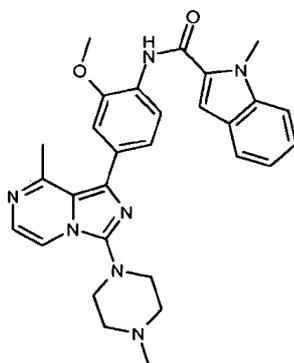
15

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol), el 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo (25 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (31 mg) produjeron producto impuro. Una purificación adicional en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) produjo 4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo (5 mg).
UPLC: Método 40_80: Tr = 1,00 min, (M+H)⁺ = 583.

20

25 Ejemplo 23

N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



30

Al clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 80 %; 4,44 mmol, 1 g) y N,N-diisopropiletilamina (17,77 mmol, 3,10 ml) en diclorometano (20 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C se le añadió clorhidrato de cloruro de N-metilpiperazin-4-carbamoilo (4,89 mmol, 0,973 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol) dio N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida (513 mg).

35

A N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida (485 mg) en acetonitrilo (3 ml) en corriente de N₂ se le añadió oxiclورو de fósforo (878 μ l) y se calentó a 60 °C (temperatura de baño) durante cinco horas y a 80 °C durante

40

una hora. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió con acetonitrilo, se añadió amoníaco 7 N en metanol con refrigeración y la suspensión se agitó durante 16 horas, después se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió diclorometano al residuo, se filtró otra vez y el filtrado se concentró al vacío para dar 8-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (400 mg).

5 La 8-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (51 mg) se transformó en 8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (31 mg) de acuerdo con el procedimiento de reacción descrito en el ejemplo 2 etapa 2d y con purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo).

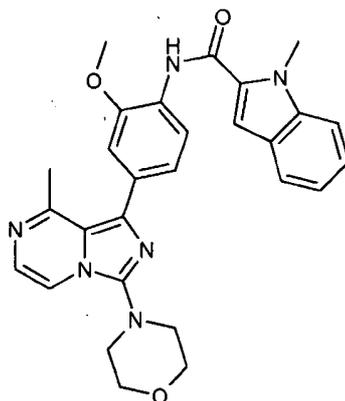
10 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1d se lleva a cabo la reacción a 50 °C durante una hora y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo) la 8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (31 mg) dio 1-bromo-8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (16 mg).

15 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente de 0 a 5 % de metanol), la 1-bromo-8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (16 mg) y N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (23 mg) produjeron producto impuro. Una purificación adicional en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) produjo N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (12 mg).

20 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,29 min, (M+H)⁺ = 510.

Ejemplo 24

25 N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(morfolin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



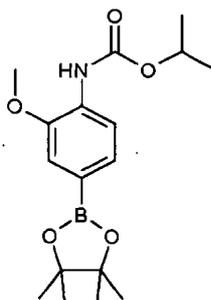
De acuerdo con los procedimientos descritos para el ejemplo 23 usando cloruro de morfolin-4-carbonilo en lugar de cloruro de N-metilpiperazin-4-carbamoilo, se preparó el compuesto del título.

30 UPLC: Método 40_80: Tr = 1,08 min, (M+H)⁺ = 497.

Ejemplo 25

35 2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de isopropilo

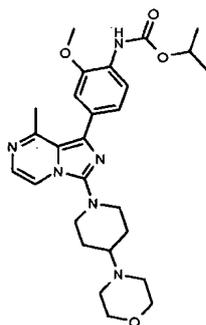
25a. Síntesis de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de isopropilo



40 A una solución de trifosgeno (1,485 mmol, 0,441 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de ácido 4-amino-3-metoxifenilborónico, éster de pinacol (4,01 mmol, 1 g) y N,N-diisopropiletilamina (5,02 mmol, 0,829

ml) en tetrahidrofurano (30 ml) a temperatura ambiente. La temperatura se mantuvo entre 20 y 30 °C. Después de 30 minutos se añadió gota a gota una solución de 2-propanol (8,03 mmol, 0,614 ml) y N,N-diisopropiletilamina (5,02 mmol, 0,829 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura entre los 20 y 30 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo. Después de dos horas se añadieron 10 ml más de 2-propanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con solución al 10 % de cloruro sódico (10 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó hasta sequedad para producir 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de isopropilo (1,18 g) en forma de un aceite de color pardo oscuro. RMN ¹H: δ 1,30 (d, J = 7 Hz, 6H), 1,34 (s, 12 H), 3,91 (s, 3H), 5,03 (héptada, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 8,09 - 8,15 (m, 1H).

25b Síntesis de 2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de isopropilo



A cloroformiato de triclorometilo (4,19 mmol, 0,505 ml) en acetato de etilo (5 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (6,98 mmol, 0,895 ml) en acetato de etilo (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (6,98 mmol, 1,217 ml). Después de una hora, la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en diclorometano (25 ml) y se añadieron clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 60 %; 10,00 mmol, 3 g) y trietilamina (27,9 mmol, 3,89 ml). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró sobre Decalite, se lavó con agua, se filtró sobre un filtro de separación de fase y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano que contiene trietilamina al 1 % y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano que contiene trietilamina al 1 %) dio N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxamida (1,5 g).

La N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxamida (1,2 g) se transformó en 8-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (0,44 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 etapa 3b y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol y trietilamina al 1 % continuo).

La 8-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (840 mg) se transformó en 8-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (650 mg) de acuerdo con el procedimiento de reacción descrito en el ejemplo 2 etapa 2d y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano / metanol 99/1 y trietilamina al 1 % continuo).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f, se lleva a cabo la reacción a temperatura ambiente y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol 99/1 y trietilamina al 1 % continuo), el 8-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (650 mg) dio 8-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (280 mg).

Al 8-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,246 mmol, 440 mg) en acetona (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico al 36 % (12,46 mmol, 1,3 ml). Después de 16 horas a 60 °C la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en diclorometano, se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se filtró sobre un filtro de separación de fase y se concentró. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo gradiente de 1:1 a 0:1) para dar 0,2 g de una mezcla de material de partida y producto. Esta mezcla se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió solución acuosa al 10 % de H₂SO₄ (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico sólido, se extrajo con diclorometano, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano) para dar 1-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-4-ona (60 mg).

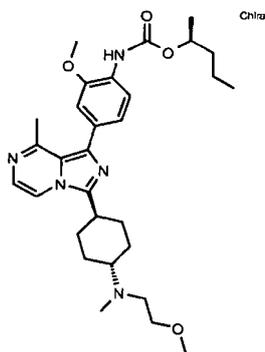
De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2b y con purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano), la 1-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-4-ona (60 mg) dio 4-(1-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-4-il)morfolina (70 mg).

5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación en HPLC prep. (columna Luna C18(2);
 gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético 0,003 M constante), la 4-(1-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-
 a]pirazin-3-il)piperidin-4-il)morfolina (30 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de
 isopropilo (26,4 mg) produjeron 2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-
 il)fenilcarbamato de isopropilo (7 mg).
 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,03 min, (M+H)⁺ = 509.

Ejemplo 26

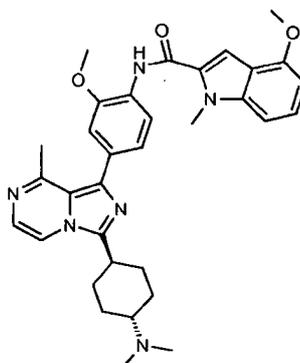
10 Usando los procedimientos descritos en los experimentos anteriores, en particular en los ejemplos 2, 7, 9 y 12, se
 prepararon los compuestos siguientes a partir de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-oxociclohexanocarboxamida.

15 26a. 2-metoxi-4-(3-((trans)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de
 (S)-pentan-2-ilo



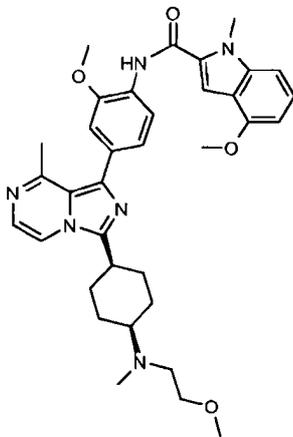
20 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,28 min, (M+H)⁺ = 538.

26b. N-(4-(3-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-
 indol-2-carboxamida



25 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,25 min, (M+H)⁺ = 567.

26c. 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((cis)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclo-hexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

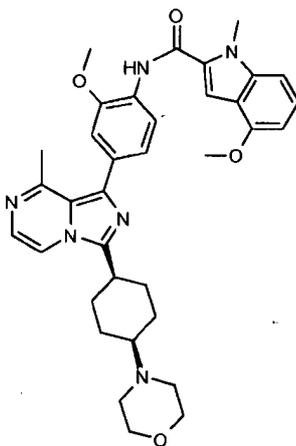


5

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,43 min, (M+H) = 611.

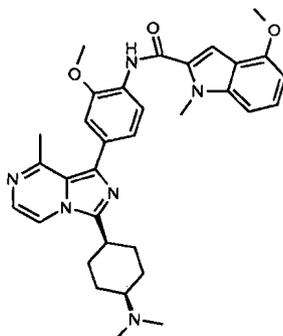
26d. 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

10



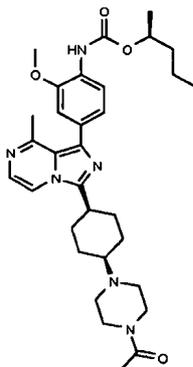
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,42 min, LC-MS columna 1: Tr 2,45 min (M+H)⁺ = 609

15 26e. N-(4-(3-((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



20 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,32 min, (M+H)⁺ = 567.

26f. 4-(3-((cis)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo

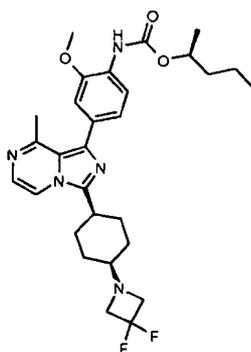


5

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,17 min, (M+H)⁺ = 577.

26 g. 4-(3-((cis)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo

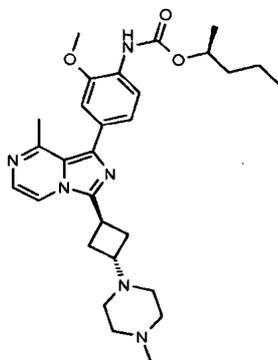
10



UPLC: Método 0_60: Tr = 2,43 min, (M+H)⁺ = 542.

15 Ejemplo 27

2-metoxi-4-(8-metil-3-((1r,3r)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



20

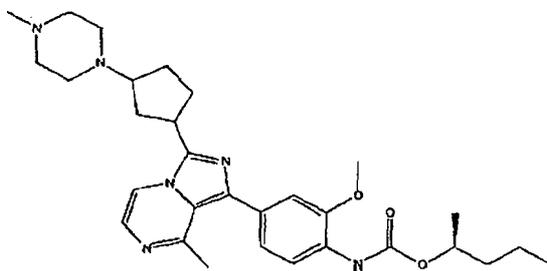
Los procedimientos descritos en el ejemplo 2 etapa 2a, usando ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico en lugar de 4-oxociclohexanocarboxilato, se aplicaron para preparar N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-3-oxociclobutan-carboxamida. Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 7, el último compuesto se usó para preparar 2-metoxi-4-(8-metil-3-((1r,3r)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo.

25

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,04 min, LC-MS columna 2: Tr 2,31 min (M+H)⁺ = 521.

Ejemplo 28

2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopentil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



5

De acuerdo con el ejemplo 2 etapa 2a pero usando ácido 3-oxo-1-ciclopentanocarboxílico en lugar de 4-oxociclohexanocarboxilato, se preparó N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-3-oxociclobutan-carboxamida. Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 7, el último compuesto se usó para preparar 2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopentil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo, que se aisló en forma de una mezcla racémica de isómeros cis y trans.

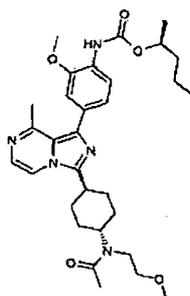
10

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,68 min y 2,72 min, (M+H)⁺ = 535.

Ejemplo 29

15

2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(N-(2-metoxietil)acetamido)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



20

A (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(2-metoxietil)ciclohexanamina (0,182 mmol, 67 mg) en diclorometano (2 ml) y trietilamina (0,912 mmol, 0,127 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (0,274 mmol, 0,020 ml). Después de agitar durante 1 hora se añadieron diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre un filtro de separación de fase y se concentró al vacío para dar N-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-N-(2-metoxietil)acetamida (72 mg).

25

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M), la N-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-N-(2-metoxietil)acetamida (22 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (19,5 mg) produjeron 2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(N-(2-metoxietil)acetamido)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (10 mg).

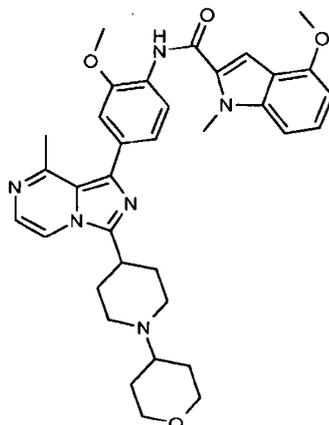
30

UPLC: Método 40_80: Tr = 0,91 min, LC-MS columna 2: Tr 2,61 min (M+H)⁺ = 566.

Ejemplo 30

35

4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



5 El 4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (3,71 mmol, 1,30 g) se disolvió en ácido clorhídrico al 37 % (240 mmol, 20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después se vertió en agua y se lavó dos veces con éter dietílico. La capa acuosa se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno y etanol. El residuo se disolvió en metanol y se eluyó dos veces sobre una columna de carbonato de Si (Silicicle, carga de 0,7 mmol/g) para dar 8-metil-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,93 g).

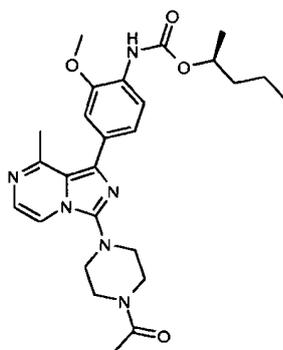
10 La 8-metil-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (172 mg) se transformó en 8-metil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (103 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2b usando más hidróxido potásico acuoso para ajustar la capa acuosa en la extracción a pH 10 y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/ metanol 9/1 con trietilamina al 1 % continuo presente).

15 El 8-metil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,303 mmol, 91 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml) y ácido acético (30,3 mmol, 1,734 ml). Con agitación, se añadió bromo (0,303 mmol, 0,016 ml) en diclorometano (0,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano/ metanol. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para producir 1-bromo-8-metil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (88 mg).

25 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético 0,003 M constante), la 1-bromo-8-metil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (29 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (33,4 mg) produjeron 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (5,7 mg).
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,28 min, (M+H)⁺ = 609.

30 Ejemplo 31

4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



35 Se enfrió a 0 °C cloroformiato de triclorometilo (5,45 mmol, 0,657 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió gota a gota una solución de 1-piperazincarboxilato de bencilo (4,54 mmol, 0,876 ml) y N,N-diisopropiletilamina (9,99 mmol, 1,651 ml) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de agitar durante una hora a 0 °C los sólidos se eliminaron por filtración sobre Decalite y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-(clorocarbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo en bruto.

5 El último compuesto se añadió a clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 69 %; 3,49 mmol, 0,91 g) en diclorometano (15 ml) y trietilamina (10,46 mmol, 1,458 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Decalite (se lavó con diclorometano). El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol) para dar 4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,15 g).

10 El 4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,15 g) se transformó en 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (522 mg) usando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 etapa 1b llevando a cabo la reacción a 70 °C durante 2 horas y purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol).

15 El 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (522 mg) se transformó en 4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (486 mg) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d y purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol).

20 El 4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (486 mg) en ácido clorhídrico al 37 % (97 mmol, 8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añadió agua (16 ml) y la mezcla se lavó dos veces con éter dietílico. La capa acuosa se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno y etanol para dar clorhidrato de 8-metil-3-(piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (322 mg).

25 Al clorhidrato de 8-metil-3-(piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,359 mmol, 91 mg) y trietilamina (1,793 mmol, 0,250 ml) en diclorometano (5 ml) se le añadió anhídrido acético (0,538 mmol, 0,051 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para dar 24 mg del producto en bruto. A la capa acuosa sólida se le añadió cloruro sódico y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano/ metanol (4/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para dar 47 mg más del producto en bruto. Las muestras de producto en bruto combinadas se purificaron usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol) para dar 1-(4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-il)etanona (56 mg).

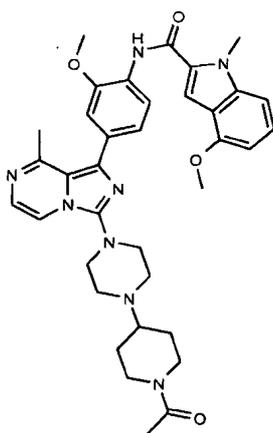
35 A la 1-(4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-il)etanona (0,208 mmol, 54 mg) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió N-bromosuccinimida (0,208 mmol, 37,1 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre un filtro de separación de fase y se concentraron al vacío para dar 1-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-il)etanona (62 mg).

40 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol), la 1-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-il)etanona (30 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (35,4 mg) produjeron 4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de ((S)-pentan-2-ilo (23 mg).

45 UPLC: Método 40_80: Tr = 0,94 min, (M+H)⁺ = 495.

Ejemplo 32

50 N-(4-(3-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



Al clorhidrato de 8-metil-3-(piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (299 mg) en metanol se le añadió una pequeña cantidad de carbonato de Si (Silicicle, carga de 0,7 mmol/g) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se puso en una columna con carbonato de Si (3 g), eluyendo con diclorometano/metanol (4:1) para dar 8-metil-3-(piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina (196 mg). El último compuesto (50 mg) se transformó en 1-(4-(4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona (99 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2b y con purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/ metanol 85/15).

A la 1-(4-(4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona (0,102 mmol, 35 mg) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió N-bromosuccinimida (0,102 mmol, 18,19 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre un filtro de separación de fase y se concentraron al vacío para dar 1-(4-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona (32 mg).

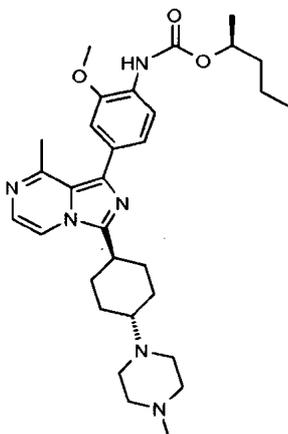
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol), la 1-(4-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona (30 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (34,2 mg) produjeron un producto impuro. Una purificación adicional en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético 0,003 M constante) produjo N-(4-(3-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (11 mg).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,22 min, (M+H)⁺ = 651.

Ejemplo 33

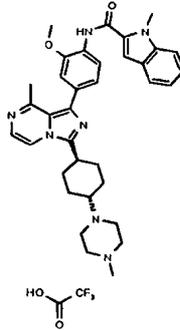
Usando procedimientos análogos al descrito en el ejemplo 4 etapa 4c, se prepararon los compuestos siguientes a partir de los derivados de 1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina

33a. 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



UPLC: Método 0_60: Tr = 2,06 min, (M+H)⁺ = 549.

33b. 2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

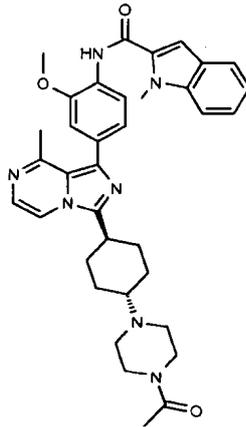


5

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,27 min, (M+H)⁺ = 592.

33c. N-(4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

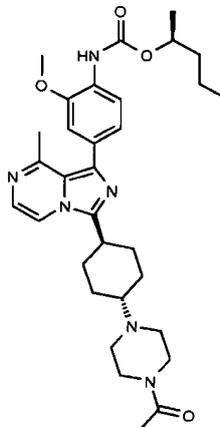
10



15

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,23 min, (M+H)⁺ = 620.

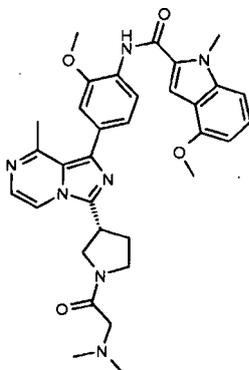
33d. 4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



20

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,19 min, (M+H)⁺ = 577.

33e. (R)-N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

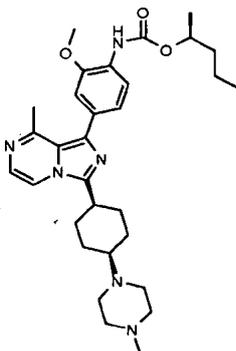


5

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,17 min, (M+H)⁺ = 596.

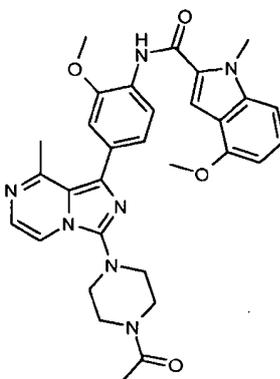
33f. 2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo

10



UPLC: Método 0_60: Tr = 1,96 min, (M+H)⁺ = 549.

15 33g. N-(4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

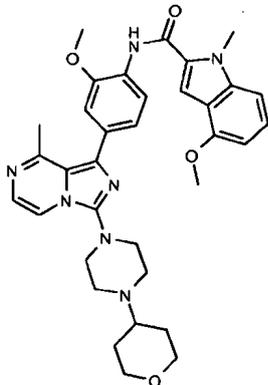


20 UPLC: Método 40_80: Tr = 0,92 min, (M+H)⁺ = 568.

Ejemplo 34.

4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

5



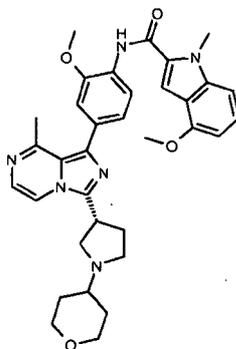
Se preparó 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida a partir de 8-metil-3-(piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazina y tetrahidro-4h-piran-4-ona usando los procedimientos descritos en el ejemplo 32.

10

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,19 min, (M+H)⁺ = 610.

Ejemplo 35

15 (R)-4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

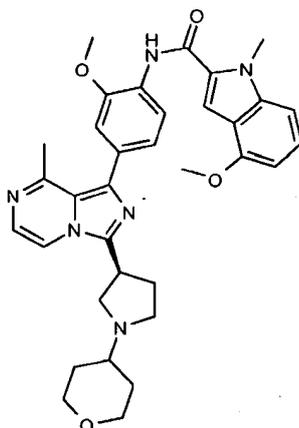


20 Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 32, el clorhidrato de (R)-1-bromo-8-metil-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina se transformó en (R)-4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida.

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,59 min, (M+H)⁺ = 595.

25 **Ejemplo 36**

(S)-4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



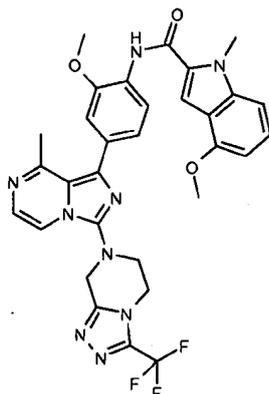
El compuesto del título se preparó usando los mismos métodos que se aplicaron para el isómero R UPLC: Método 0_60: Tr = 2,51 min, (M+H)⁺ = 595.

5

Ejemplo 37

4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

10



Se añadió una suspensión de clorhidrato de 3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piperazina (10,94 mmol, 2,5 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (50 ml) y N,N-diisopropiletilamina (32,8 mmol, 5,42 ml) a cloruro de triclorometilo (13,12 mmol, 1,583 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C. Después de una hora a 0 °C la mezcla de reacción se filtró sobre Decalite y el filtro se lavó con tetrahidrofurano. Después el filtrado se concentró al vacío. El residuo (4,52 g, en bruto) se añadió a clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 77 %; 8,43 mmol, 1,97 g) en una mezcla de diclorometano (50 ml) y trietilamina (25,3 mmol, 3,52 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Decalite y el filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol) para dar N-((3-cloropirazin-2-il)methyl)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxamida (2,707 g).

15

20

A la N-((3-cloropirazin-2-il)methyl)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxamida (1,382 mmol, 500 mg) en acetato de etilo (5 ml) a 0 °C se le añadió oxocloruro de fósforo (5,53 mmol, 0,515 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días y a 60 °C durante un día. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió un exceso de hidrogenocarbonato sódico sólido y la suspensión se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, la suspensión se enfrió otra vez a 0 °C, se añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano aplicando un gradiente del 0 al 10 % de metanol) para dar 7-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (119 mg).

30

35

Se transformó la 7-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (269 mg) en 7-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

(178 mg) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d y purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol).

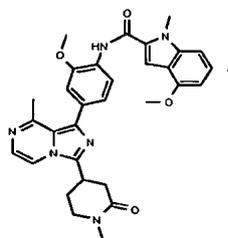
5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f y purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol), la 7-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (178 mg) se transformó en 7-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (151 mg).

10 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol), el 7-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (30 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (35,8 mg) produjeron 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (43 mg).

15 UPLC: Método 40_30: Tr = 1,33 min, (M+H)⁺ = 632.

Ejemplo 38

20 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



25 Clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 77 %; 5,36 mmol, 1,0 g) y ácido 1-metil-2-oxopiperidin-4-carboxílico (5,36 mmol, 0,843 g) se aplicaron de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 13 etapa 13a y se purificaron usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con 10 % de metanol) para dar N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-1-metil-2-oxopiperidin-4-carboxamida (940 mg).

30 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 etapa 3b y purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con 10 % de metanol), la N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-1-metil-2-oxopiperidin-4-carboxamida (407 mg) se transformó en 4-(6-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilpiperidin-2-ona (140 mg).

35 La 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilpiperidin-2-ona (140 mg) se transformó en 1-metil-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-2-ona (50 mg) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2d y purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice; un gradiente de heptanos/ acetato de etilo 1/0 a 0/1 y aclarando después la columna con diclorometano que contiene 10 % de metanol).

40 A una solución de 1-metil-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-2-ona (0,205 mmol, 50 mg) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,225 mmol, 40,1 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La extracción con diclorometano/ hidrogenocarbonato sódico acuoso, secado (sulfato sódico) y concentración al vacío produjeron el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con 10 % de metanol) produjo 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilpiperidin-2-ona (46 mg).

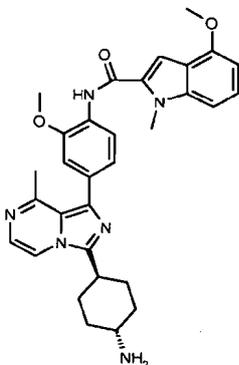
45 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M), la 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilpiperidin-2-ona (46 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (62,1 mg) produjeron 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (15 mg).

50 UPLC: Método 40_80: Tr = 0,94 min, (M+H)⁺ = 553.

Ejemplo 39

N-(4-(3-((trans)-4-aminociclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

5



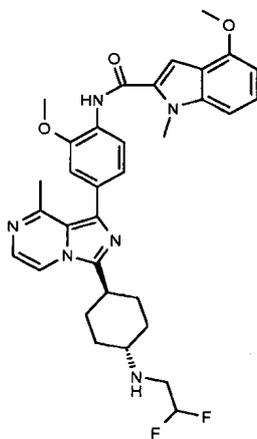
Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 17, se usó ácido (trans)-4-(benciloxycarbonilamino)-ciclohexanocarboxílico para preparar N-(4-(3-((trans)-4-aminociclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

10

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,25 min, (M+H)⁺ = 539.

Ejemplo 40

15 N-(4-(3-((trans)-4-(2,2-difluoroetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



20 Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 17, se usó ácido (trans)-4-(benciloxycarbonilamino)ciclohexanocarboxílico para preparar (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanamina. El último compuesto (0,217 mmol, 67,1 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida, se añadió carbonato potásico (0,651 mmol, 90 mg) seguido de 2-bromo-1,1-difluoroetano (0,217 mmol, 17,47 µl, 31,5 mg) y la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 60 °C. Después de una hora, se añadió otra cantidad de 2-bromo-1,1-difluoroetano (0,217 mmol, 17,47 µl, 31,5 mg) y la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 60 °C durante otra hora. La mezcla de reacción se filtró, el filtro se aclaró con acetonitrilo y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de diclorometano/ metanol de 10/0 a 9/1) para dar (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(2,2-difluoroetil)ciclohexanamina (39,8 mg).

30 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol 4/1), la (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(2,2-difluoroetil)ciclohexanamina (20 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (23,4 mg) produjeron producto impuro. Una purificación adicional en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) produjo N-(4-(3-((trans)-4-(2,2-difluoroetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (9 mg).

35

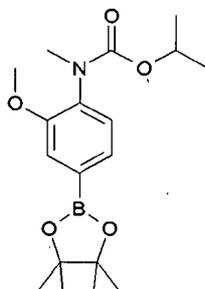
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,34 min, (M+H)⁺ = 603.

Ejemplo 41

4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil(metil)carbamato de isopropilo

5

41a. Síntesis de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil(metil)carbamato de isopropilo

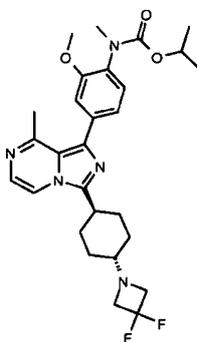


10 Al 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de isopropilo (0,298 mmol, 0,10 g) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió posteriormente hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,350 mmol, 0,014 g) y yodometano (0,803 mmol, 0,05 ml). Después de 1 hora se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para producir 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil(metil)carbamato de isopropilo (0,14 g), que se usó sin purificación adicional.

15 LC-MS columna 1: Tr 4,43 min (M+H)⁺ = 350.

41b. Síntesis de 4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil(metil)carbamato de isopropilo

20



Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo con gradiente del 0 % al 5 % de metanol), la 1-bromo-3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazina (20 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil(metil)carbamato de isopropilo (23,4 mg) produjeron 4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil(metil)carbamato de isopropilo (20 mg).

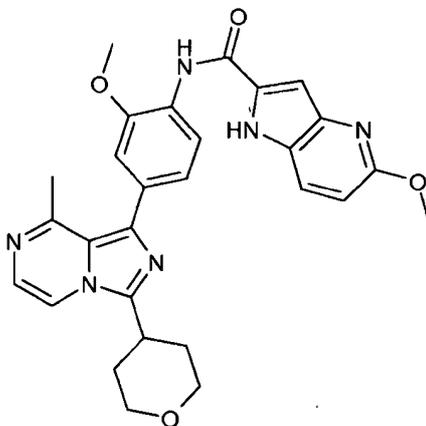
25 UPLC: Método 0_60: Tr = 1,88 min, (M+H)⁺ = 528.

30

Ejemplo 42

5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida

5



Se añadió ácido 5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxílico (0,602 mmol, 116 mg) y hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,662 mmol, 252 mg) a una solución de pinacol éster de ácido 4-amino-3-metoxifenilborónico (0,602 mmol, 150 mg) en diclorometano (2,5 ml) y piridina (0,5 ml) a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío. Se añadieron diclorometano y agua al residuo, la capa orgánica se separó y se lavó con agua. Ambas capas acuosas se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano) para dar 5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida (278 mg).

10

15

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; heptanos usando un gradiente del 30 % al 100 % de acetato de etilo), la 1-bromo-8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (21 mg) y 5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida (23,4 mg) produjeron 5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-carboxamida (14 mg).

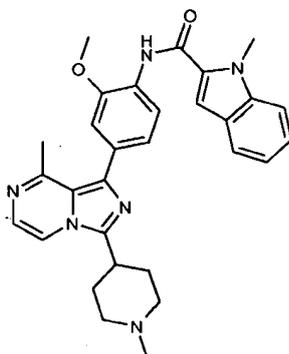
20

UPLC: Método 0_60: Tr = 1,88 min, (M+H)⁺ = 513.

Ejemplo 43

25

N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



A una suspensión de clorhidrato de ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico (11,36 mmol, 2,04 g) y N,N-dimetilformamida (0,129 mmol, 0,01 ml, 9,40 mg) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (14,76 mmol, 1,40 ml) gota a gota. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar clorhidrato de cloruro de 1-metilpiperidin-4-carbonilo (2,5 g).

30

A una solución de clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 70 %; 7,85 mmol, 1,7 g) en N,N-diisopropiletilamina (39,3 mmol, 6,84 ml) y diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadió cuidadosamente clorhidrato de cloruro de 1-metilpiperidin-4-carbonilo (9,42 mmol, 2,2 g). Después el baño de refrigeración se retiró. Después de dos

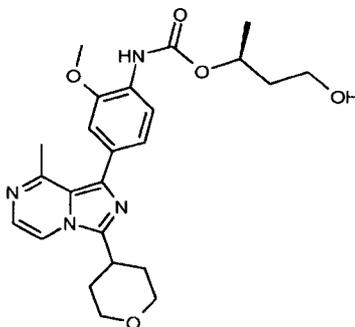
horas se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml) y se extrajo cinco veces con diclorometano (30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron y se coevaporaron dos veces con tolueno para dar N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (1,75 g)

- 5 A una solución de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (6,51 mmol, 1,75 g) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (65,1 mmol, 6,36 ml) y esta solución se calentó a 80 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno. El residuo se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con amoníaco 7 N en metanol (50 ml) y diclorometano (50 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo se le añadió diclorometano (50 ml) y amoníaco 7 N en metanol (1 ml). Después de 10 minutos a temperatura ambiente los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo se le añadió diclorometano (50 ml). Después de 10 minutos a temperatura ambiente los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para dar 8-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (1-5 g).

- 15 La 8-cloro-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,6 g) se convirtió en 8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,2 g) usando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 etapa 1c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de diclorometano/ metanol de 10/0 a 9/1). La 8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,19 g) dio 1-bromo-8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina en bruto (0,40 mg) aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 etapa 2f sin purificación por cromatografía en columna. Este material en bruto (0,032 mmol, 10 mg) y N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (0,039 mmol, 15,77 mg) se disolvieron en etanol (0,8 ml), tolueno (0,2 ml). Se añadió carbonato potásico (0,194 mmol, 0,097 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,617 μ mol, 1,869 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 140 °C (microondas). Se añadió diclorometano y agua, la capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se concentró. La purificación usando HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) produjo N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (8,3 mg). UPLC: Método 0_60: Tr = 2,22 min, (M+H)⁺ = 509.

Ejemplo 44

- 30 2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-4-hidroxi-butan-2-ilo



- 35 Se añadió (S)-(+)-butano-1,3-diol (3,00 mmol, 0,270 g) a una solución en agitación de imidazol (5,99 mmol, 0,41 g) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (3,00 mmol, 0,45 g) a temperatura ambiente. Después de seis horas a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para producir (S)-4-(*tert*-butildimetilsililo)butan-2-ol (0,654 g).

- 40 al (S)-4-(*tert*-butildimetilsililo)butan-2-ol (1,649 mmol, 337 mg) en diclorometano (4 ml) se le añadieron tamices moleculares (4 Å). Se añadió 2-(4-isocianato-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,374 mmol, 378 mg) y 4-dimetilaminopiridina (0,275 mmol, 33,6 mg) y la mezcla se agitó a 40 °C (temperatura de baño de aceite) durante 18 horas. Se eliminaron por filtración los tamices moleculares y el filtrado se lavó con agua, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos con gradiente del 10 % al 50% de acetato de etilo) para proporcionar 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-4-(*tert*-butildimetilsililo)butan-2-ilo (443 mg). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahydrofurano, 1,22 mmol, 1,22 ml) al (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-4-(*tert*-butildimetilsililo)butan-2-ilo (240 mg) en tetrahydrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 horas, se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, el extracto orgánico se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para producir 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-4-hidroxi-butan-2-ilo (268 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

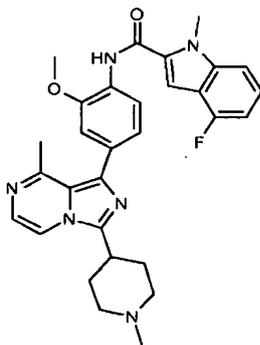
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice;

diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol), la 1-bromo-8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (35 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-4-hidroxi-2-butano (61,7 mg) produjeron 2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-4-hidroxi-2-butano (15,5 mg).

5 UPLC: Método 0_60: Tr = 1,65 min, (M+H)⁺ = 455.

Ejemplo 45

10 4-fluoro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



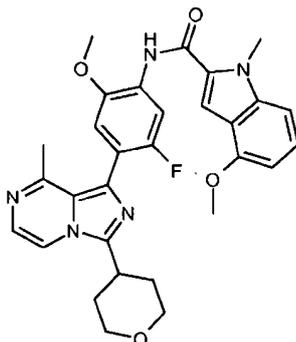
15 Al 4-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1,211 mmol, 234 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (1,817 mmol, 72,7 mg). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente antes de añadir yodometano (1,817 mmol, 0,113 ml, 258 mg). Después de agitar durante tres horas, se añadió agua y el producto se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío para dar 4-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (264 mg). El último compuesto se disolvió en etanol (5 ml). Después se añadió hidróxido sódico acuoso 2 N (5,84 mmol, 2,92 ml) e hidróxido potásico (1,168 mmol, 65,5 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla de reacción y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron para dar ácido 4-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (189 mg).

25 El ácido 4-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (189 mg) y ácido 4-amino-3-metoxifenilborónico, pinacol éster (244 mg) se convirtieron en 4-fluoro-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (280 mg) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa 1e y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos con gradiente del 0 al 20 % de etanol).

30 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación usando HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M), la 1-bromo-8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina en bruto (véase el ejemplo 43, 43,7 mg) y 4-fluoro-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (60 mg) produjeron 4-fluoro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (4,8 mg). UPLC: Método 0_60: Tr = 2,39 min, (M+H)⁺ = 527.

35 Ejemplo 46

N-(5-fluoro-2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

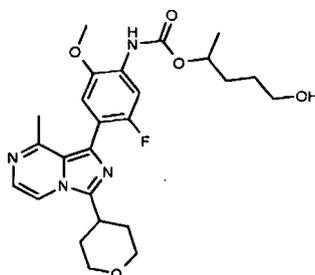


40

Se añadió ácido 4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (0,225 mmol, 46,1 mg) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,247 mmol, 94 mg) a una solución de 5-fluoro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,225 mmol, 60 mg) en diclorometano (2,5 ml) y piridina (0,5 ml) a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos/ acetato de etilo) para dar N-(5-fluoro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida impura (45 mg). Se hicieron reaccionar el último compuesto y 1-bromo-8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (35 mg) usando los procedimientos descritos en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación usando cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos/ acetato de etilo) dieron N-(5-fluoro-2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (9,7 mg)
UPLC: Método 40_80: Tr = 1,36 min, (M+H)⁺ = 544.

15 Ejemplo 47

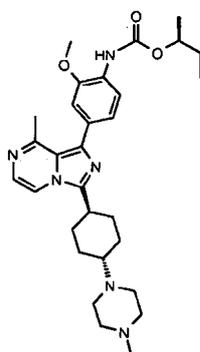
5-fluoro-2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahydro-2h-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de 5-hidroxipentan-2-ilo, FEIJ 0247, FEIJ 0251 A001



La reacción de 5-fluoro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de 5-(*tert*-butildimetilsililo)pentan-2-ilo (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 44, 82 mg) y 1-bromo-8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (47,5 mg), de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación usando HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) dio 5-fluoro-2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahydro-2h-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de 5-hidroxipentan-2-ilo (14 mg).
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,47 min, (M+H)⁺ = 487.

30 Ejemplo 48

2-metoxi-4-(8-metil-3-((*trans*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-*sec*-butilo



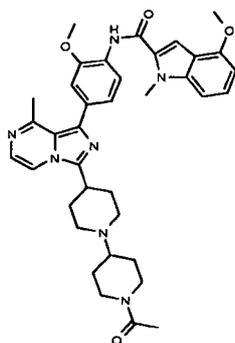
La reacción del 2-(4-isocianato-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,5 g) y (S)- butan-2-ol (0,135 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 etapa 3c dio 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-*sec*-butilo (0,70 g).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol), la 1-bromo-8-metil-3-((*trans*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (25 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de

(S)-sec-butilo (22 mg) produjeron 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-sec-butilo (15,5 mg).
UPLC: Método 0_60: Tr = 1,87 min, (M+H)⁺ = 535.

5 Ejemplo 49

N-(4-(3-(1'-acetil-1,4'-bipiperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



10

A 1-acetil-4-piperidona (0,877 mmol, 0,109 ml) en diclorometano (3 ml) y ácido acético (0,143 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió 8-metil-3-(piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,797 mmol, 172 mg) en diclorometano (4 ml) y metanol (1 ml). Después de 20 minutos, se añadió cianoborohidruro sódico (0,877 mmol, 55,1 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se añadió 1-acetil-4-piperidona (0,877 mmol, 0,109 ml) y ácido acético (0,05 ml). Después de 1,5 horas se añadió agua a la mezcla de reacción y se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la capa acuosa y se basificó (pH 10) con hidróxido potásico. Esta mezcla básica acuosa se extrajo con diclorometano/ metanol (9/1) y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano que contiene trietilamina al 1 % con gradiente del 0 al 10% de metanol) para dar 1-(4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanona (174 mg).

15

20

A 1-(4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanona (0,249 mmol, 85 mg) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (1,425 ml) se le añadió bromo (0,249 mmol, 0,013 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El pH se ajustó a diez usando hidróxido sódico y esta mezcla básica acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/ metanol (9/1) y los extractos orgánicos se concentraron al vacío para dar 1-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanona (68 mg).

25

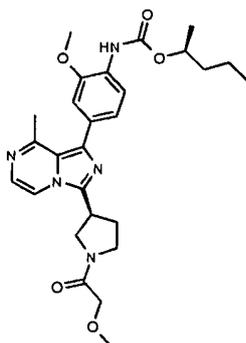
La reacción de 1-(4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanona (22 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (23 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación usando HPLC prep (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) dieron N-(4-(3-(1'-acetil-1,4'-bipiperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (5,1 mg).

30

35

Ejemplo 50

2-metoxi-4-(3-((S)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



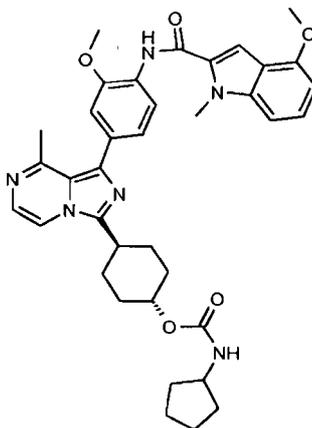
40

Se preparó clorhidrato de (S)-1-bromo-8-metil-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina de un modo similar al de

- clorhidrato de (R)-1-bromo-8-metil-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina. Al clorhidrato de (S)-1-bromo-8-metil-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,31 mmol, 100 mg) en diclorometano (5 ml) y N,N-diisopropiletamina (1,778 mmol, 0,311 ml) a 0 °C se le añadió una solución de cloruro de metoxiacetilo (0,534 mmol, 0,049 ml) en diclorometano (0,5 ml). Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol) para dar (S)-1-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-metoxietanona (80 mg).
- 10 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol), la (S)-1-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-metoxietanona (40 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (45,3 mg) produjeron producto impuro. Una purificación adicional en HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) produjo 2-metoxi-4-(3-((S)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (29 mg).
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,53 min, (M+H)⁺ = 510.

Ejemplo 51

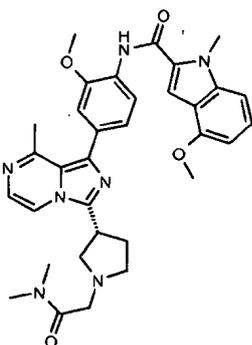
- 20 Ciclopentilcarbamato de (trans)-4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo



- 25 A N-(4-(3-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (0,037 mmol, 20 mg) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (7,41 μmol, 0,906 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadió isocianato de ciclopentilo (0,185 mmol, 20,60 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió piridina (2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la suspensión obtenida se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 5 % de metanol) para dar ciclopentilcarbamato de (trans)-4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (6 mg).
UPLC: Método 40_80: Tr = 1,53 min, (M+H)⁺ = 651.

Ejemplo 52

- 35 (R)-N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida THA 1803, THA 1816, THA 1819



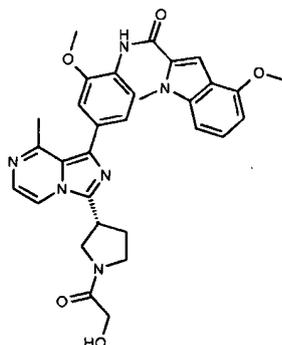
A clorhidrato de (R)-1-bromo-8-metil-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,23 mmol, 75 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,334 mmol, 0,233 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,280 mmol, 0,029 ml) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, esta se vertió en agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) para dar (R)-2-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (60 mg).

La reacción de (R)-2-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (22 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (23 mg), de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación usando HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) dieron (R)-N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (28,6 mg).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,22 min, (M+H)⁺ = 650.

Ejemplo 53

(R)-N-(4-(3-(1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



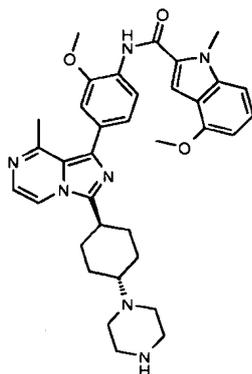
Al clorhidrato de (R)-1-bromo-8-metil-3-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (0,15 mmol, 50 mg) en diclorometano (4 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,889 mmol, 0,155 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de acetoxiacetil (0,187 mmol, 0,020 ml) en diclorometano (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol) para dar acetato de (R)-2-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetilo (45 mg).

Al acetato de (R)-2-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetilo (0,105 mmol, 40 mg) en metanol (4 ml) se le añadió carbonato potásico (0,126 mmol, 17,40 mg). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar (R)-1-(3-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-hidroxietanona (35,6 mg). La reacción del último compuesto (35,6 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (50 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación usando HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) dieron ((R)-N-(4-(3-(1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (25,8 mg).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,38 min, (M+H)⁺ = 569.

Ejemplo 54

4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

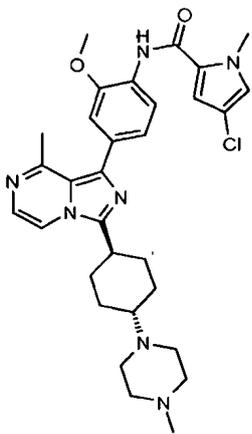


5 A 1-(4-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona (0,108 mmol, 45,4 mg) en etanol se le añadió ácido clorhídrico 2 M (4,32 mmol, 2,16 ml) y se agitó a reflujo durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío, se coevaporó con tolueno dos veces y se lavó con diclorometano dos veces para dar clorhidrato de 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (56 mg), producto que se usó sin purificación adicional.

10 La reacción del clorhidrato de 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (40 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (42 mg), de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) dieron 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (8 mg).
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,11 min, LC-MS columna 2: Tr 2,29 min (M+H)⁺ = 608.

15 Ejemplo 55

20 4-cloro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

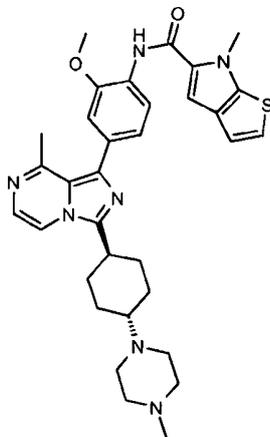


25 De acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 1 etapa 1e y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptanos a heptanos/ acetato de etilo 4/1), el ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (200 mg) se transformó en su cloruro de ácido y la reacción del mismo con 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina dio 4-cloro-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (240 mg).

30 La reacción de la 4-cloro-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (30 mg) y 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (30 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) dieron 4-cloro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (21 mg).
UPLC: Método 0_60: Tr = 1,87 min, LC-MS columna 2: Tr 2,20 min (M+H)⁺ = 576.

35 Ejemplo 56

N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-6-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida



5

Al éster de pinacol del ácido 4-amino-3-metoxifenilborónico (1340 mg, 5,38 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente una solución 2 M de cloruro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (2,69 ml, 5,38 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante una hora. Se añadió 6-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano con gradiente del 0 al 50 % de acetato de etilo). El producto se disolvió en diclorometano caliente los sólidos restantes se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en diclorometano caliente y se añadió éter dietílico. Los sólidos formados se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para producir N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida (343 mg).

10

15

20

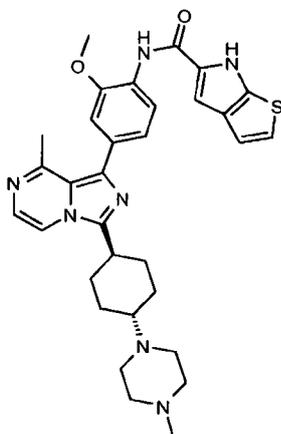
La reacción de la N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida (32 mg) y 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (30 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) dieron N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-6-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida (13 mg) UPLC: Método 0_60: Tr = 2,07 min, (M+H)⁺ = 598.

25

Ejemplo 57

N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida

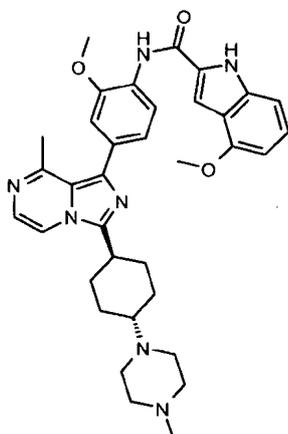
5



De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, el 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo se usó en lugar del 6-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo para preparar N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida
 10 UPLC: Método 0_60: Tr = 1,80 min, (M+H)⁺ = 584.

Ejemplo 58

15 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida



20 Al ácido 4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (0,844 g, 4,42 mmol) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 g, 4,01 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,846 g, 4,42 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,546 g, 4,01 mmol). La solución resultante de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, los sólidos se recogieron por filtración y se lavó con un poco de agua. El sólido se secó en un horno de vacío a 40 °C. Los sólidos se suspendieron en acetonitrilo (50 ml) y metanol (10 ml) y se calentaron a 60 °C durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con acetonitrilo caliente. Después los sólidos se agitaron durante una noche en diclorometano. La mezcla se filtró sobre un filtro. El filtrado se concentró al vacío y dio 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (1-1 g).

30 La reacción de 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (32 mg) y 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (30 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) dieron 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-

metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (11 mg)
 UPLC: Método 0_60: Tr = 1,95 min, (M+H)⁺ = 608.

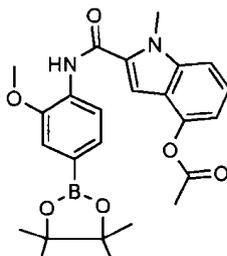
Ejemplo 59

5

4-hidroxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

10

59a Síntesis de acetato de 2-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-4-ilo



15

Al ácido 4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (2,92 mmol, 600 mg) en diclorometano (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió tribromuro de boro (6,96 mmol, 671 μ l, 1745 mg) manteniendo la temperatura a de 0 a 5 °C. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante tres horas, se trató con hidróxido sódico acuoso 2 N (para dar un pH de 9) y se agitó durante otros 10 minutos. La fase acuosa se separó y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N a 0 °C (pH entre 6 y 7). El precipitado así obtenido se recogió por filtración y se coevaporó con tolueno dos veces para producir ácido 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (223 mg).

20

Al ácido 4-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (0,262 mmol, 50 mg) en diclorometano (1 ml) y trietilamina (2,62 mmol, 365 μ l) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (0,266 mmol, 19 μ l) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se interrumpió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para producir ácido 4-acetoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (67 mg).

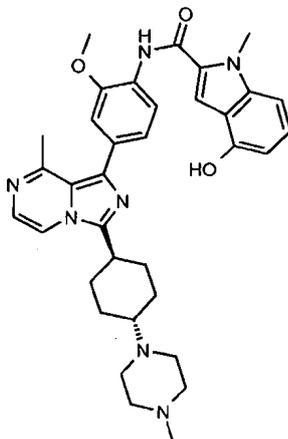
25

30

A 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,201 mmol, 50 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,401 mmol, 0,066 ml) en diclorometano en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió ácido 4-acetoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (0,201 mmol, 46,8 mg) y hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,221 mmol, 84 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano) para dar acetato de 2-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-4-ilo (53 mg).

35

59b Síntesis de 4-hidroxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



40

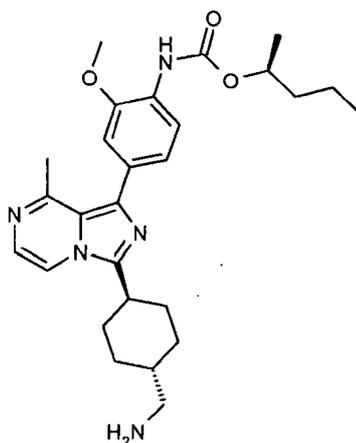
La reacción de acetato de 2-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-4-

ilo (36 mg) y 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (30 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % metanol (+ unas pocas gotas de amoniaco)) dieron acetato de 2-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamoil)-1-metil-1H-indol-4-ilo.

- 5 Este producto se agitó con amoniaco 7 N en metanol durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se disolvió en acetonitrilo y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 4-hidroxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il) ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (15 mg)
 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,07 min, (M+H)⁺ = 608.

10 Ejemplo 60

4-(3-((trans)-4-(aminometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



- 15 A ácido (trans)-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico (10 g, 44,5 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) y agua (75 ml) se le añadió gota a gota clorformiato de bencilo (6,99 ml, 49,0 mmol). El pH se mantuvo entre 7 y 8 añadiendo carbonato sódico acuoso saturado. Después de agitar durante dos horas la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta la mitad de volumen, se añadió hidróxido sódico 1 M (ac.) hasta pH=9 y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Se añadió
 20 ácido clorhídrico 2 M hasta pH=1, la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir ácido (trans)-4-((benciloxicarbonilamino)metil)ciclohexanocarboxílico (12,03 g)

- 25 Una mezcla de clorhidrato de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (5 g, 21,38 mmol), ácido (trans)-4-((benciloxicarbonilamino)metil)ciclohexanocarboxílico (6,23 g, 21,38 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,51 g, 23,52 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,455 g, 10,69 mmol) y trietil amina (4,76 ml, 34,2 mmol) en diclorometano (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano con gradiente del 0,5 al 5 % de metanol) para producir ((trans)-4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo
 30 (8,79 g).

- Al ((trans)-4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo (8,79 g, 18,98 mmol) en acetonitrilo (anhidro) (90 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (5,31 ml, 56,9 mmol) y N,N-dimetilformamida (a gota) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en
 35 diclorometano y se inactivó con un exceso de amoniaco 7 M en metanol. Esta mezcla se concentró otra vez y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano con gradiente del 0 al 5 % de metanol) para producir ((trans)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metilcarbamato de metilo (6,58 g).

- A una suspensión de ((trans)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo (6,58 g, 16,50 mmol) y carbonato potásico (3,42 g, 24,74 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió (después de aclarar con nitrógeno) trimetilboroxina (13,84 ml, 49,5 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (1,217 g, 1,650 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite y el Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó
 45 por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo con gradiente del 0 al 10 % de metanol) para producir ((trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo (3,52 g)

- Al ((trans)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo (3,52 g, 9,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,611 g, 9,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La reacción se interrumpió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y
 50 posteriormente se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,

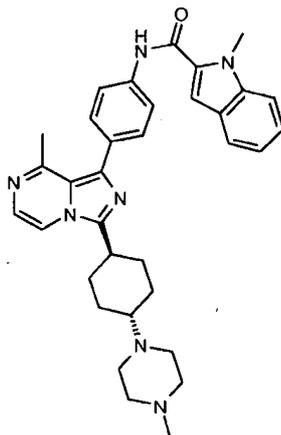
se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano con gradiente del 0 al 5 % de metanol) para producir ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo (3,01 g).

- 5 El ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo (1,5 g, 3,28 mmol) se disolvió en ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético (15 ml, 3,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de ocho horas la mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó en un horno de vacío (40 °C) durante tres días para producir bromhidrato de ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metanamina (1,77 g).

- 10 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol), el bromhidrato de ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metanamina (30 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (34 mg) produjeron 4-(3-((trans)-4-(aminometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (13 mg).
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,33 min, (M+H)⁺ = 480.

Ejemplo 61

- 20 1-metil-N-(4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida

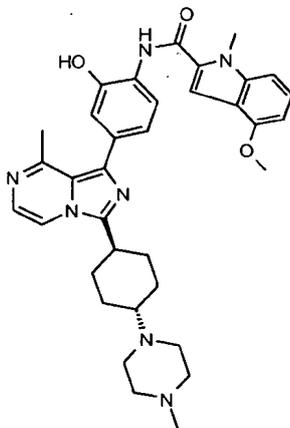


- 25 La reacción de la 1-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (29 mg), preparada a partir del ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico que se transformó en su cloruro de ácido primero y después se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (30 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) dio 1-metil-N-(4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (12 mg)
UPLC: Método 0_60: Tr = 2,00 min, (M+H)⁺ = 562

Ejemplo 62

N-(2-hidroxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

5



A una suspensión de 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (0,714 mmol, 280 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,714 mmol, 178 mg) en dioxano (5 ml) se le añadió carbonato potásico acuoso 2 M (3,57 mmol, 1,78 ml). La mezcla se desgasificó y se colocó en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió cloruro de complejo 1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) con diclorometano (0,050 mmol, 40,4 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 89 °C. Después de tres horas la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (9 ml) y se filtró sobre Decalite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/ metanol 5/1) para dar 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)anilina (115 mg).

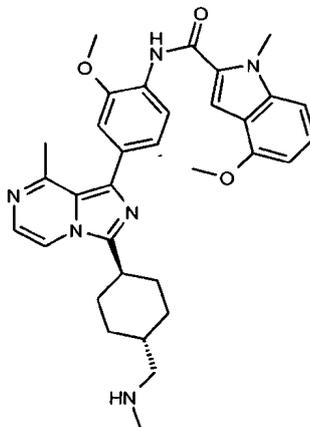
A la 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)anilina (0,152 mmol, 66 mg) en diclorometano (1,4 ml) a 0-5 °C se le añadió tribromuro de boro (0,758 mmol, 73 µl) en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Después se añadió más tribromuro de boro (0,758 mmol, 73 µl). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se agitó durante una noche. El sólido formado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió agua y la mezcla se coevaporó con tolueno dos veces. El producto en bruto se disolvió en metanol; se añadió gel de sílice, se concentró al vacío y el residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice para purificación (gradiente de diclorometano a diclorometano / metanol 5/1) para dar 2-amino-5-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenol impuro (116 mg contenido de aproximadamente el 20 %) que se usó sin purificación adicional.

En atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de 4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carbonilo (descrito en el ejemplo 2 g) (0,048 mmol, 10,64 mg) a una solución de 2-amino-5-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenol (116 mg de material impuro) y N,N-diisopropiletilamina (0,145 mmol, 24 µl) en diclorometano a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/ metanol 5/1) seguido de purificación con HPLC (columna: X-bridge; eluyentes acetonitrilo/metanol/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M). Las fracciones apropiadas se recogieron y se basificaron con carbonato sódico acuoso, se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar N-(2-hidroxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (7 mg)
 UPLC: Método 0_60: Tr =1,92 min, (M+H)⁺ = 608

Ejemplo 63

4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-((metilamino)metil)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

5



Al ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-metilcarbamato de bencilo (0,656 mmol, 300 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadió hidruro sódico (60 % p/p en aceite mineral, 0,656 mmol, 26,2 mg). Después de agitarse durante cinco minutos se añadió yodometano (0,659 mmol, 41 μ l) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua helada, se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptano a acetato de etilo) para dar el producto (141 mg) en forma de una mezcla del ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metil(metil)carbamato de bencilo deseado y material de partida.

El ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metil(metil)carbamato de bencilo impuro (0,299 mmol, 141 mg) en ácido clorhídrico al 37 % (20,94 mmol, 1,745 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y una hora a 40 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico dos veces. La capa acuosa se basificó con hidróxido sódico acuoso 2 N y se extrajo con diclorometano dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 1-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina impura (91 mg).

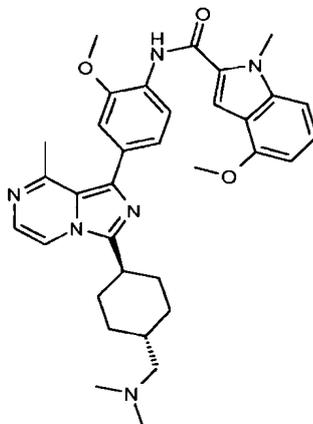
La reacción de la 1-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (20 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (26 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol (que contiene hidróxido de amonio al 0,1 %)) dieron 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-((metilamino)metil)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (5,6 mg)

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,26 min, (M+H)⁺ = 567.

Ejemplo 64

N-(4-(3-((trans)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

5



A una mezcla en agitación de 1-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (0,148 mmol, 50 mg) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,445 mmol, 33,4 μ l) se le añadió cianoborohidruro sódico (0,163 mmol, 10,25 mg). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió ácido acético para ajustar el pH de la mezcla de reacción a neutro. La agitación se continuó durante una hora más, tiempo durante el cual el pH se mantuvo neutro mediante la adición de ácido acético. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió diclorometano e hidróxido sódico 2 N (ac.) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 1-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (57 mg).

10

15

Se usó 1-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (26 mg) y 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (32 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M). Las fracciones apropiadas se recogieron y se basificaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se extrajeron con diclorometano, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar N-(4-(3-((trans)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (12 mg).

20

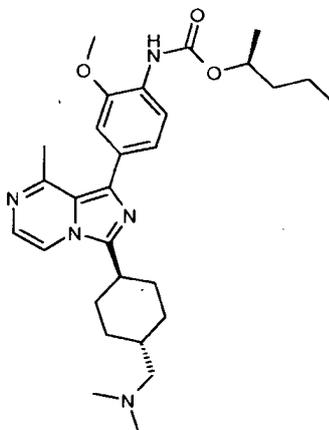
25

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,24 min, (M+H)⁺ = 581.

Ejemplo 65

4-(3-((trans)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo

30



35

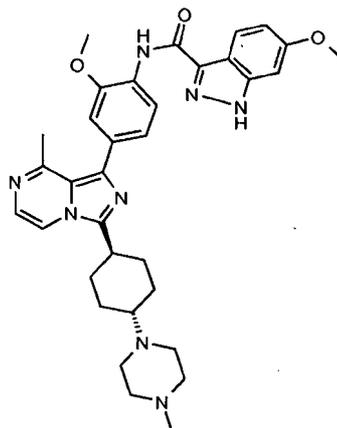
Se usó 1-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (26 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (27 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna Luna

C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M). Las fracciones apropiadas se recogieron y se basificaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se extrajeron con diclorometano, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar 4-(3-((trans)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (9 mg).

5 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,20 min, $(\text{M}+\text{H})^+ = 508$.

Ejemplo 66

10 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida



15 Al 6-metoxi-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,415 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió hidróxido sódico 4 N (ac.) (8 ml, 32,0 mmol). Después de dos horas de agitación, la reacción todavía no había finalizado y se añadieron 6 ml de NaOH 4 N. Tras finalizar la reacción, se eliminó el metanol por evaporación y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. Posteriormente la capa acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las últimas capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar ácido 6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (64 mg) en forma de un sólido de color pardo.

20 Al ácido 6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico (64 mg, 0,333 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (166 mg, 0,666 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)1,1,3,3-tetrametiluronio (190 mg, 0,500 mmol) y N,N-diisopropiletamina (0,174 ml, 0,999 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol 99/1) y después de eso por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/ acetato de etilo 2/1) para dar 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida (54 mg).

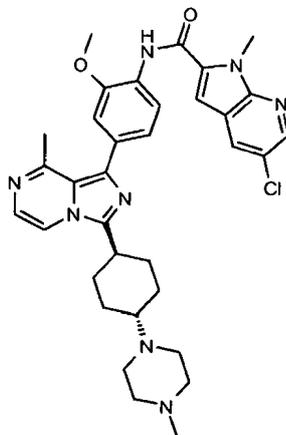
30 Se hizo reaccionar la 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida (28 mg) y 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (26 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificó por HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M). Las fracciones apropiadas se recogieron y se basificaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se extrajeron con diclorometano, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida (7,5 mg).

35 UPLC: Método 0_60: Tr = 1,61 min, $(\text{M}+\text{H})^+ = 609$.

Ejemplo 67

5-cloro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida

5



A una solución en agitación de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (0,986 g, 4,68 mmol) N,N-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió carbonato potásico (0,647 g, 4,68 mmol). Después de 30 minutos se añadió yodometano (0,321 ml, 5,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se recubrió con hidromatriz y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/ acetato de etilo 4/1) para dar 5-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (0,89 g).

15

A la 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,073 g, 8,32 mmol) en tetrahidrofurano (seco) (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de etilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (4,16 ml, 8,32 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. A la mezcla de reacción templada se le añadió 5-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (0,89 g, 3,96 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla resultante se calentó durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó cuatro veces con ácido clorhídrico 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptano a heptano/ acetato de etilo 1/1) para dar 5-cloro-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (1,47 g).

25

La 5-cloro-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (34 mg) y 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (30 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol (que contiene hidróxido de amonio al 0,1 %)) para dar 5-cloro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (27 mg).

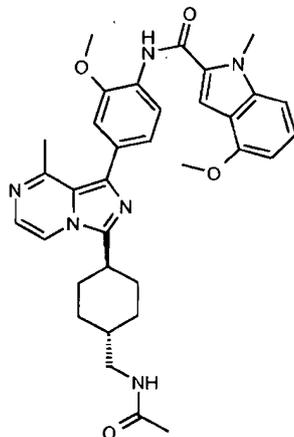
30

UPLC: Método 0_60: Tr = 1,98 min, (M+H)⁺ = 627.

Ejemplo 68

N-(4-(3-((trans)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

5

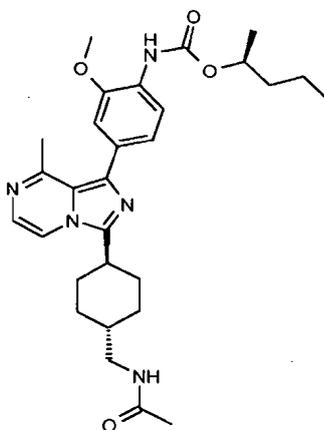


A la ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metanamina (0,464 mmol, 150 mg) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,466 mmol, 65 µl) y cloruro de acetilo (0,510 mmol, 36,4 µl). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora se añadió agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar N-(((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metil)acetamida (96 mg)

La 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida (24 mg) y N-(((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metil)acetamida (20 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificaron por HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M). Las fracciones apropiadas se recogieron y se basificaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se extrajeron con diclorometano, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar N-(4-(3-((trans)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (15 mg). UPLC: Método 40_80: Tr = 0,79 min, (M+H)⁺ = 595.

Ejemplo 69

4-(3-((trans)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo

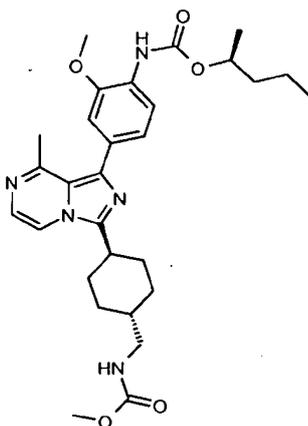


2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil-carbamato de (S)-pentan-2-ilo (20 mg) y N-(((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metil)acetamida (20 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificaron por HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M). Las fracciones apropiadas se recogieron y se basificaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se extrajeron con diclorometano, la capa orgánica se secó

(Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 4-(3-((trans)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (16 mg).
UPLC: Método 40_80: Tr = 0,81 min, (M+H)⁺ = 522.

5 Ejemplo 70

4-(3-((trans)-4-(metoxicarbonilmetil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo



10

A la ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metanamina (0,464 mmol, 150 mg) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,464 mmol, 64,7 µl) y carbonoclorhidrato de metilo (0,505 mmol, 39 µl). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora se añadió agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metilcarbamato de metilo (97 mg).

15

2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (19 mg) y ((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)metilcarbamato de metilo (20 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificaron por HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M). Las fracciones apropiadas se recogieron y se basificaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se extrajeron con diclorometano, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 4-(3-((trans)-4-(metoxicarbonilmetil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo (16 mg).

20

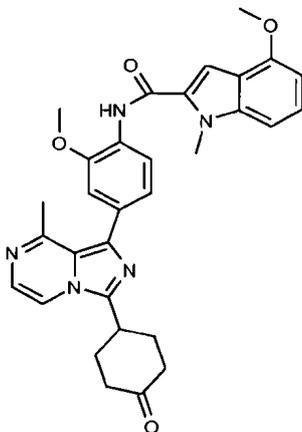
25

UPLC: Método 40_80: Tr = 1,08 min, (M+H)⁺ = 538

Ejemplo 71

4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-oxociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

30



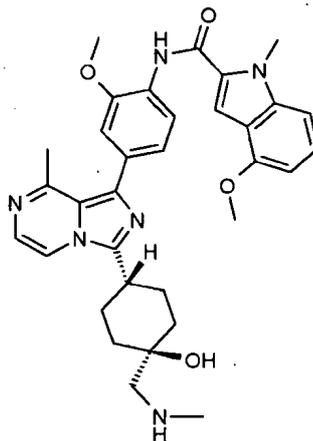
A clorhidrato de 2-aminometil-3-cloropirazina (contenido del 76 %, 69,4 mmol, 16,43 g), ácido cis-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (69,4 mmol, 10 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (104 mmol,

- 19,95 g), 4-dimetilaminopiridina (6,94 mmol, 0,847 g) en diclorometano (200 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (173 mmol, 30,3 ml, 22,41 g) hasta que el pH llegó a ocho y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se concentró al vacío, se añadió acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0% al 7 % de metanol). Todas las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (400 ml) y se lavó con hidróxido sódico 2 M (ac.) (tres veces 100 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar (cis)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-hidroxiclohexanocarboxamida (15,47 g).
- A (cis)-N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-4-hidroxiclohexanocarboxamida (57,4 mmol, 15,47 g) y 4-dimetilaminopiridina (5,74 mmol, 0,701 g) en piridina (125 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido acético (60,2 mmol, 5,69 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 4 N hasta un pH de cuatro y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en tolueno y se concentró otra vez al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar acetato de (cis)-4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)ciclohexilo (16,5 g).
- Posteriormente, al acetato de (cis)-4-((3-cloropirazin-2-il)metilcarbamoil)ciclohexilo (52,9 mmol, 16,5 g) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (159 mmol, 14,80 ml) y N,N-dimetilformamida (2,65 mmol, 0,206 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una mezcla de hidróxido de amonio al 25 % (125 ml) y hielo picado (350 ml). Esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el sólido de color blanquecino se aisló por filtración y aclarado con agua. Los sólidos se disolvieron en diclorometano (200 ml) y se lavaron con agua (50 ml) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar acetato de (cis)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (10,9 g). Se obtuvo una segunda cosecha de material se mediante extracción del filtrado dos veces usando diclorometano/ metanol (10/1, 275 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar una cantidad adicional de acetato de (cis)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (3,2 g).
- Al acetato de (cis)-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (48,0 mmol, 14,09 g) en dioxano seco (275 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió carbonato potásico seco (71,9 mmol, 9,94 g), trimetilboroxina (144 mmol, 20,03 ml, 50 % en peso, solución en tetrahidrofurano) y cloruro de complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) con diclorometano (4,80 mmol, 3,88 g).
- y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Decalite, el filtro se aclaró con dioxano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 6 % de metanol) para dar acetato de (cis)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (12,8 g).
- Al acetato de (cis)-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (46,8 mmol, 12,8 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (46,8 mmol, 8,33 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 3 % de metanol) para dar acetato de (cis)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (15,34 g).
- A una solución de acetato de (cis)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo (43,6 mmol, 15,34 g) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió hidróxido potásico (218 mmol, 12,22 g) en agua (40 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar (cis)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanol (9,37 g).
- A (cis)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanol (16,12 mmol, 5 g) y N-óxido de 4-metilmorfolina (32,2 mmol, 3,78 g) en acetona (60 ml) se le añadió perrutenato de tetra-N-propilamonio (VII) (0,806 mmol, 0,283 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Decalite, el filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. Posteriormente al residuo se le añadió acetona (40 ml), N-óxido de 4-metilmorfolina (32,2 mmol, 3,78 g) y perrutenato de tetra-N-propilamonio (VII) (0,806 mmol, 0,283 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Decalite, el filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 4 % de metanol) del residuo dio material impuro (3,53 g) que se volvió sólido después de una noche. Este sólido se trituró con éter dietílico (8 ml) y los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para dar 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanona (2,7 g).
- La 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida (111 mg) y 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanona (75 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento

- descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 4 % de metanol) para dar material impuro. La purificación adicional por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de heptano/ acetato de etilo 3/ 7 a acetato de etilo, seguido de diclorometano con gradiente del 0 al 10 % de metanol) dio 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-oxociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (12 mg).
 5 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,73 min, (M+H)⁺ = 538.

Ejemplo 72

- 10 N-(4-(3-((trans)-4-hidroxi-4-((metilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



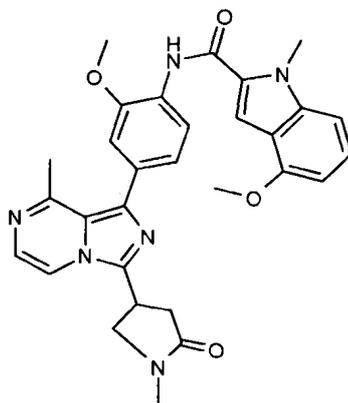
- 15 Al yoduro de trimetilsulfoxonio (0,243 mmol, 53,6 mg) en dimetilsulfóxido seco (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió *tert*-butóxido de potasio (0,243 mmol, 27,3 mg). Después de agitarse durante 30 minutos, se añadió 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanona (0,162 mmol, 50 mg) en forma de un sólido. Después de una hora se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo cinco veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/metanol 10/1) produjo 1-bromo-8-metil-3-((trans)-1-oxaespiro[2,5]octan-6-il)imidazo[1,5-a]pirazina (47 mg).
 20

- Se disolvió 1-bromo-8-metil-3-((trans)-1-oxaespiro[2,5]octan-6-il)imidazo[1,5-a]pirazina (22 mg) en metilamina al 33 % en etanol (32,1 mmol, 4 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-((metilamino)metil)ciclohexanol en bruto (26 mg).
 25

- La 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida (33 mg) y (trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-((metilamino)metil)ciclohexanol (22 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) para dar material impuro. A esta muestra se le añadió acetonitrilo (5 ml) y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío, se aclararon con unos pocos ml de heptanos y se secaron al vacío para dar N-(4-(3-((trans)-4-hidroxi-4-((metilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (23 mg).
 30 UPLC: Método 0_60: Tr = 2,17 min, (M+H)⁺ = 583.
 35

Ejemplo 73

- 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida
 40



El clorhidrato de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (contenido del 77 %, 1,634 g, 6,99 mmol) y ácido 1-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (1,000 g, 6,99 mmol) se suspendieron en diclorometano (20 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en atmósfera de argón. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,05 ml, 17,48 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,474 g, 7,69 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,476 g, 3,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se llevó a cabo evaporando los disolventes y se obtuvo un aceite de color pardo oscuro. Este producto en bruto se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol 96/4) para producir material impuro que se purificó otra vez por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol 99/1) para dar N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-1-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida (1,24 g).

A una suspensión en agitación de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-1-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxamida (700 mg, 2,61 mmol) y carbonato potásico (540 mg, 3,91 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió trimetilboroxina (981 mg, 7,82 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno paladio (214 mg, 0,261 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante una hora. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y el celite se aclaró tres veces con acetato de etilo. Posteriormente, los filtrados combinados se concentraron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol 96/5) para dar 1-metil-N-((3-metilpirazin-2-il)metil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida (440 mg).

Se disolvió 1-metil-N-((3-metilpirazin-2-il)metil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida (330 mg, 1,329 mmol) en reactivo de Eaton (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en un baño de hielo y se basificó con amoníaco 7 N en metanol (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con cloroformo/iso-propanol (9/1) cinco veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo (280 mg) se destiló con tolueno dos veces y con diclorometano dos veces. Se obtuvo una cosecha adicional (53 mg) mediante extracción de la capa acuosa con cloroformo/iso-propanol (9/1) dos veces y secando y concentrando como se ha descrito anteriormente. Se obtuvieron en total 333 mg de 1-metil-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona en bruto, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Se disolvió 1-metil-4-(8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-2-ona (293 mg, 1,27 mmol), N,N-dimetilformamida (12 ml) y N-bromosuccinimida (227 mg, 1,27 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo/iso-propanol (9/1) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío y se obtuvo un aceite de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/ metanol/ heptano = 9/1/4) para dar 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (200 mg).

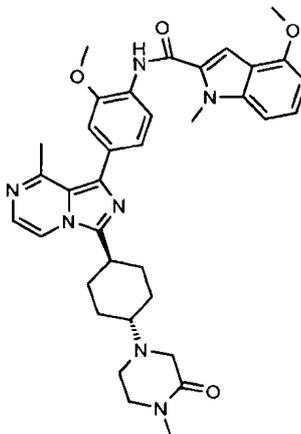
La 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida (28 mg) y 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (20 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificaron por HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M). Las fracciones apropiadas se recogieron y se basificaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso, se extrajeron con diclorometano, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (15 mg).

UPLC: Método 0_60: Tr = 2,45 min, (M+H)⁺ = 539.

Ejemplo 74

4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

5



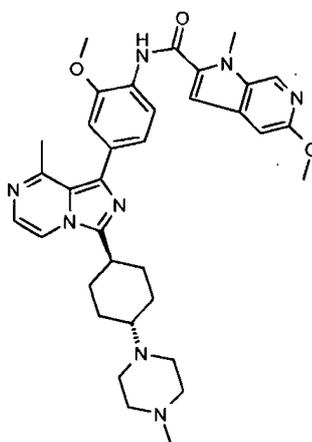
El clorhidrato de 1-metil-piperazin-2-ona (0,844 mmol, 127 mg) en diclorometano se puso sobre una columna de carbonato de Si (Silicycle, 1 g) y la elución con diclorometano dio la base libre 1-metil-piperazin-2-ona. A este compuesto en 2-propanol (1 ml) se le añadió posteriormente 4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanona (0,649 mmol, 200 mg) e isopropóxido de aluminio (1,469 mmol, 300 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una hora. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,298 mmol, 275 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua, la capa de diclorometano se aisló mediante un filtro de separación de fase y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/ metanol 92/8) para dar 4-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona (50 mg).

La 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida (54 mg) y 4-((trans)-4-(1-bromo-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona (20 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 5 % de metanol) para dar material impuro. La purificación adicional por HPLC prep. (columna Luna C18(2); gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético constante 0,003 M) dio 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (11 mg). UPLC; Método 0_60: Tr = 2,19 min, (M+H)⁺ = 636.

Ejemplo 75

5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

30



Al ácido 5-metoxi-1H-pirrol-2-carboxílico (1 g, 5,20 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió ácido

sulfúrico (0,014 ml, 0,260 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante una noche. Después se añadió ácido sulfúrico extra (0,277 ml, 5,20 mmol) y se calentó a reflujo durante cinco días. Se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se concentró a un volumen menor. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (910 mg).

A una solución agitada de 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (910 mg, 4,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente hidruro sódico (60 % p/p en aceite mineral, 177 mg, 4,41 mmol). Después de 30 minutos se añadió yodometano (0,302 ml, 4,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la reacción se interrumpió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano a heptano/ acetato de etilo 1/1) para dar 5-metoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (878 mg).

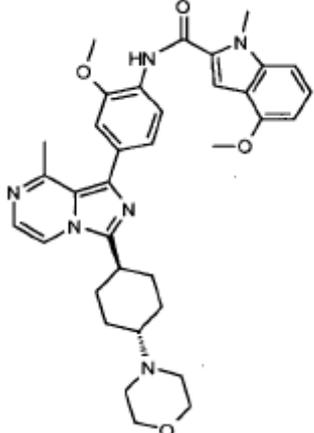
A la 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,09 g, 8,37 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de etilmagnesio, 2,0 M en tetrahidrofurano (4,19 ml, 8,37 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. A la reacción templada se le añadió 5-metoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (878 mg, 3,99 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla resultante se calentó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se recubrió con hidromatriz y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano a heptano/ acetato de etilo 1/1) para dar 5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida (1,05 g).

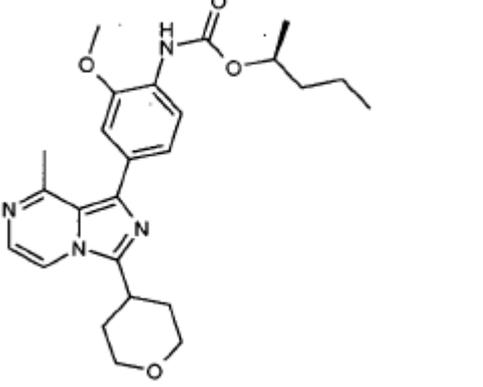
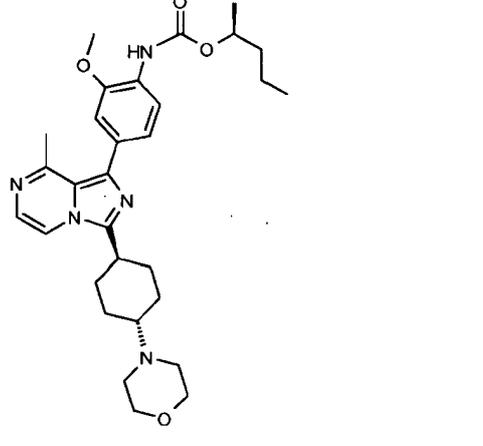
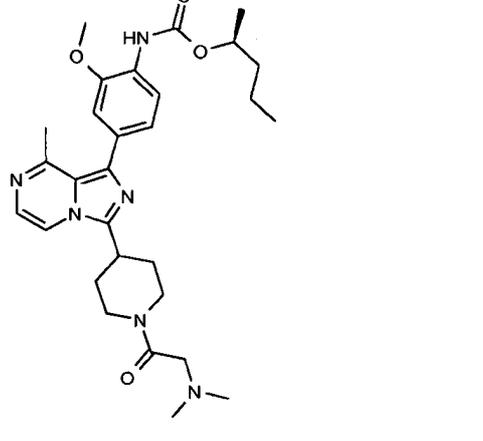
La 5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida (22 mg) y 1-bromo-8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazina (20 mg) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 etapa 4c y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano con gradiente del 0 al 20 % de metanol) para dar 5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida (19 mg).

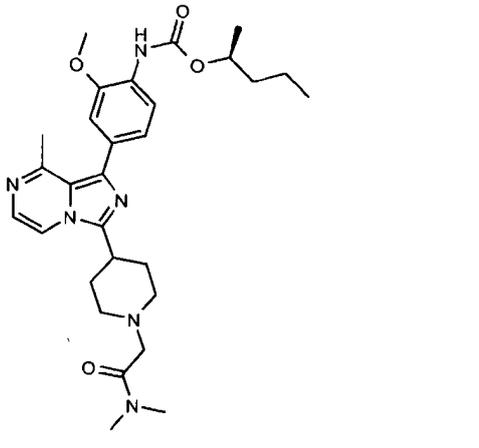
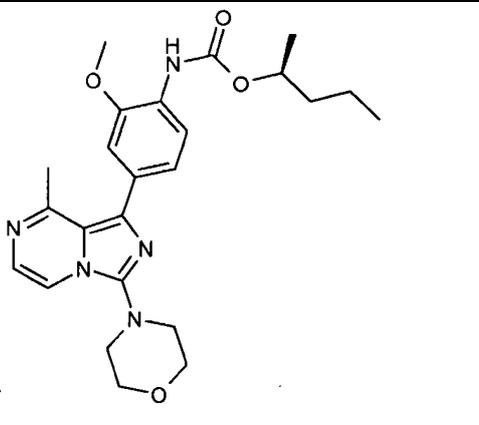
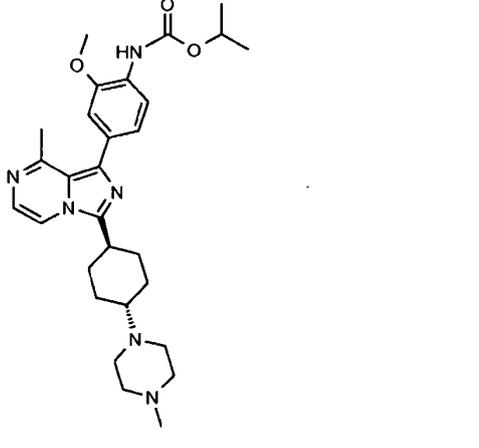
UPLC: Método 0_60: Tr = 1,08 min, (M+H)⁺ = 623.

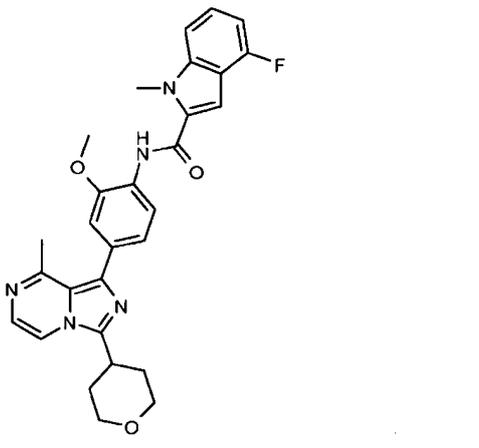
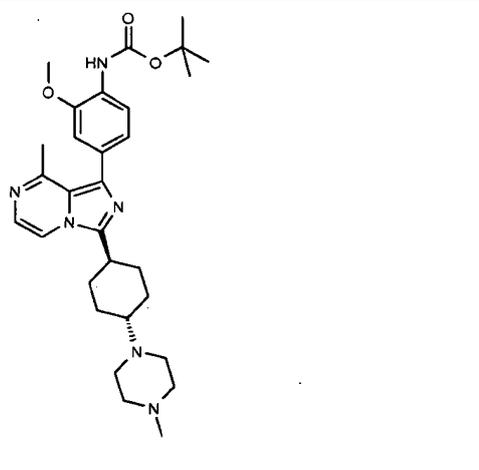
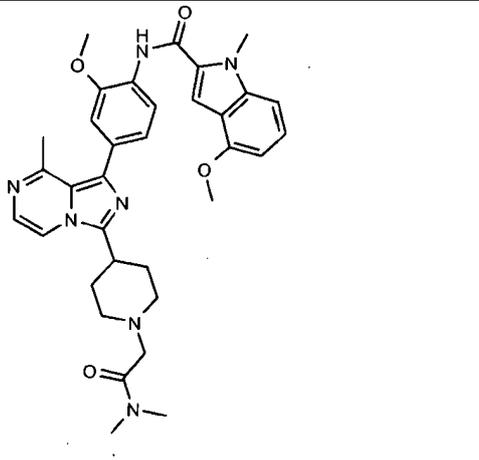
Ejemplo 76

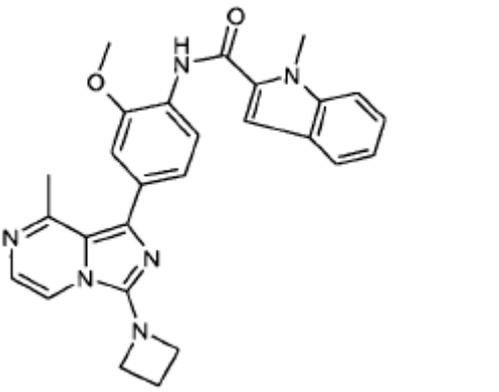
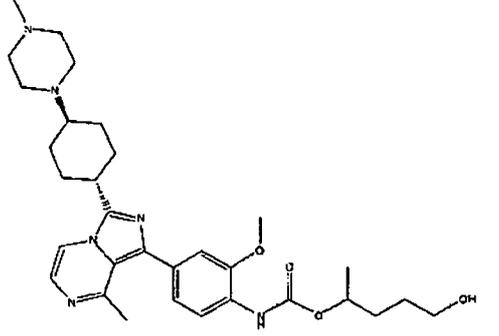
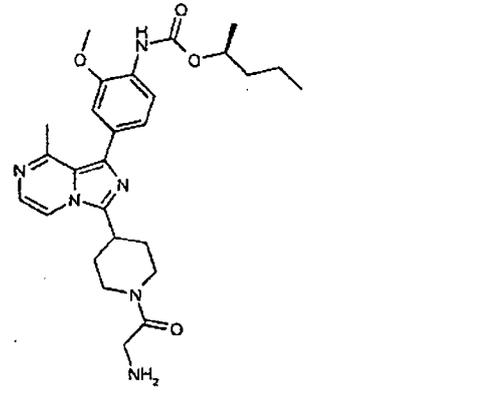
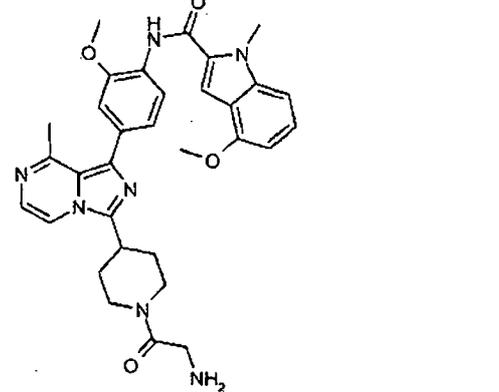
Usando los procedimientos descritos antes, pueden prepararse los compuestos siguientes:

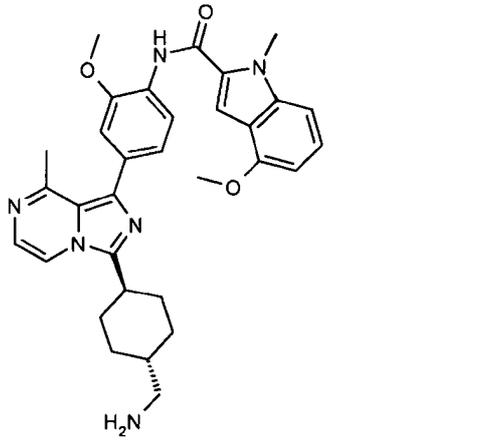
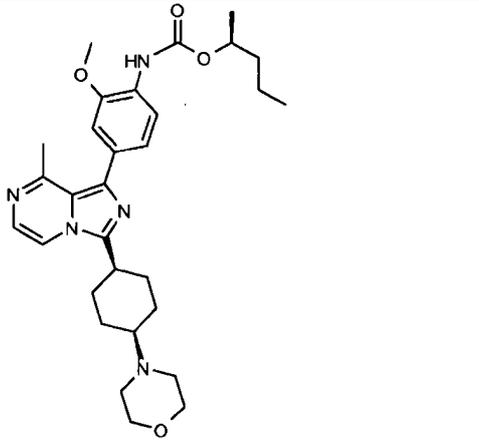
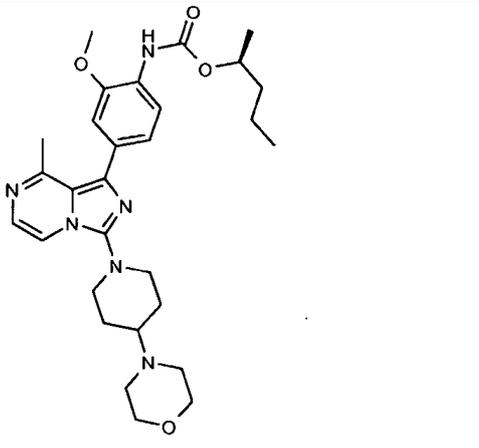
a		<p>4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>
---	---	--

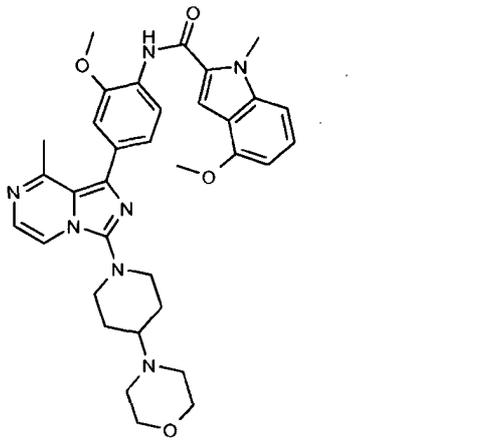
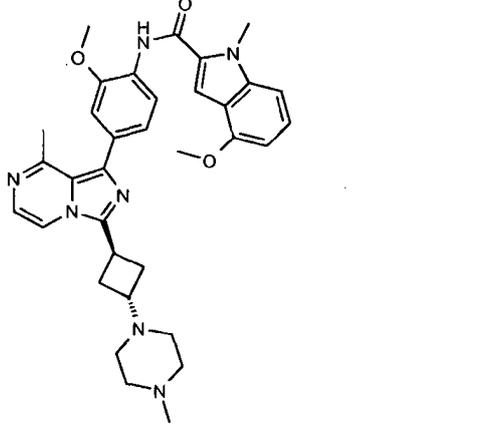
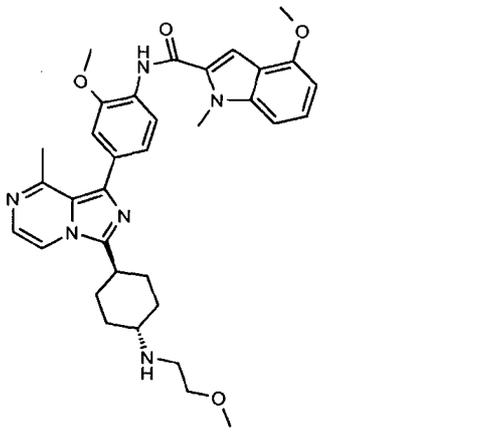
<p>b</p>		<p>2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de S)-pentan-2-ilo</p>
<p>c</p>		<p>2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo</p>
<p>d</p>		<p>4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo</p>

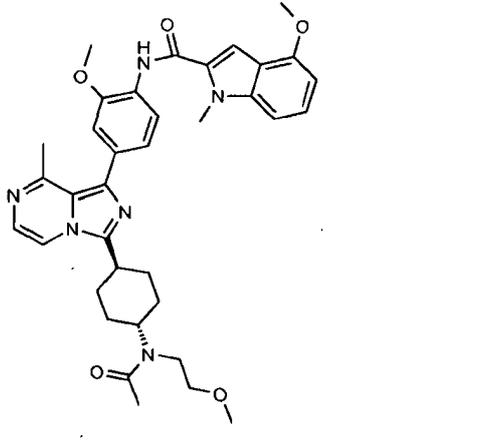
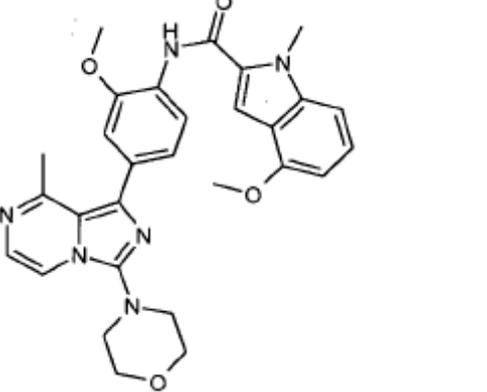
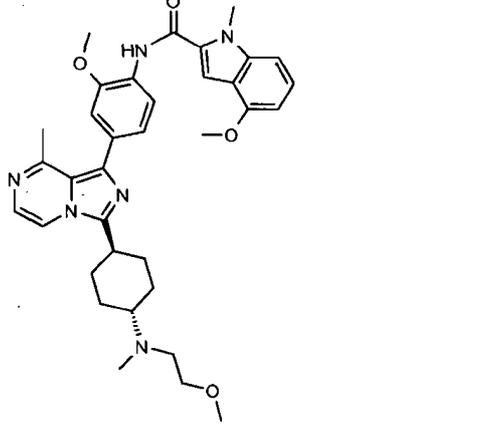
<p>e</p>		<p>4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo</p>
<p>f</p>		<p>2-metoxi-4-(8-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo</p>
<p>g</p>		<p>2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de isopropilo</p>

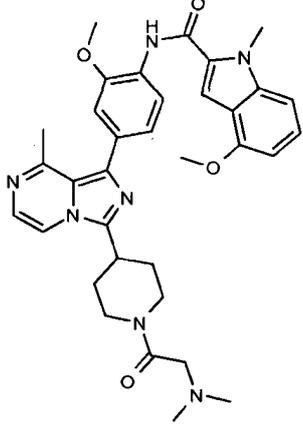
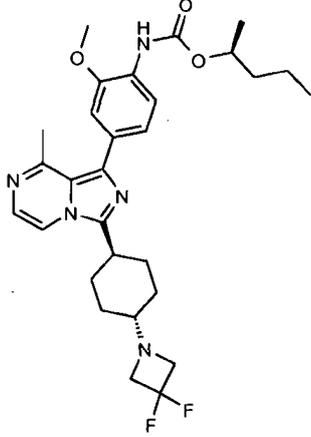
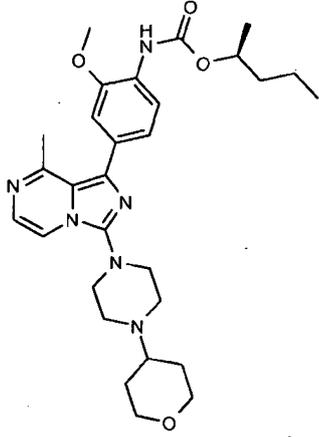
<p>h</p>		<p>4-fluoro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>
<p>i</p>		<p>2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de terc-butilo</p>
<p>j</p>		<p>N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>

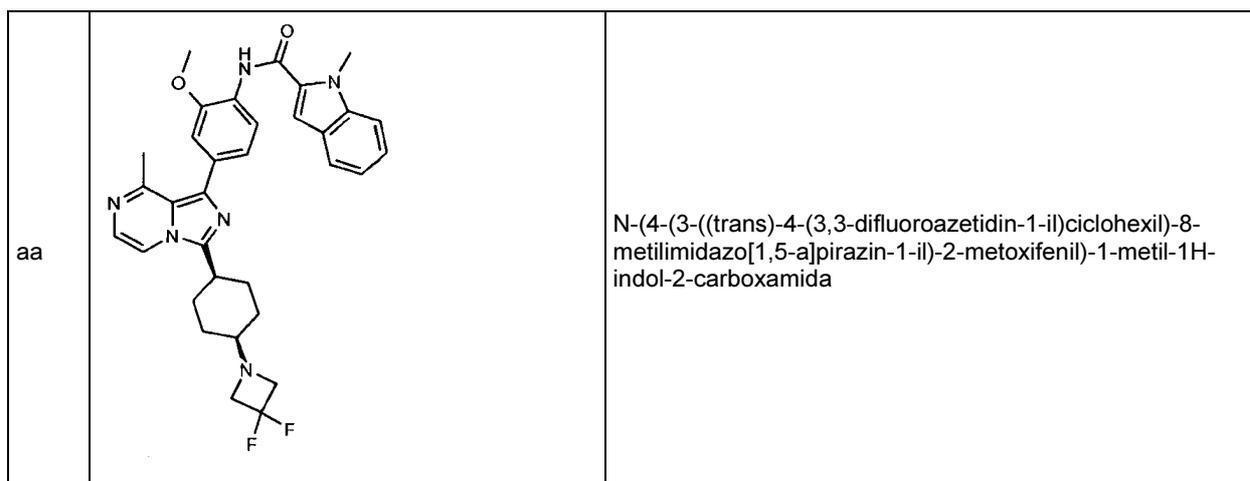
<p>k</p>		<p>N-(4-(3-(azetidin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>
<p>l</p>		<p>2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de 5-hidroxipentan-2-ilo</p>
<p>m</p>		<p>4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo</p>
<p>n</p>		<p>N-(4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>

o		<p>N-(4-(3-((trans)-4-(aminometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>
p		<p>2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo</p>
q		<p>2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo</p>

r		<p>4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>
s		<p>4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>
t		<p>4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>

<p>u</p>		<p>4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(N-(2-metoxietil)acetamido)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>
<p>v</p>		<p>4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>
<p>w</p>		<p>4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((trans)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>

<p>x</p>		<p>N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoksi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida</p>
<p>y</p>		<p>4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetid-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo</p>
<p>z</p>		<p>2-metoksi-4-(8-metil-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo</p>



Ejemplo 77

Ensayo IMAP de Lck

5 La enzima usada fue Lck humana de longitud completa recombinante marcada con His6 N-terminal de Millipore. El sustrato de fosforilación fue un péptido marcado con fluoresceína (5FAM-KVEKIGEGTYGW-NH₂) procedente de p34cdc2 de Molecular Devices. Las enzimas, el sustrato y el ATP se diluyeron en tampón de reacción de cinasa (Tris-HCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, Tween-20 al 0,01 %, NaN₃ al 0,05 %, pH 7,2, DTT 1 mM (ditiotreitól). El volumen final en la etapa de reacción de cinasa del ensayo en la placa de 384 pocillos fue de 20 µl. La cantidad final de enzima en la reacción fue de 0,1 U/ml. La enzima se preincubó con los compuestos diluidos en DMSO (dimetilsulfóxido) al 1 % durante 60 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Posteriormente, se añadieron el sustrato peptídico a una concentración final de 100 nM y ATP a una concentración final de 6 µM y la mezcla se incubó durante 120 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Se añadió tampón de unión progresiva IMAP (tampón A 1x al 75 %, tampón B 1x al 25 % con reactivo de unión progresiva a 1:600; Molecular Devices), seguido de una etapa de incubación de 60 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Por último, se leyó la señal de FP en un lector multimarcador Envision (Perkin Elmer).

20 Todos los ensayos bioquímicos se ejecutaron a la $K_{M,ATP}$ de la enzima usando condiciones no saturadas, lo que significa que durante el tiempo de incubación, se aseguró que el aumento de la señal fuese lineal con el paso del tiempo. Para todos los ensayos bioquímicos, se usó un patrón de referencia en cada placa. Los lotes de enzima recién adquiridos se probaron en diluciones seriadas con el patrón de referencia para asegurar que se obtenían pCl_{50} de compuesto comparables en todos los ensayos con el paso del tiempo usando diferentes lotes de enzima.

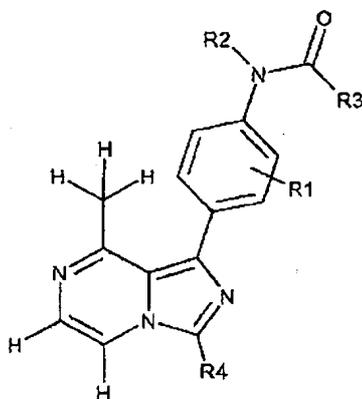
25 Se usaron diluciones seriadas de diez punto usando un factor de dilución de $\sqrt{10}$ para probar la respuesta a la dosis de los compuestos. La concentración de partida fue de 10⁻⁶M para los ensayos IMAP de Lck. Las curvas de respuesta a la dosis se efectuaron como dos experimentos en placas duplicadas (N=1; n = 2). Todos los datos se normalizaron al porcentaje de efecto basándose en los valores de control máximos (Máx) y mínimos (Mín). En cada placa de ensayo de 384 pocillos, se usaron 16 pocillos como pocillos de mínimo (pocillos con ATP, 0 % de efecto) y se usaron 16 pocillos como pocillos de máximo (células sin ATP, efecto del 100 %). Se usaron 16 pocillos para medir la señal de fondo, obtenidos de una reacción de cinasa que contenía todos los constituyentes excepto el sustrato de péptido marcado. Se representó el porcentaje de efecto frente a la concentración de dilución log del compuesto para obtener curvas sigmoidales de respuesta a la dosis. Los valores de pCl_{50} se calcularon usando ActivityBase.

35 Los valores obtenidos se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1	
pCl ₅₀	Ejemplo
≥ 6, <7	15, 41, 47
≥7, <8	3, 14, 16, 25, 33 g, 35, 36, 37, 42, 44, 45, 51, 52
≥ 8	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26a, 26b, 26c, 26d, 26e, 26f, 26g, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33a, 33b, 33c, 33d, 33e, 33f, 34, 38, 39, 40, 43, 46, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76a-aa

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 8-metil-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirazina de acuerdo con la fórmula I



5

Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

10

R1 son uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-6), alquilo (C1-6), halógeno o ciano;

R2 es H o alquilo (C1-6);

R3 es (R31)(R32)CH-O; o

15

R3 es cicloalcoxi (C3-7) que está opcionalmente sustituido con uno o más flúor o hidroxilo; o

R3 es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos entre R34, R35, R36, halógeno, hidroxilo o ciano;

R31 es H o alquilo (C1-5) opcionalmente sustituido con uno o más flúor, hidroxilo o alcoxi (C1-6);

R32 es alquilo (C1-5) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

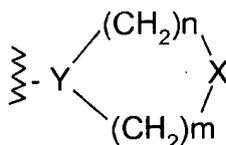
20

R34 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

R35 es alcoxi (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

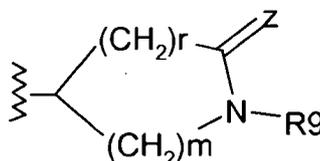
R36 es hidrógeno o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

R4 es



25

o



30

o

R4 es alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre R8, flúor, hidroxilo;

en donde

35

m es 1, 2 o 3;

n es 1, 2 o 3;

r es 1 o 2;

Y es CR5 o N;

X es O, CHR6, C(R66)(R67), NR7, C=O;

40

Z es O o

- Z forma con R9 un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con R91;
 R5 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;
 R6 es R61, R62, R63, R65, H, hidroxil, flúor;
 R7 es R71, R72, R73, R74, H;
- 5 R8 es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos entre alquilo (C1-4), hidroxil, alcoxi (C1-6), amino, (di)[alquil (C1-4)]amino, [alquil (C1-4)]amino, halógeno;
 R9 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;
 R61 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]alquilcarbonil (C1-4)aminoalquilo (C1-4), [alcoxycarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]alcoxycarbonil (C1-4)aminoalquilo (C1-4); todos los grupos alquilo de R61 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;
- 10 R62 es alcoxi (C1-6), hidroxialcoxi (C1-6), alcoxi (C1-3)alcoxi (C2-4), R621-alcoxi (2-4C), alquilcarboniloxi (C1-4), alquilaminocarboniloxi (C1-4), cicloalquilaminocarboniloxi (C3-6), todos los grupos alquilo de R62 están opcionalmente sustituidos con uno o más F;
 R63 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, [hidroxialquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)]alquil (C2-6)]amino, alcoxycarbonilamino (C1-6), alquilaminocarbonilamino (C1-6), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)]alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, alquilcarbonilamino (C1-6), [alquilcarbonil (C1-6)]alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, todos los grupos alquilo de R63 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;
- 20 R65 es heterociclilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, flúor o uno o más R651;
 R66 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquilcarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]alquilcarbonil (C1-4)aminoalquilo (C1-4), [alcoxycarbonil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]alcoxycarbonil (C1-4)aminoalquilo (C1-4), todos los grupos alquilo de R66 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;
- 25 R67 es hidroxil, alcoxi (C1-4) o flúor;
 R71 es alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más flúor;
 R72 es alquilo (C1-4), que está sustituido con un grupo seleccionado entre R721, R722, R724 y R725;
- 30 R73 es R732carbonilo, R733carbonilo o R735carbonilo;
 R74 es heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o R741;
 R91 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;
- 35 R621 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, cualquiera de los grupos alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más flúor; o
 R621 es heterociclilo unido a N, opcionalmente sustituido con uno o más flúor;
 R651 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), alquilcarbonilo (C1-4), todos los grupos alquilo de R651 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo;
- 40 R721 es alcoxi (C1-6), cicloalcoxi (C3-6), alcoxi (C1-6)-cicloalquilo (C3-6), alcoxi (C1-3)alcoxi (C2-4), aminoalcoxi (C2-4), [alquil (C1-6)]aminoalcoxi (C2-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalcoxi (C2-4), [hidroxialquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4), [alquil (C1-6)]alquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4), [alquil (C1-6)]alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalcoxi (C2-4), (ciclil-N)-alcoxi (2-4C), [alquilcarbonil (C1-6)]aminoalcoxi (C1-6), [alquil (C1-6)]alquilcarbonil (C1-6)]aminoalcoxi (C1-6), [cicloalquilcarbonil (C3-6)]aminoalcoxi (C1-6), [alquil (C1-6)]alquilcarbonil (C3-6)]aminoalcoxi (C1-6), aminocarbonilalcoxi (C1-6), [alquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6), (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6), [hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalcoxi (C1-6), (ciclil-N)carbonilalcoxi (C1-6), todos los grupos alquilo de R721 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o hidroxilo;
- 45 R722 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, [hidroxialquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)]alquil (C2-6)]amino, [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alquil (C1-6)]alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, [alcoxi (C1-6)]alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]amino, (ciclil-N), todos los grupos alquilo de R722 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;
 R724 es alcoxycarbonilamino (C1-6), [alcoxycarbonil (C1-6)alquil (C1-6)]amino, alquilaminocarbonilamino (C1-6), (ciclil-N)carbonilamino;
- 50 R725 es aminocarbonilo, [alquil (C1-6)]aminocarbonilo, (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilo, [hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, (alquil (C1-6)]alquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alquil (C1-6)]alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilo, (ciclil-N)carbonilo, aminoalcoxycarbonilo (C2-4), [alquil (C1-6)]aminoalcoxycarbonilo (C2-4), todos los grupos alquilo de R725 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;
- 55 R732 es alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), (ciclil-N)alquilo (C1-4), [alquilcarbonilamino (C1-6)alquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]alquilcarbonil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), alcoxi (C1-6)alquilo (C1-4), cicloalcoxi (C3-6)alquilo (C1-4), aminocarbonilalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), (hidroxialquil (C1-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]alquilcarbonilalquilo (C1-4), [alquil (C1-6)]alquilcarbonilalquilo (C1-4), [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilalquilo (C1-4), todos los grupos alquilo de R732 están opcionalmente sustituidos con uno o
- 60
- 65

más flúor;

R733 es alcoxi (C1-6);

R735 es amino, [alquil (C1-6)]amino, (di)[alquil (C1-6)]amino, ciclil-N, todos los grupos alquilo de R735 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

5 R741 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (3-6C), cicloalquil (C3-6)alquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), alquilcarbonilo (C1-4) todos los grupos alquilo de R741 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor o hidroxilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R1 son uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C1-3) o halógeno.

10

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en donde

R3 es (R31)(R32)CH-O;

R31 es alquilo (C1-5) opcionalmente sustituido con OH;

R32 es alquilo (C1-5).

15

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en donde

R3 es heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre R34, R35, R36, flúor, cloro y OH;

R34 es alquilo (C1-6);

20

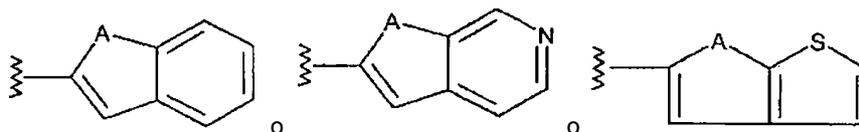
R35 es alcoxi (C1-6).

R36 es hidrógeno o alquilo (C1-6);

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

el grupo heteroarilo en R3 es

25



en donde

30 A es O o NR36 y en donde cada C está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R34, R35 y flúor;

R34 es alquilo (C1-6);

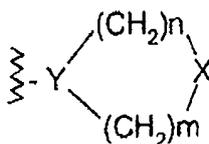
R35 es alcoxi (C1-6);

35

R36 es hidrógeno o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde

R4 es



40

en donde

R62, cuando está presente, es alcoxi (C1-6), hidroxialcoxi (C1-6), alcoxi (C1-3)alcoxi (C2-4), alquilcarboniloxi (C1-4), alquilaminocarboniloxi (C1-4), cicloalquilaminocarboniloxi (C3-6), todos los grupos alquilo de R62 están

45

opcionalmente sustituidos con uno o más F;

R72, cuando está presente, es alquilo (C1-4), el cual está sustituido con R725;

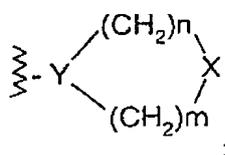
R725, cuando está presente, es aminocarbonilo, [alquil (C1-6)]aminocarbonilo, (di)[alquil (C1-6)]aminocarbonilo, [hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alquil (C1-6)][hidroxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, [alcoxi (C1-6)alquil (C2-6)]aminocarbonilo,

50

[alquil (C1-6)]((C1-6)alcoxialquil (C2-6)]aminocarbonilo, (ciclil-N)carbonilo, aminoalcoxicarbonilo (C2-4), (alquil (C1-6)]aminoalcoxicarbonilo (C2-4), todos los grupos alquilo de R725 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

R4 es



5

en donde m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

Y es CR5;

10 X es O, CHR6 o NR7;

R5 es H;

R6 es R61, R63 o R65;

R7 es R71, R72, R73, R74 o H;

15 R61 es aminoalquilo (C1-3), [alquil (C1-3)]aminoalquilo (C1-3), (di)[alquil (C1-3)]aminoalquilo (C1-3), [alquilcarbonil (C1-3)]aminoalquilo (C1-3) o [alcoxycarbonil (C1-3)]aminoalquilo (C1-3);

R63 es amino, (alquil (C1-3)]amino, (di)[alquil (C1-3)]amino, [alcoxi (C1-3)alquil (C2-3)]amino, [alquil (C1-3)][alcoxi (C1-3)alquil (C2-3)]amino, [alquilcarbonil (C1-3)][alcoxi (C1-3)alquil (C2-3)]amino, todos los grupos alquilo de R63 están opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

20 R65 es azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina que está opcionalmente sustituida con uno o más oxo, flúor o uno o más R651;

R71 es alquilo (C1-3);

R72 es alquilo (C1-4), el cual está sustituido con R725;

R73 es R732carbonilo, R733carbonilo o R735carbonilo;

25 R74 es pirano o piperidina opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre flúor o R741;

R651 es alquilo (C1-3), alquilcarbonilo (C1-3);

R725 es (di)(alquil (C1-3)]aminocarbonilo;

R732 es alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), (di)[alquil (C1-6)]aminoalquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-6)]aminoalquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4), alcoxi (C1-6)alquilo (C1-4);

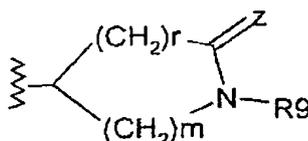
30 R733 es alcoxi (C1-6);

R735 es amino;

R741 es alquilcarbonilo (C1-4).

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R4 es

35



en donde

m es 1, 2 o 3;

40 r es 1 o 2;

Z es O o

Z forma con R9 un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con R91;

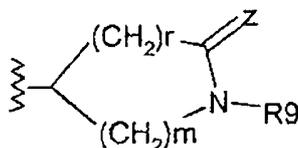
R9 es H o alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

45

R91 es alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde

R4 es



50

en donde

m es 1 o 2;
 r es 1 o 2;
 Z es O;
 R9 es H o alquilo (C1-3).

5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R4 es alquilo (C1-4), opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes entre R8, hidroxilo en donde R8 es heteroarilo.

10 11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre un grupo que consiste en

N-(2-metoxi-4-[8-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina]fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, N-(4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 15 4-(3-(azetidín-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo, 4-(3-((R)-1-(2-(dlmetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo, Acetato de (trans)-4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo,
 20 N-(4-(3-((trans)-4-hidroxíciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 25 N-(4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, N-(4-(3-((cis)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 30 2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo, N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-metiloxetan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 35 N-(4-(3-(hidroximetil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, N-(4-(3-((1H-imidazol-1-il)metil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 40 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(piperidín-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidín-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidín-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 45 N-(4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidín-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, N-(4-(3-(1-carbamoilpiperidín-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, 4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidín-1-carboxilato de metilo, N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(morfolín-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, 2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidín-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de isopropilo,
 55 2-metoxi-4-(3-((trans)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo, N-(4-(3-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((cis)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 60 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, N-(4-(3-((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, 4-(3-((cis)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 65

- 4-(3-((cis)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
2-metoxi-4-(8-metil-3-((1r,3r)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
5 2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopentil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(N-(2-metoxietil)acetamido)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
10 4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
N-(4-(3-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
15 2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-(4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
20 4-(3-((trans)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
(R)-N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
25 N-(4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
30 (R)-4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
(S)-4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
35 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-(4-(3-((trans)-4-aminociclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
40 N-(4-(3-((trans)-4-(2,2-difluoroetilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil(metil)carbamato de isopropilo,
5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-pirrol[3,2-b]piperidin-2-carboxamida,
45 N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-4-hidroxiбутан-2-ilo,
4-fluoro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
50 N-(5-fluoro-2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
5-fluoro-2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2h-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de 5-hidroxi-pentan-2-ilo,
2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-sec-butilo,
55 N-(4-(3-(1'-acetil-1,4'-bipiperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
2-metoxi-4-(3-((S)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
60 ciclopentilcarbamato de (trans)-4-(1-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamido)fenil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexilo,
(R)-N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
(R)-N-(4-(3-(1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-3-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
65 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-

indol-2-carboxamida,
 4-cloro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida,
 5 N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-6-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida,
 N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxamida,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida,
 10 4-hidroxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 4-(3-((trans)-4-(aminometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 15 1-metil-N-(4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida,
 N-(2-hidroxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-((metilamino)metil)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 20 N-(4-(3-((trans)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 4-(3-((trans)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 25 6-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida,
 5-cloro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida,
 N-(4-(3-((trans)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 30 4-(3-((trans)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 4-(3-((trans)-4-(metoxicarbonilmetil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 35 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-oxociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-(4-(3-((trans)-4-hidroxi-4-((metilamino)metil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 40 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 5-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxamida,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 45 2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 50 2-metoxi-4-(8-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de isopropilo,
 4-fluoro-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 55 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo,
 N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 60 N-(4-(3-(azetidín-1-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de 5-hidroxipentan-2-ilo,
 4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 N-(4-(3-(1-(2-aminoacetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 65 N-(4-(3-((trans)-4-(aminometil)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-1H-

- indol-2-carboxamida,
 2-metoxi-4-(8-metil-3-((cis)-4-morfolinociclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo[1,5]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-pentan-2-ilo,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-morfolinopiperidin-1-il)imidazo(1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-
 5 carboxamida,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-((trans)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo(1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-
 1H-indol-2-carboxamida,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-8-metilimidazo(1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-
 10 1H-indol-2-carboxamida,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((trans)-4-(N-(2-metoxietil)acetamido)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-
 1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(8-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 4-metoxi-N-(2-metoxi-4-(3-((trans)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenil)-
 15 1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-(4-(3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-4-metoxi-1-metil-
 1H-indol-2-carboxamida,
 4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenilcarbamato de (S)-
 pentan-2-ilo,
 20 2-metoxi-4-(8-metil-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenilcarbamato de (S)-
 pentan-2-ilo y
 N-(4-(3-((trans)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-8-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-metoxifenil)-1-metil-1H-
 indol-2-carboxamida.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 25 para su uso en terapia.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 para su uso en el tratamiento de alergias, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide,
 30 glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, aterosclerosis, reestenosis,
 asma alérgica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, dermatitis atópica, hipersensibilidad de tipo retardado, rechazo
 agudo de trasplantes de órganos o enfermedad de injerto contra hospedador.
14. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de alergias,
 35 leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, psoriasis,
 reacciones de hipersensibilidad de la piel, aterosclerosis, reestenosis, asma alérgica, esclerosis múltiple, diabetes de
 tipo 1, dermatitis atópica, hipersensibilidad de tipo retardado, rechazo agudo de trasplantes de órganos o enfermedad
 de injerto contra hospedador.
- 40 15. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo y uno o más grupos distintos.