

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 430**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014 PCT/EP2014/078457**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15091795**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014 E 14825134 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3083628**

54 Título: **Derivados de imidazolilo fusionados, su preparación y uso como medicamentos**

30 Prioridad:

20.12.2013 EP 13384003

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2020

73 Titular/es:

**ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)
Passeig de la Zona Franca, 109, 4ª Planta
08038 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DIAZ-FERNANDEZ, JOSÉ LUIS;
ALMANSA-ROSALES, CARMEN y
NIECZYPOR, PIOTR**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 754 430 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazolilo fusionados, su preparación y uso como medicamentos

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazolilo fusionados que tienen una elevada afinidad por receptores sigma, especialmente receptores sigma-1, así como al procedimiento para la preparación de los mismos, composiciones que los comprenden y a su uso como medicamentos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido mejorada en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con efectos estimulantes disfóricos, alucinógenos y cardíacos de opioides. A partir de estudios de la biología y función de receptores sigma, se ha presentado una evidencia de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonía y disquinesia tardía, y perturbaciones motrices asociadas con la enfermedad de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado que el ligando del receptor sigma conocido, rimcazol, muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. *Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma han tenido una afinidad preferencial por los isómeros dextro-rotatorios de determinados benzomorfanos de opiato tales como (+)-SKF-10047, (+)-ciclazocina y (+)-pentazocina, y también para algunos narcolépticos tales como haloperidol.

15

20

25

“El/los receptor(es) sigma”, tal como se utilizan en esta solicitud, es/son bien conocidos y se definen utilizando la siguiente cita: este sitio de unión representa una proteína típica diferente de neurotransmisores opioides, NMDA, dopaminérgicos y otros neurotransmisores conocidos o familias de receptores de hormonas (G. Ronsisvalle et al. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

30

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos que pueden discriminarse por parte de diferentes fármacos. (+)-SKF-10047 tiene una afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ_1), y una afinidad micromolar por el sitio sigma 2 (σ_2). Haloperidol tiene afinidades similares para ambos subtipos.

35

El receptor σ_1 es una proteína chaperona, expresada en numerosos tejidos de mamíferos adultos (p. ej. sistema nervioso central, ovarios, testículos, placenta, glándula adrenal, bazo, hígado, riñón, tracto gastrointestinal) así como en el desarrollo embrionario desde sus fases más tempranas, y está aparentemente implicada en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su elevada afinidad por diversos productos farmacéuticos tales como por (+)-SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor σ_1 es de gran interés en farmacología a la vista de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con la analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis [Kaiser et al (1991) *Neurotransmissions* 7 (1): 1-5], [Walker, J. M. et al, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74: 211-218].

40

45

El receptor σ_2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (p. ej. sistema nervioso, sistema inmune, sistema endocrino, hígado, riñón). Receptores σ_2 pueden ser componentes en una nueva vía de la apoptosis que puede jugar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo de las células. Esta vía parece consistir en receptores σ_2 unidos a membranas intracelulares situadas en organelas que almacenan calcio tal como el retículo endoplasmático y mitocondrias, que también pueden tener la capacidad de liberar calcio a partir de estas organelas. Las señales de calcio se pueden utilizar en la vía de señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

50

Agonistas de receptores σ_2 inducen cambios en la morfología de la célula, la apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión de ARNm de p-glicoproteínas, de modo que son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que agonistas de receptores σ_2 inducen la apoptosis en líneas celulares de tumores mamarios resistentes a agentes antineoplásicos comunes que deterioran el ADN. Además, agonistas de receptores σ_2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico. Así, agonistas de receptores σ_2 se pueden utilizar como agentes antineoplásicos a dosis que inducen la apoptosis o a dosis sub-tóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para invertir la resistencia al fármaco, permitiendo con ello utilizar dosis menores del agente antineoplásico y reduciendo considerablemente sus efectos adversos.

55

60

5 Antagonistas de receptores σ_2 pueden prevenir los efectos secundarios motrices irreversibles provocados por agentes neurolépticos típicos. De hecho, se ha encontrado que antagonistas de receptores σ_2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos debilitantes de disquinesia tardía que aparecen en pacientes debido al tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos tales como haloperidol. Receptores σ_2 pueden también jugar un papel en determinados trastornos degenerativos en los que podría ser útil el bloqueo de estos receptores.

10 No se conocen ligandos sigma endógenos, a pesar de que la progesterona ha sido sugerida como uno de ellos. Posibles efectos de fármacos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor glutamato, respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y conocimiento (Quirion, R. et al. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13: 85-86). La mayoría de los estudios ha implicado que sitios de unión (receptores) sigma son elementos plasmalemales de la cascada de transducción de señales. Fármacos reseñados como ligandos sigma selectivos han sido evaluados como antipsicóticos (Hanner, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores σ en el SNC, sistemas inmune y endocrino han sugerido una posibilidad de que pueda servir como un enlace entre los tres sistemas.

20 A la vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de agonistas o antagonistas del receptor σ , se ha dirigido un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. Se han reseñado diferentes ligandos de receptores σ .

25 Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO-2008/055932 se ocupa de compuestos de 1,2,4-triazol con una buena actividad hacia receptores σ . El documento WO-2009/071657 también publica compuestos triazólicos tricíclicos y el documento WO-2012/072791 publica derivados de indazol, que tienen todos buena actividad hacia los receptores σ . Se han descrito compuestos de pirazol en la solicitud internacional WO-2011/147910 y la solicitud de patente de EE. UU. US-2007/232585, como inhibidores de los receptores σ . Se han descrito compuestos de espirobenzopirano, espirobenzofurano y espiropiranopirazol con actividad farmacológico hacia receptores sigma en los documentos US-2009/209568 y US-2010/197714, respectivamente. Además, se divulgan derivados de piranopirazol con afinidad por receptores sigma en el documento US-201/184759.

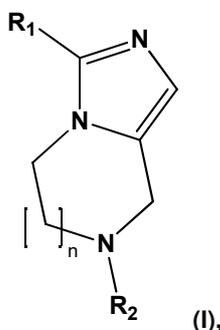
30 Algunos compuestos condensados también han sido reseñados como ligandos σ . Por ejemplo, la pirazolo[3,4-d]pirimidina descrita en la solicitud internacional WO-2013/010950, así como las pirazolo[1,5-a]piridinas descritas en el documento WO-2013/124341.

35 No obstante, sigue existiendo una necesidad de encontrar compuestos con actividad farmacológica hacia el receptor σ , que sean tanto eficaces como selectivos y que tengan buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y secreción.

40 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención describe nuevos compuestos con una alta afinidad por receptores sigma que podrían ser utilizados para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con sigma.

45 En un aspecto principal, la presente invención se dirige a nuevos derivados de imidazolilo condensados de la fórmula general (I):



en que R_1 , R_2 y n son como se definen más adelante.

50 Otro objeto de la invención se refiere a los diferentes procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

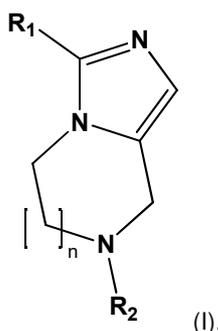
Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) para uso en el tratamiento o la

profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor σ , especialmente enfermedades o afecciones mediadas por σ_1 . Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor σ para las que son eficaces los compuestos de la invención, se pueden citar diarrea, trastornos de lipoproteínas hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, dolor, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de conocimiento, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes. Compuestos de la invención son muy buenos y son especialmente eficaces para el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente el dolor neuropático, el dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Es también un objeto de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden adaptar con el fin de ser administradas por cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o parenteral tal como por vía pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por lo tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede adaptarse a la aplicación tópica o sistémica, particularmente a la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere primero a un compuesto de fórmula general (I):



en que

R1 se selecciona del grupo que consiste en -NR₄COR₃, -NHCONHR₃, -(C(R₅₁R₅₂))_m-R₆ y -NR₇₁R₇₂;

R2 se selecciona del grupo que consiste en -(C(R₈₁R₈₂))_p-R₉, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

R3 se selecciona del grupo que consiste en un radical alifático C1-10 lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;

R4 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un radical alifático C1-10 lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R₅₁, R₅₂, R₈₁ y R₈₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un radical alifático C1-3 lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido;

R₇₁ se selecciona del grupo que consiste en un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R₇₂ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un radical alifático C1-3 lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido;

n es 1, 2 o 3;

m es 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3;

así como uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una

mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

“Halógeno” o “halo”, tal como se alude en la presente invención, representa flúor, cloro, bromo o yodo.

5 Radicales C_{1-10} alifáticos, tal como se les alude en la presente invención, están opcionalmente mono- o poli-sustituídos y pueden estar ramificados o no ramificados, saturados o insaturados. Radicales alifáticos insaturados según se definen en la presente invención incluyen radicales alqueno y alquino. Radicales alifáticos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, butenilo, butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Radicales alifáticos, tal como se definen en la presente invención están opcionalmente mono- o poli-sustituídos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'', en que R' y, opcionalmente, R'' para cada uno de los sustituyentes representa independientemente un radical alquilo C_{1-6} lineal o ramificado.

Radicales alifáticos C_{1-10} preferidos de acuerdo con la invención son radicales alquilo C_{1-10} .

20 Radicales alquilo C_{1-10} , tal como se les alude en la presente invención, son radicales alifáticos C_{1-10} saturados. Pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos o no sustituidos. Entre los radicales alquilo C_{1-10} se prefieren los radicales alquilo C_{1-6} . Los radicales alquilo C_{1-6} , tal como se expresan en la presente invención, significan un radical alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En un aspecto más preferido de la invención, los radicales alquilo no están sustituidos.

30 Grupos cicloalquilo C_{3-9} , tal como se les alude en la presente invención, se entiende que significan hidrocarburos cíclicos, saturados e insaturados (pero no aromáticos) que pueden estar opcionalmente no sustituidos o estar mono- o poli-sustituidos. En particular, los grupos cicloalquilo de acuerdo con la invención son grupos cicloalquilo C_{3-9} saturado. En estos radicales, por ejemplo cicloalquilo C_{3-4} representa cicloalquilo C_3 o C_4 , cicloalquilo C_{3-5} representa cicloalquilo C_3 , C_4 o C_5 , etc. El grupo cicloalquilo puede también incluir grupos cicloalquilo mono- o poli-insaturados, preferiblemente mono-insaturados pero no aromáticos. Ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen preferiblemente, pero no se limitan a ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, noradamantilo, tetralinilo o indanilo. Grupos cicloalquilo C_{3-9} , según se definen en la presente invención, están opcionalmente mono- o poli-sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'', en que R' y, opcionalmente, R'' para cada uno de los sustituyentes representa independientemente un radical alquilo C_{1-6} lineal o ramificado. En un aspecto más preferido de la invención, el grupo cicloalquilo C_{3-9} representa un grupo elegido de ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilo, y especialmente un grupo ciclohexilo.

45 Un grupo heterocicloalquilo, tal como se alude en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados, en los que opcionalmente un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo, preferiblemente S, N u O. Grupo heterocicloalquilo de acuerdo con la invención puede estar opcionalmente no sustituido, mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un radical alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'', en que R' y, opcionalmente, R'' para cada uno de los sustituyentes representa independientemente un radical alquilo C_{1-6} lineal o ramificado. Ejemplos de grupo heterocicloalquilo incluyen preferiblemente, pero no se restringen a pirrolidina, pirrolidinona, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidro-2H-tiopirano, dioxano, dioxolano, oxatiolano, oxazolidina, tiirano, tietano, tiolano, tiano, piperidina, piperazina, morfolina, azepano o diazepano. Ventajosamente, el grupo heterocicloalquilo de los compuestos de acuerdo con la invención representa un grupo elegido de pirrolidina, tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, piperidina, piperazina y morfolina, y especialmente un grupo morfolina.

60 Un grupo arilo, tal como se alude en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillo aromáticos sin heteroátomos, incluso en sólo uno de los anillos. Estos grupos arilo pueden estar opcionalmente mono- o poli-sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un radical alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'', en que R' y, opcionalmente, R'' para cada uno de los sustituyentes representa independientemente un radical alquilo C_{1-6} lineal o ramificado. Ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen, pero

no se limitan a radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo o antraceno, que pueden estar opcionalmente mono- o poli-sustituídos, si no se define de otro modo. En un aspecto más preferido de la invención, el grupo arilo es un grupo fenilo.

5 Un grupo heteroarilo se entiende que significa un sistema de anillo aromático, en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo elegido del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y puede estar opcionalmente mono- o poli-sustituído con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un radical alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R", en que R' y, opcionalmente, R" para cada uno de los sustituyentes
10 representa independientemente un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. Ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen, pero no se restringen a furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, triazol, pirazol, isoxazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina. En un aspecto más preferido de la invención, el grupo heteroarilo es un grupo piridilo.

15 En una realización particularmente preferida de la presente invención, los radicales alquilo C₁₋₁₀, el grupo cicloalquilo C₃₋₉, el grupo heterocicloalquilo, el grupo arilo y el grupo heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un radical alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br y OH.

20 Los términos "condensado" o "fusionado" de acuerdo con la presente invención significan que un anillo o sistema de anillos está fijado a al menos otro anillo o sistema de anillos, en donde los anillos o sistemas de anillos tienen al menos un enlace en común, y en donde las expresiones "con anillo" o "anillado" se utilizan también por los expertos en la técnica para designar este tipo de fijación.

25 La expresión "sistema de anillos" de acuerdo con la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que están opcionalmente al menos mono-sustituídos. Dichos sistemas de anillos pueden estar condensados a otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

30 El término "sal" ha de entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que éste asume una forma iónica o está cargado y está acoplado con un ion antagonista (un catión o anión) o está en disolución. Por este término se han de entender también complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están formando complejos a través de interacciones iónicas.

35 La expresión "sal fisiológicamente aceptable" o "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende en particular, en el contexto de esta invención, como sal (según se define arriba) formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos, que son fisiológicamente tolerados – especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos – o con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que son fisiológicamente tolerados – especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, hidrobromuro, monohidrobromuro, monohidrocloruro o hidrocloruro, yoduro de metilo, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de bases particulares son sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos y con NH₄.

40 El término "solvato" ha de entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto tiene fijado al mismo, a través de una unión no covalente, otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) que incluye especialmente hidratos y alcoholatos, p. ej. metanolato.

45 En una realización particular de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, R₁ representa un grupo –NR₇₁R₇₂.

50 En una realización particularmente preferida de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, R₁ representa un grupo –NR₇₁R₇₂, en que R₇₁ es un grupo arilo sustituido o no sustituido y R₇₂ es un átomo de hidrógeno.

60 En otra realización, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son aquellos en que R₁ representa un grupo –(C(R₅₁R₅₂))_m–R₆, en que R₆ es preferiblemente un grupo arilo sustituido o no sustituido.

En una realización particular adicional de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en -NR₄COR₃ y -NHCONHR₃.

5 Un aspecto adicional de la presente invención está particularmente dirigido a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en que R₂ es un grupo -(C(R₈₁R₈₂))_p-R₉.

Un aspecto adicional de la presente invención está dirigido a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en que R₂ es un grupo -(C(R₈₁R₈₂))_p-R₉, en que R₈₁ y R₈₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno. Todavía en un aspecto particular adicional de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el grupo R₉ representa un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido. En otro aspecto particular adicional de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el grupo R₉ representa un grupo arilo sustituido o no sustituido. En otro aspecto particular adicional de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el grupo R₉ representa un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En otro aspecto particular adicional de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el grupo R₉ representa un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

Todavía un aspecto adicional de la invención está dirigido a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en que, considerados conjuntamente o por separado, n es 1 o 2, preferiblemente 1, m es 1, p es 1.

20 En una variante más preferida de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) se selecciona de:

- 1-(8-(ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-il)-3-etilurea,
- 1-(7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-etilurea,
- 1-(7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-propilurea,
- 1-terc.-butil-3-(7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)urea,
- 7-(ciclohexilmetil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-(ciclohexilmetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-(ciclohexilmetil)-N-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-(ciclohexilmetil)-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-bencil-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-bencil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-(3,5-difluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-fenil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-bencil-N-(2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-(4-((3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamida,
- N-(3-metoxifenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
- N-(4-fluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
- N-(3-cloro-2-fluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
- N-(3,5-difluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
- 3-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ilamino)fenol,
- 7-(4-fluorobencil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-bencil-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-(2-bromo-6-clorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
- N-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-fenilpropionamida,
- N-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(3-hidroxifenil)propionamida,
- N-(3-hidroxifenil)-N-(7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)propionamida,
- 7-bencil-N-metil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-bencil-7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- trifluoroacetato de 3-bencil-7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina,
- hidrocloruro de 3-(4-fluorobencil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina,
- hidrocloruro de 7-(ciclohexilmetil)-3-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina,
- 7-fenil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-fenil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-fenil-7-(piridin-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 3-(7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ilamino)fenol,
- 7-(2,4-difluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,

- 7-((4,4-difluorociclohexil)metil)-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-(4-fluorofenil)-7-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-(4-fluorofenil)-7-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- N-(4-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 5 • 7-ciclohexil-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-(3-metoxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-(4-metoxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 7-(3-(3-metoxifenil)propil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 10 • 7-(3-(4-metoxifenil)propil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
- 3-(2-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)fenol,
- 4-(2-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)fenol,
- 3-(3-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)propil)fenol,
- 4-(3-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)propil)fenol,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15
Cualquier compuesto al que se alude en esta memoria pretende representar un compuesto específico de este tipo, así como determinadas variaciones o formas. En particular, compuestos a los que se alude en esta memoria pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Así, cualquier compuesto dado al que se alude en esta memoria pretende representar uno
20 cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas y mezclas de los mismos. De igual manera, también es posible el estereoisomerismo o isomerismo geométrico en torno al doble enlace, por lo tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros *trans* y *cis*). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada uno de los dobles enlaces tendrá su propio estereoisomerismo que podría ser igual o diferente al estereoisomerismo de los otros dobles enlaces de la
25 molécula. Además de ello, compuestos a los que se alude en esta memoria pueden existir en forma de atropisómeros. Todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se alude en esta memoria y mezclas de los mismos se consideran dentro del alcance de la presente invención.

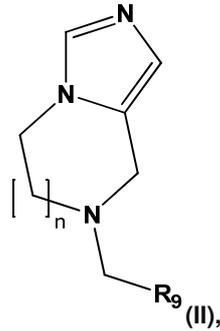
30 Además de ello, cualquier compuesto al que se alude en esta memoria puede existir en forma de tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existe en equilibrio y que se convierte fácilmente de una forma isomérica en otra. Pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

35 A menos que se establezca de otro modo, los compuestos de la invención pretenden incluir también formas isotópicamente marcadas, es decir, compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o la sustitución de al menos un nitrógeno por un nitrógeno enriquecido en ^{15}N
40 están dentro del alcance de esta invención.

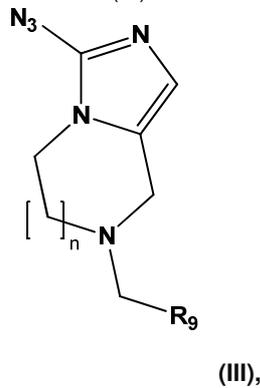
Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se quiere dar a entender, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable, excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como
45 diluyentes y soportes, y que no incluyen material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Niveles de pureza para la sustancia farmacológica se encuentran preferiblemente por encima de 50%, más preferiblemente por encima de 70%, lo más preferiblemente por encima de 90%. En una realización preferida, se encuentra por encima de 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

50 En otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula general (I).

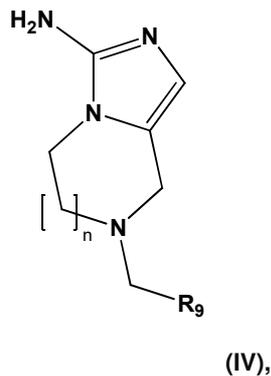
Compuestos de fórmula (I) según se definen antes se preparan partiendo de compuestos de fórmula (II):



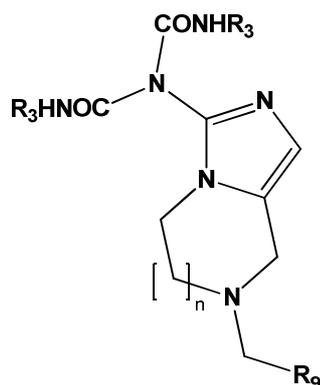
5 en donde n y R₉ tienen los mismos significados que antes, que reaccionan con un agente azidante, por ejemplo p-C₁₂(C₆H₄)SO₂N₃ en presencia de una base orgánica tal como, por ejemplo, *n*Buli, en un disolvente orgánico inerte, en particular THF, a bajas temperaturas, preferiblemente a aproximadamente -78°C, para dar compuestos de fórmula (III):



10 en donde n y R₉ son como se definen arriba, que son sometidos a una reducción mediante hidrogenación bajo una atmósfera de hidrógeno con un catalizador adecuado, preferiblemente paladio en un disolvente orgánico tal como etanol, metanol, acetato de etilo o una mezcla de dos de ellos o, alternativamente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como un hidruro metálico, preferiblemente hidruro de litio y aluminio en un disolvente orgánico tal como dietil-éter, para dar compuestos de fórmula (IV):

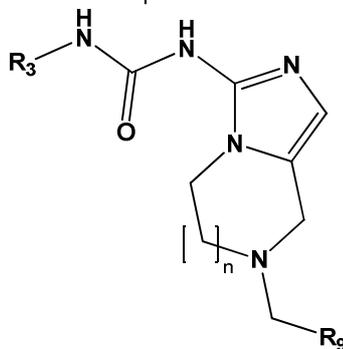


15 en donde n y R₉ como se definen arriba, que pueden hacerse reaccionar con un isocianato de fórmula R₃-N=C=O, estando R₃ definido como antes para la fórmula (I), para dar bisureas de fórmula (V):



(V),

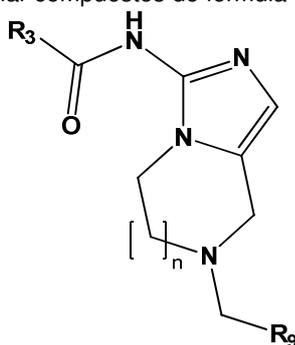
en donde n, R₃ y R₉ son como se definen arriba, que se hacen reaccionar con una base tal como K₂CO₃, en presencia de un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente polar, tal como MeOH, para proporcionar compuestos de fórmula (Ia):



(Ia),

5 un caso particular de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en que R₁ representa un grupo -NHCONHR₃, y n, R₃ y R₉ son como se definen arriba para la fórmula (I),

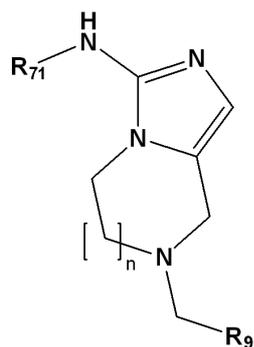
o
10 compuestos de fórmula (IV) según se definen arriba, que están acilados por un compuesto de fórmula R₃COX, en que X es un átomo de halógeno y R₃ es como se define arriba para la fórmula (I), preferiblemente en un disolvente aprótico tal como diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina o piridina, para proporcionar compuestos de fórmula (Ib):



(Ib),

15 un caso particular de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en que R₁ representa un grupo -NR₄COR₃, R₄ representa un átomo de hidrógeno, y n, R₃ y R₉ son como se definen arriba para la fórmula (I),

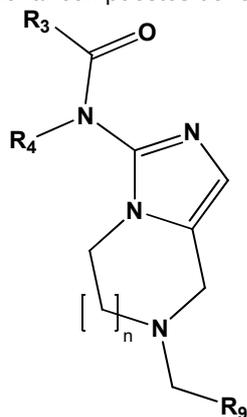
o
20 compuestos de fórmula (IV) según se definen arriba, que se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula R₇₁X, en que X es un átomo de halógeno y R₇₁ se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, en un disolvente orgánico inerte aprótico tal como tolueno o dioxano, en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd₂(dba)₃, y un ligando de organofósforo tal como Xantphos o BrettPhos y una base tal como KO^tBu o NaO^tBu, para proporcionar compuestos de fórmula (Ic):



(Ic),

un caso particular de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en que R_1 representa un grupo $-NR_{71}R_{72}$, R_{71} se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, R_{72} representa un átomo de hidrógeno y n y R_9 son como se definen antes para la fórmula (I),

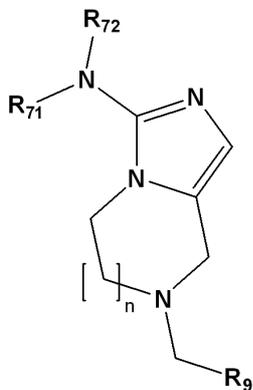
compuestos de fórmula (Ic) que pueden ser sometidos a una reacción de acilación con un compuesto de fórmula R_3COX , en que X es un átomo de halógeno y R_3 es como se define arriba para la fórmula (I), preferiblemente en un disolvente aprótico tal como diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina o piridina, para proporcionar compuestos de fórmula (Id):



(Id),

un caso particular de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en que R_1 representa un grupo $-NR_4COR_3$, n , R_3 y R_9 son como se definen arriba para la fórmula (I), y R_4 se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido,

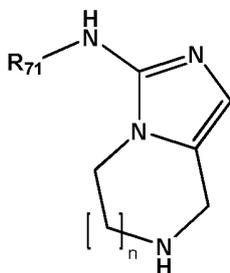
compuestos de fórmula (Ic), que se pueden hacer reaccionar con un compuesto de fórmula $R_{72}X$, en que X es un átomo de halógeno y R_{72} es un radical alifático C_{1-3} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, en un disolvente orgánico polar aprótico, tal como dimetilformamida, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, para proporcionar compuestos de fórmula (Ie):



(Ie),

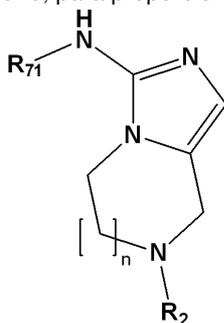
un caso particular de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en que R_1 representa un grupo $-NR_{71}R_{72}$, R_{71} se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo

heteroarilo sustituido o no sustituido, R_{72} representa un radical alifático C_{1-3} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, y n y R_9 son como se definen arriba para la fórmula (I),
 5 compuestos de fórmula (Ic), que, en el caso en que R_9 represente un grupo fenilo, se pueden desbencilar siguiendo métodos conocidos en la técnica tal como hidrogenación bajo catálisis con paladio en presencia de un disolvente orgánico tal como alcohol etílico, para dar compuestos de fórmula (VI):



(VI),

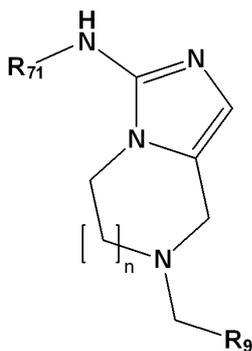
en donde R_{71} se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, y n es como se define arriba,
 10 que luego se someten a un proceso de aminación reductora mediante reacción con aldehídos o cetonas de fórmula $R_2=O$, en que R_2 es como se define arriba, en presencia de un agente reductor tal como $NaBH(OAc)_3$ en un disolvente orgánico inerte tal como THF o acetonitrilo, para proporcionar compuestos de fórmula (If):



(If),

un caso particular de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en que R_1 representa un grupo $-NR_{71}R_{72}$, R_{71} se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, R_{72} representa un átomo de hidrógeno, y n y R_2 son como se definen arriba para la fórmula (I).
 15

Compuestos de fórmula (I) tal como se definen arriba también se pueden preparar partiendo de compuestos de fórmula (IV) según se definen arriba, que luego se someten a un proceso de aminación reductora mediante
 20 reacción con aldehídos o cetonas de fórmula $R_{71}=O$, en que R_{71} representa un radical alifático C_{1-10} , lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroarilalquilo no sustituido, en presencia de un agente reductor tal como $NaBH(OAc)_3$ en un disolvente orgánico inerte tal como THF o acetonitrilo,
 25 para proporcionar compuestos de fórmula (Ig):

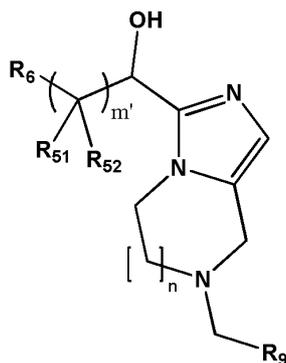


(Ig),

un caso particular de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en que R_1 representa un

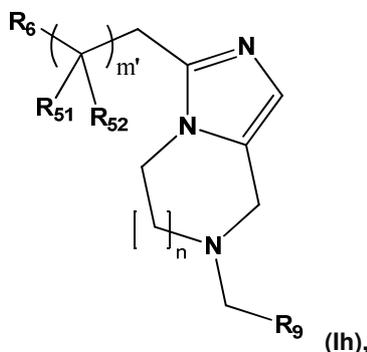
5 grupo $-NR_{71}R_{72}$, R_{71} se selecciona del grupo que consiste en un radical alifático C_{1-10} , lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroarilalquilo no sustituido, R_{72} representa un átomo de hidrógeno, y n y R_9 son como se definen arriba para la fórmula (I).

10 Compuestos de fórmula (I) tal como se definen arriba se pueden preparar, alternativamente, a partir de compuestos de fórmula (II) según se definen arriba, que reaccionan con un compuesto de fórmula $R_6-(C(R_{51}R_{52}))_{(m')}-CHO$, en que R_6 , R_{51} , R_{52} son como se definen arriba y m' es 0, 1 o 2, para dar compuestos de fórmula (VII)



(VII),

en donde R_{51} , R_{52} , R_6 , R_9 , m' y n son como se definen arriba, que se reducen en presencia de un organosilano tal como trietilsilano y un ácido tal como ácido trifluoroacético, para proporcionar compuestos de fórmula (Ih):

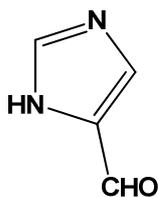


(Ih),

15 un caso particular de compuestos de fórmula (I) de la presente invención, en que R_1 representa $R_6-(C(R_{51}R_{52}))_{m'}-CH_2-$, en que R_{51} , R_{52} , R_6 , R_9 , m' y n son como se definen arriba.

20 En el procedimiento arriba descrito, aldehídos o cetonas de fórmula $R_2=O$ o $R_{71}=O$ significan que el grupo carbonilo se forma en cualquier átomo de carbono de los grupos definidos para R_2 y R_{71} , respectivamente, en la fórmula (I) anterior.

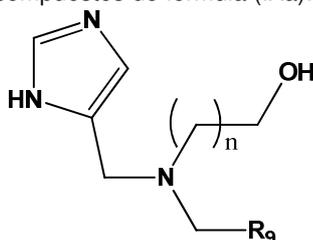
Compuestos de fórmula (II) se preparan por métodos conocidos y, en particular, partiendo de compuestos de fórmula (VIII):



(VIII)

25 que se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula $HO-CH_2-(CH_2)_n-NH-CH_2-R_9$, en R_9 y n son como se definen para la fórmula (I) anterior, en presencia de un agente reductor tal como $NaBH(OAc)_3$ en un disolvente orgánico

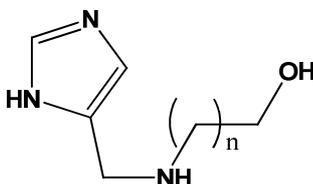
inerte tal como THF o acetonitrilo, para dar compuestos de fórmula (IXa):



(IXa),

en que R_9 y n son como se definen arriba,

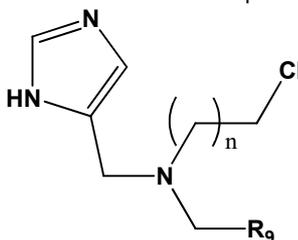
- 5 o, alternativamente, que reaccionan con un compuesto de fórmula $HO-CH_2-(CH_2)_n-NH_2$ en la misma condición, para dar compuestos de fórmula (IXb):



(IXb),

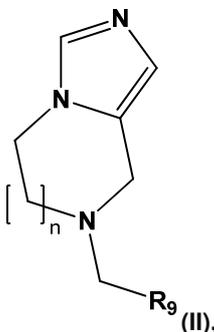
en que n es como se define arriba,

- 10 que luego se someten a una segunda aminación reductora en presencia de R_9-CHO , en que R_9 es como se define arriba, para dar un compuesto de fórmula (IXa) según se define arriba, compuestos de fórmula (IXa), que reaccionan con cloruro de tionilo para dar los correspondientes compuestos (Xa):



(Xa),

- 15 que se someten a una reacción de ciclación en presencia de una base orgánica tal como trietilamina en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 25°C a reflujo, para proporcionar compuestos de fórmula (II) según se define arriba:



en donde n es como se define arriba.

- 20 Compuestos de partida de los procedimientos de síntesis arriba mencionados están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente por métodos conocidos para el experto.

- 25 También se describe el uso terapéutico de los compuestos de fórmula (I). Tal como se menciona arriba, compuestos de fórmula (I) muestran una fuerte afinidad por receptores σ y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Preferiblemente, se comportan como antagonistas, en particular antagonistas del receptor σ_1 . Por lo tanto, compuestos de fórmula (I)

son útiles como medicamentos.

5 Son para uso en el tratamiento y la profilaxis de trastornos y enfermedades mediados por receptores σ , especialmente receptores σ_1 . En este sentido, compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son para uso en el tratamiento y la profilaxis de diarrea, trastornos de lipoproteínas hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, dolor, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de conocimiento, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, 10 afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes.

15 Los compuestos de fórmula (I) son especialmente para uso en el tratamiento del dolor, especialmente el dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. Dolor se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con la lesión de tejido real o potencial, o se describe en términos tales como lesión” (IASP, Clasificación del dolor crónico, 2ª edición IASP Press (2002), 210). A pesar de que el dolor siempre es subjetivo, sus causas o síndromes se pueden clasificar.

20 En una realización preferida, el dolor se selecciona de dolor medio a grave, dolor visceral, dolor crónico, dolor cancerígeno, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, incluyendo también preferiblemente alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

25 En otra realización preferida, compuestos de la invención son para uso en el tratamiento y la profilaxis de alodinia y, más específicamente, alodinia mecánica o térmica.

En otra realización preferida, compuestos de la invención son para uso en el tratamiento y la profilaxis de hiperalgesia.

30 Todavía en otra realización preferida, compuestos de la invención son para uso en el tratamiento y la profilaxis del dolor neuropático y, más específicamente, para el tratamiento y la profilaxis de hiperpatía.

35 Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de trastornos y enfermedades mediados por receptores σ , tal como se explica antes.

40 En particular, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de diarrea, trastornos de lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, dolor, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de conocimiento, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes.

45 Especialmente, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia, y más preferiblemente dolor medio a grave, dolor visceral, dolor crónico, dolor cancerígeno, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, incluyendo también preferiblemente alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

50 También se describe un método para tratar o prevenir trastornos y enfermedades mediados por receptores σ , método que comprende administrar a un paciente en necesidad de un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se define arriba o una composición farmacéutica del mismo. Preferiblemente, los trastornos y las enfermedades mediados por receptores σ se eligen entre los síndromes de dolor, y especialmente dolor medio a grave, dolor visceral, dolor crónico, dolor crónico, dolor cancerígeno, migraña, 55 dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, mientras que esto incluye también alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

60 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o una sal, profármaco, isómero o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un soporte, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención se puede formular como un medicamento en diferentes formas

farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que se une al receptor sigma y, opcionalmente, al menos una sustancia activa adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

5 Las sustancias auxiliares o aditivos se pueden seleccionar entre soportes, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del sabor tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes.

10 En el caso de supositorios, éstos pueden implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o soportes para aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades a utilizar dependerá de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede adaptar a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o parenteral, por ejemplo pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa.

15 Preferiblemente, la composición es adecuada para la administración oral o parenteral, más preferiblemente para la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdermal, transmucosal o nasal.

20 La composición de la invención se puede formular para la administración oral en cualquier forma, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, gomas de mascar, polvos, gotas, geles, zumos, jarabes, disoluciones y suspensiones.

25 La composición de la presente invención para la administración oral también puede estar en forma de materiales en múltiples partículas, preferiblemente micropartículas, microcomprimidos, nódulos o gránulos, opcionalmente prensados para formar un comprimido, introducidos en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Líquidos adecuados se conocen por los expertos en la técnica.

30 Preparados adecuados para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o sprays.

Los compuestos de la invención se pueden formular como depósitos en forma disuelta o en parches para la aplicación percutánea.

35 Aplicaciones en la piel incluyen ungüentos, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

40 El medicamento respectivo puede - dependiendo de su vía de administración - contener también una o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica. El medicamento de acuerdo con la presente invención puede producirse de acuerdo con procesos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

45 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar en función de factores que tienen su base en las respectivas especies o en otros factores tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etcétera. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo de 1 a 2000, preferiblemente de 1 a 1500, más preferiblemente de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa a administrar durante una o varias tomas al día.

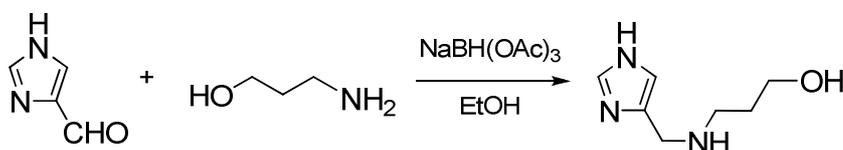
Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

50 Ejemplos

Preparación A: 8-(Ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a] [1,4]diazepina

A.1. 3-((1H-Imidazol-4-il)metilamino)propan-1-ol

55

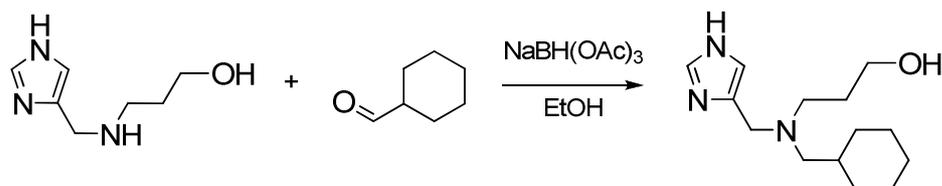


1H-Imidazol-4-carbaldehído (2.96 g, 30.8 mmol) se suspendió en etanol absoluto (50 mL) y se añadió 3-

aminopropan-1-ol (2.36 mL, 30.8 mmol). Después de agitar durante 2.5 h a la temperatura ambiente, se completó la formación de la imina tal como se valoró mediante RMN de protón. Después de enfriar la mezcla a 0°C, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (32.6 g, 154 mmol), seguido de etanol extra (75 mL). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante una noche. La LC/MS mostró una reducción completa y la mezcla correspondiente al compuesto del título se empleó directamente en la siguiente etapa.

LC/MS m/z 156 [M+H]⁺.

A.2. 3-(((1H-Imidazol-4-il)metil)(ciclohexilmetil)amino)-propan-1-ol

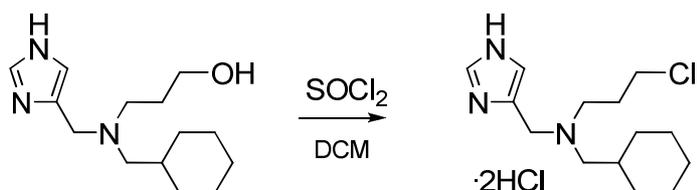


La mezcla bruta de 3-((1H-imidazol-4-il)metilamino)propan-1-ol (~ 30.8 mmol en 125 mL de etanol absoluto) se trató con ciclohexanocarbaldehído (10.40 g, 93 mmol) y se agitó durante 2.5 h a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (32.6 g, 154 mmol), seguido de 30 mL adicionales de etanol absoluto. Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente, y luego se agitó durante 1 h. Después de enfriar bruscamente con agua, la mezcla se volvió neutra con hidróxido de sodio acuoso 1 M. El etanol se separó en un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo con acetato de etilo para separar algunas impurezas. La capa acuosa se basificó adicionalmente hasta pH ~ 14 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El compuesto del título bruto (5.73 g), obtenido en forma de aceite casi incoloro, mostró una pureza suficiente a emplear en la siguiente etapa.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7.62 – 7.55 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.27 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.80 – 1.46 (m, 9H), 1.30 – 1.05 (m, 4H), 0.94 – 0.75 (m, 2H).

LC/MS m/z 252 [M+H]⁺.

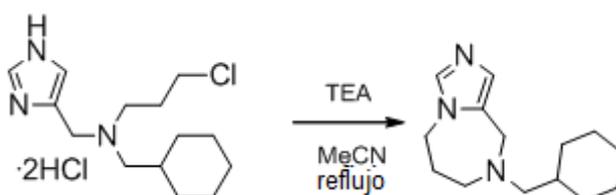
A.3. Dihidrocloruro de N-((1H-Imidazol-4-il)metil)-3-cloro-N-(ciclohexilmetil)-propan-1-amina



3-(((1H-Imidazol-4-il)metil)(ciclohexilmetil)amino)-propan-1-ol (5.73 g, 19.83 mmol) se disolvió en diclorometano (110 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta ~ 0°C, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5.79 mL, 79 mmol), y luego la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadieron 4 equivalentes adicionales de SOCl₂ en dos porciones, impulsando la reacción hasta su completación, después de agitación durante una noche. Después de separar por arrastre con diclorometano, se obtuvo el compuesto del título bruto (~ 6.2 g) en forma de espuma amarilla.

LC/MS m/z 270 y 272 [M+H]⁺.

A.4. 8-(Ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepina



45

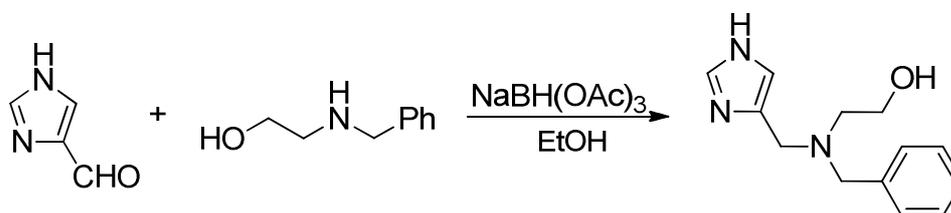
Dihidrocloreto de N-((1H-Imidazol-4-il)metil)-3-cloro-N-(ciclohexilmetil)propan-1-amina (19.8 mmol, 6.80 g) se suspendió en acetonitrilo (seco, 130 mL). La suspensión se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió trietilamina (10 mL, 71.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante ~ 5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, el producto se purificó mediante cromatografía en columna de resolución instantánea para dar el compuesto del título (1.73 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.07 – 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.08 (dd distorsionado, $J = 6.5, 3.8$ Hz, 2H), 2.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.85 – 1.60 (m, 7H), 1.47 – 1.35 (m, 1H), 1.30 – 1.07 (m, 3H), 0.89 – 0.75 (m, 2H).

LC/MS m/z 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación B: 7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina

B.1. 2-(((1H-Imidazol-4-il)metil)(bencil)amino)etanol

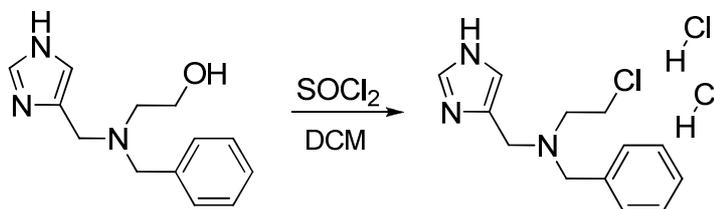


Un matraz de 1 litro se cargó con 1H-imidazol-4-carbaldehído (14 g, 146 mmol) y etanol absoluto (240 mL). Luego se añadió 2-(bencilamino)etanol (20.8 mL, 146 mmol) y la suspensión blanca se transformó lentamente en una disolución amarilla después de 3 h. La mezcla se enfrió después en un baño de hielo y se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (93 g, 437 mmol). Después, la mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadió agua, y la mezcla se concentró parcialmente. Después de neutralizar hasta pH ~ 7 con NaOH acuoso 1 M, la fase acuosa se aclaró dos veces con acetato de etilo y después se basificó adicionalmente hasta pH 14. La capa acuosa se extrajo luego tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título (26.9 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 6H), 6.87 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 5H), 2.70 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H).

LC/MS: m/z 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B.2 Dihidrocloreto de N-((1H-Imidazol-4-il)metil)-N-bencil-2-cloroetanamina

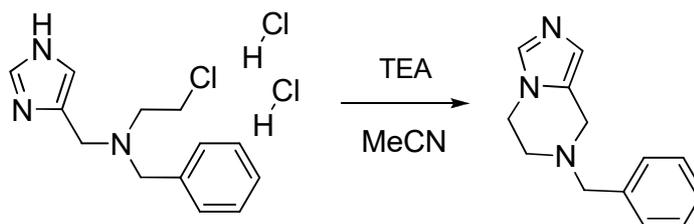


2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(bencil)amino)etanol (~ 112 mmol) se disolvió en diclorometano (600 mL), y la disolución se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (33 mL, 452 mmol). Tras completarse la adición, la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días. Luego se concentró y se co-evaporó con diclorometano para dar el compuesto del título (47 g) en forma de un sólido amarillo oscuro.

^1H RMN (DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 7.91 (s ancho, 1H), 7.64 (s ancho, 2H), 7.43 (s ancho, 3H), 4.67 – 4.20 (m, 5H), 3.99 (s ancho, 2H), 3.22 (s ancho, 2H).

LC/MS m/z 250 & 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. 3. 7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina



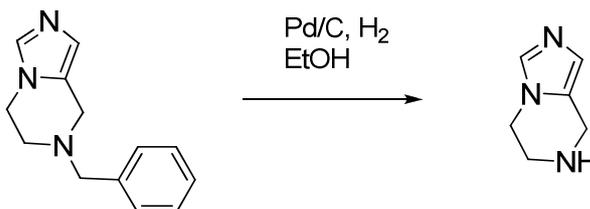
Dihidrocloruro de N-((1H-Imidazol-4-il)metil)-N-bencil-2-cloroetanamina (46.2 g, ~ 95 mmol) se suspendió en acetonitrilo anhidro (900 mL), y la disolución se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (46.1 mL, 331 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción oscura se enfrió, se concentró y luego se diluyó con diclorometano y carbonato de sodio acuoso saturado. La extracción proporcionó el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de metanol en acetato de etilo para dar el compuesto del título (12.7 g) en forma de un sólido naranja.

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H).

LC/MS m/z 214 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Preparación C: 7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina**

C.1. 5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina

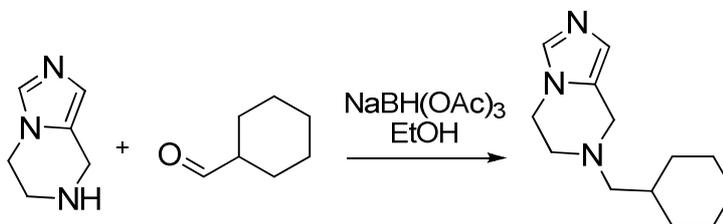


7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (4.89 g, 22.9 mmol) se disolvió en etanol absoluto (200 mL) y a la disolución se añadió paladio al 10% sobre carbono (4.88 g). La mezcla se colocó bajo 1 bar de una atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente durante una noche. Después se filtró a través de celite aclarando con etanol, se concentró y co-evaporó con diclorometano. El compuesto del título se obtuvo en forma de aceite blancuzco (2.52 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.42 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.76 (s ancho, 1H).

LC/MS m/z 124 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 **C.2. 7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina**



5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (1.0 g, 7.71 mmol) se disolvió en etanol absoluto (50 mL) y la disolución se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ciclohexanocarbaldehído (1.86 mL, 15.4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se enfrió en un baño de hielo y se añadió en porciones triacetoxihidrobórato de sodio (6.54 g, 30.9 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró y repartió entre diclorometano y agua. Después de la separación de las capas, la capa acuosa se basificó hasta $\text{pH} \sim 14$ y se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. La cromatografía de resolución instantánea (gradiente de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro

(1.82 g).

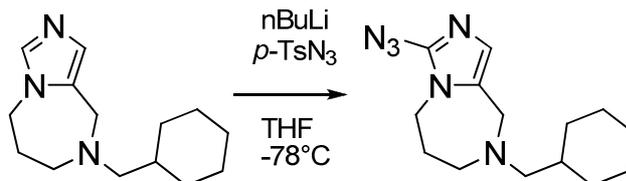
^1H RMN (CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.79 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.85 – 1.62 (m, 5H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.32 – 1.10 (m, 3H), 0.98 – 0.82 (m, 2H).

5

LC/MS m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1: 1-(8-(Ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-il)-3-etilurea

10 **1.1 3-Azido-8-(ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepina**



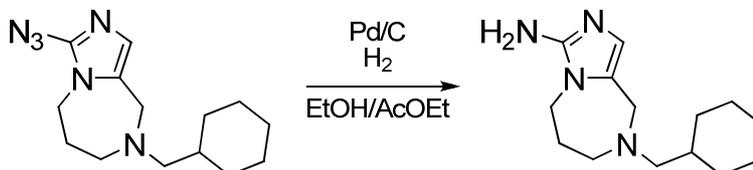
15 8-(Ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepina, descrita en la preparación A (1.883 g, 7.1 mmol), se disolvió en tetrahidrofurano seco (35 mL) y se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió gota a gota N-butil-litio (4.88 mL de una disolución 1.6 M en hexanos, 7.81 mmol). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota azida de 4-metilbencenosulfonilo (9.57 g, 7.28 mmol, disolución al 15% en peso en tolueno), y la mezcla se agitó durante 1 h a -78°C . Seguidamente, la mezcla se enfrió bruscamente con agua y se dejó agitar durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo a partir de carbonato de sodio acuoso diluido, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó sobre sílice (gradiente de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite naranja (0.92 g).

20

LC/MS m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

1.2 8-(Ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina

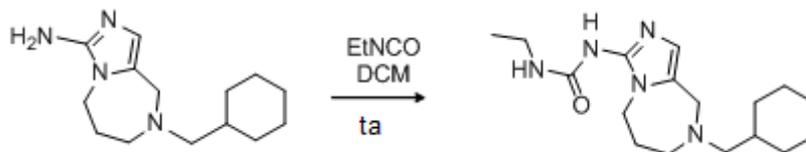


30 3-Azido-8-(ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepina (1.078 g, 3.3 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (25 mL) y acetato de etilo (25 mL). La disolución se sometió a hidrogenolisis utilizando paladio al 10% sobre carbono bajo 1 bar de hidrógeno a 60°C durante 2 h. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía en columna de resolución instantánea sobre gel de sílice (gradiente de amoníaco metanólico 7 N en diclorometano) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0.69 g).

35

LC/MS masa 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.3 1-(8-(Ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-il)3-etilurea



40

45 8-(Ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina (0.279 g, 1.0 mmol) se disolvió en diclorometano (seco, 10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución se trató con la disolución de isocianatoetano (0.095 mL, 1.200 mmol) en diclorometano (seco, 1 mL) y se agitó durante 2 días a la temperatura ambiente controlando el progreso de la reacción. Después, la mezcla se enfrió bruscamente con metanol. La purificación, primero mediante cromatografía en columna de fase directa y luego de fase inversa proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg).

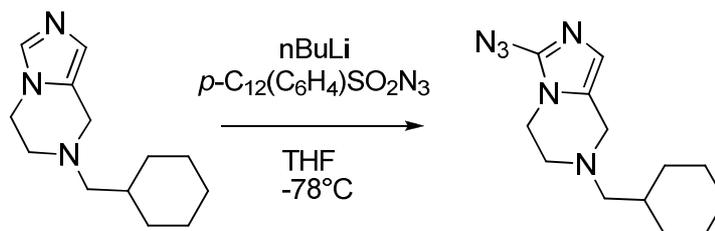
^1H RMN (CDCl_3) δ : 6.48 (s, 1H), 4.18 – 3.88 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.38 – 3.22 (m, 2H), 3.04 (dd, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.87 – 1.56 (m, 7H), 1.48 – 1.30 (m, 1H), 1.30 – 1.08 (m, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.82 (qd, $J = 13.7, 12.7, 3.5$ Hz, 2H).

5

LC/MS m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2: 1-(7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-etilurea

10 **2.1 3-Azido-7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina**

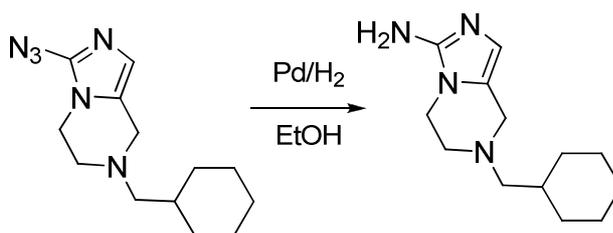


7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (1.120 g, 4.7 mmol), descrita en la preparación C, se disolvió en tetrahidrofurano seco (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la disolución se enfrió hasta -78°C . Se añadió gota a gota *n*-butil-litio en hexanos (3.08 mL, 4.94 mmol), seguido después de 1 h de azida de 4-dodecibencenosulfonilo (mezcla de isómeros, 1.886 mL, 5.64 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente al tiempo que se agitaba durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió bruscamente con agua, se añadió bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, luego con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando primero un gradiente de acetato de etilo en heptano y luego de metanol en acetato de etilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite pardo (0.55 g).

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ 6.60 (s, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.39 (td, $J = 11.9, 1.9$ Hz, 2H), 2.80 – 2.73 (m, 2H), 2.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.28 (qd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 2H).

25 LC/MS m/z 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 **2.2 7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina**

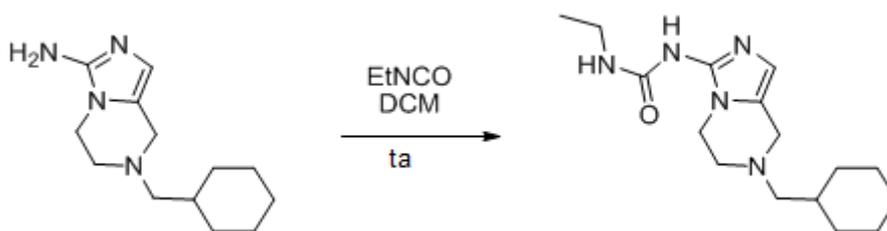


35 3-Azido-7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (1.144 g, 4.35 mmol) se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y etanol (25 mL), se añadió paladio al 10% sobre carbono (0.231 g, 0.218 mmol) y la mezcla se sometió a hidrogenólisis bajo 1 bar de hidrógeno durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró luego a través de celite y el filtrado pardo se concentró hasta sequedad, y el residuo se separó por arrastre dos veces con diclorometano. El compuesto del título bruto (0.95 g) se empleó como tal en la siguiente etapa.

40 ^1H RMN (CDCl_3) δ 6.34 (s, 1H), 3.81 (s ancho, 2H), 3.69 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.01 (s ancho, 1H), 1.84 – 1.62 (m, 4H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.32 – 1.10 (m, 3H), 0.97 – 0.80 (m, 2H).

45 LC/MS m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.3 1-(7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-etilurea

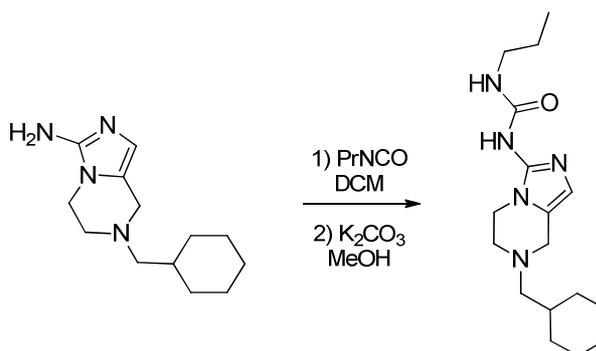


7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina (0.117 g, 0.50 mmol) se suspendió en diclorometano anhidro (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con isocianato-etano (0.047 mL, 0.60 mmol). La agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfrió bruscamente con unas pocas gotas de metanol y se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea (gradiente de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (48 mg).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9.13 – 8.21 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.33 (qd, $J = 7.2, 5.4$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.84 – 1.61 (m, 5H), 1.59 – 1.43 (m, 1H), 1.33 – 1.08 (m, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (qd, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 2H).

LC/MS m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3. 1-(7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-propilurea

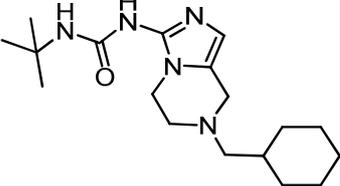


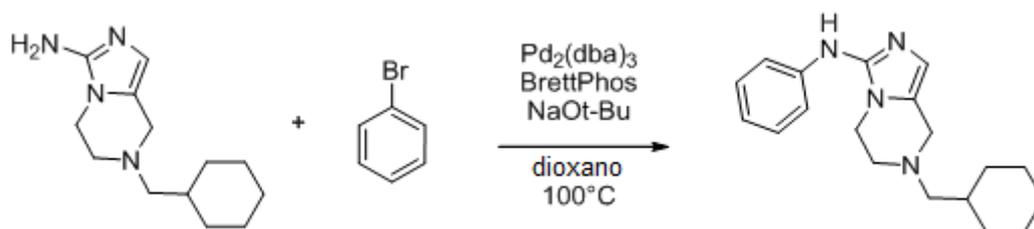
7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina (30 mg, 0.128 mmol), descrita en el Ejemplo 2.2, se disolvió en diclorometano seco (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió isocianato de n-propilo (73 μl , 0.768 mmol), y la disolución naranja se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, dando casi una conversión completa en una mezcla de derivados de mono- y di-urea. La mezcla de reacción se concentró y luego el residuo se redisolvió en metanol (1 mL). Se añadió un exceso de carbonato de potasio sólido, dando después de 2 h de reacción casi exclusivamente el producto de mono-urea deseado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El producto bruto, obtenido después del secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente, se purificó utilizando cromatografía de resolución instantánea sobre sílice, utilizando un gradiente de acetato de etilo en diclorometano y luego de amoníaco metanólico en acetato de etilo. Se obtuvo una tanda pura del compuesto del título (23 mg).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 9.53 – 8.55 (m, 1H), 7.81 – 7.34 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.26 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.82 – 1.45 (m, 8H), 1.31 – 1.08 (m, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.00 – 0.80 (m, 2H).

LC/MS m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El Ejemplo 4 se preparó siguiendo el mismo método que en el Ejemplo 3, utilizando el isocianato apropiado.

EJ	Estructura	Nombre	RMN
4		1-terc.-butil-3-(7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)urea	^1H RMN (CDCl_3) δ : 8.82 (s, 1H), 7.30 – 7.11 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.89 – 3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.87 – 1.62 (m, 5H), 1.61 – 1.45 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.30 – 1.11 (m, 3H), 1.02 – 0.78 (m, 2H).

Ejemplo 5: 7-(Ciclohexilmetil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina

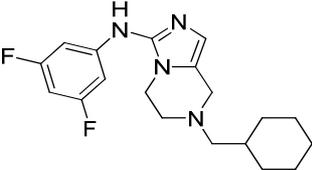
5 7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina (117 mg, 0.50 mmol), descrita en el Ejemplo 2.2, bromobenceno (63 μl , 0.60 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (16 mg, 6% en moles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.9 mg, 1.5% en moles) y terc.-butóxido de sodio (58 mg, 0.60 mmol) se combinaron en un vial de 8 mL, se suspendieron en 1,4-dioxano (extra seco, 1 mL) y se hizo pasar argón a través de la mezcla durante un

10 rato. El vial se cerró y se agitó a 100°C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de Celite. El filtrado concentrado se purificó sobre una columna de gel de sílice (gradiente de una mezcla de metanol al 10%/acetato de etilo en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (94 mg).

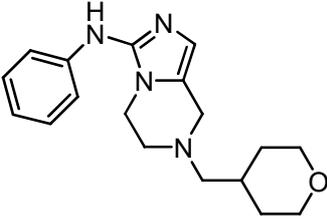
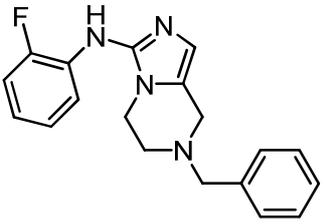
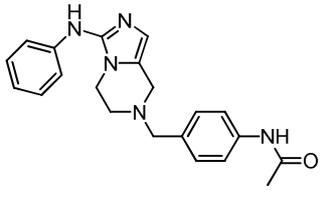
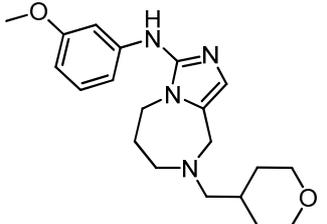
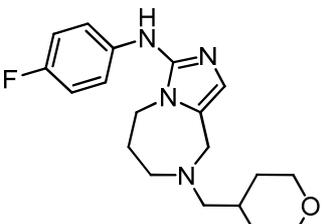
15 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.91 – 6.82 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.86 – 1.61 (m, 5H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.31 – 1.11 (m, 3H), 0.90 (qd, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 2H).

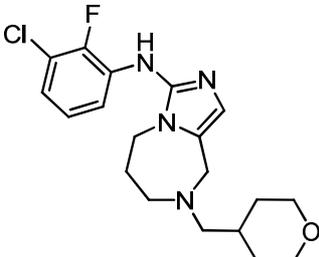
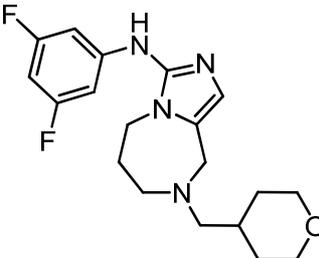
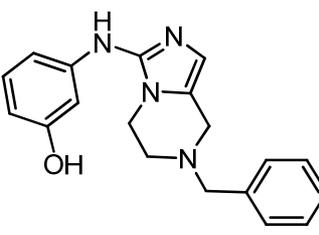
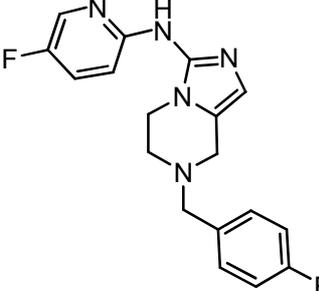
LC/MS m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

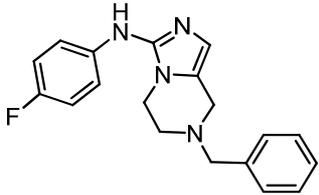
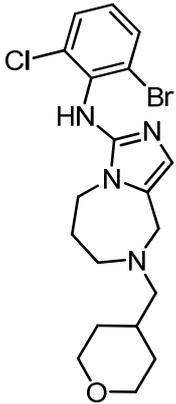
20 Los Ejemplos 6 a 22 se prepararon siguiendo el mismo método que en el Ejemplo 5, utilizando el bromuro de arilo apropiado.

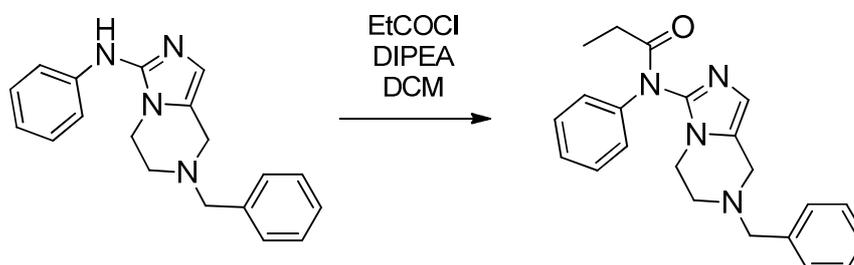
EJ	Estructura	Nombre	RMN
6		7-(ciclohexil-metil)-N-(3,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	^1H RMN (CDCl_3) δ : 6.64 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.43 – 6.31 (m, 2H), 6.27 (tt, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.76 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.86 – 1.63 (m, 5H), 1.61 – 1.43 (m, 1H), 1.33 – 1.09 (m, 3H), 0.98 – 0.80 (m, 2H).

7		7-(ciclohexil-metil)-N-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.12 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.48 – 6.39 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.86 – 1.63 (m, 5H), 1.60 – 1.44 (m, 1H), 1.32 – 1.09 (m, 3H), 0.89 (qd, <i>J</i> = 12.2, 3.2 Hz, 2H).
8		7-(ciclohexil-metil)-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 6.98 – 6.85 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.62 (m, 5H), 1.61 – 1.43 (m, 1H), 1.32 – 1.10 (m, 3H), 0.90 (qd, <i>J</i> = 11.9, 3.1 Hz, 2H).
9		7-bencil-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.42 – 7.24 (m, 6H), 6.94 (td, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H).
10		7-bencil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.41 – 7.25 (m, 5H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 6.94 – 6.82 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H).
11		N-(3,5-difluoro-fenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 6.65 (s, 1H), 6.46 – 6.34 (m, 2H), 6.30 (tt, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.98 (ddd, <i>J</i> = 11.3, 4.7, 1.7 Hz, 2H), 3.76 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.40 (td, <i>J</i> = 11.8, 2.0 Hz, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 2H).

12		N-fenil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.22 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 2H), 6.93 – 6.80 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.98 (ddd, $J = 11.6, 4.5, 1.8$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.40 (td, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.39 – 1.21 (m, 2H).
13		7-bencil-N-(2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.46 – 7.26 (m, 6H), 7.09 – 6.97 (m, 2H), 6.87 – 6.75 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.80 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).
14		N-(4-((3-(fenil-amino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)ace-tamida	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.7, 7.3$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).
15		N-(3-metoxifenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.11 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.23 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.39 (td, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 2H), 3.10 – 3.03 (m, 2H), 2.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 3H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.33 – 1.15 (m, 2H).
16		N-(4-fluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 6.92 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.39 (td, $J = 11.8, 1.9$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.26 (d, $J = 6.9$ Hz,

			2H), 1.77 – 1.68 (m, 3H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.32 – 1.18 (m, 2H).
17		N-(3-cloro-2-fluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 6.96 – 6.81 (m, 2H), 6.79 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.39 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 2.25 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.67 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.24 (qd, J = 12.8, 12.3, 4.4 Hz, 2H).
18		N-(3,5-difluoro-fenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 6.78 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.28 (tt, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.39 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.25 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 3H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.34 – 1.17 (m, 2H).
19		3-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ilamino)fenol	¹ H RMN (DMSO) δ: 9.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.16 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H).
20		7-(4-fluorobencil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8.04 – 7.92 (m, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.86 (t, J = 5.7 Hz, 2H).

21		7-bencil-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.39 – 7.32 (m, 4H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H).
22		N-(2-bromo-6-clorofenil)-8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.44 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.39 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.94 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.23 (qd, J = 13.0, 12.3, 4.4 Hz, 2H).

Ejemplo 23: N-(7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-fenilpropionamida

5 7-Bencil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina (61 mg, 0.20 mmol), descrita en el ejemplo 10, se disolvió en diclorometano (1 mL) y se añadió DIPEA (43 µl, 0.240 mmol), seguido de cloruro de propionilo (48 µl, 0.560 mmol añadido en tres porciones). Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con tres gotas de metanol y se purificó directamente sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo metanólico al 10% en diclorometano). Algunas otras impurezas y productos de descomposición se separaron mediante LC/MS preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (41 mg).

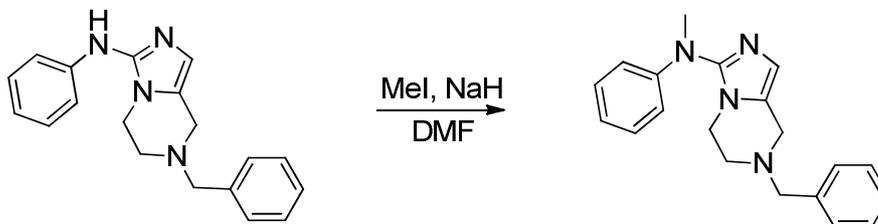
10 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.41 – 7.26 (m, 10H), 6.73 (s, 1H), 3.78 – 3.59 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

15 LC/MS m/z 361 [M+H]⁺.

Los Ejemplos 24 a 25 se prepararon siguiendo el mismo método que en el Ejemplo 23, utilizando el cloruro de acilo apropiado.

20

EJ	Estructura	Nombre	RMN
24		N-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(3-hidroxifenil)-propionamida	¹ H RMN (DMSO) δ: 8.43 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 6.50 (dt, <i>J</i> = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.58 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
25		N-(3-hidroxifenil)-N-(7-fenil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)propionamida	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 4H), 6.72 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 6.67 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.66 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 6.60 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.78 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 4H), 2.84 – 2.73 (m, 2H), 2.55 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).

Ejemplo 26: 7-Bencil-N-metil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina

5

7-Bencil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina descrita en el ejemplo 10 (150 mg, 0.493 mmol) se dispuso bajo una atmósfera de nitrógeno y se disolvió en dimetilformamida (1.5 mL). Se añadió hidruro de sodio (22 mg de una dispersión al 60% en aceite, 0.550 mmol) seguido de 15 min de yodometano (37 µl, 0.591 mmol). Después de ~ 1 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de resolución instantánea (gradiente de metanol en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (56 mg).

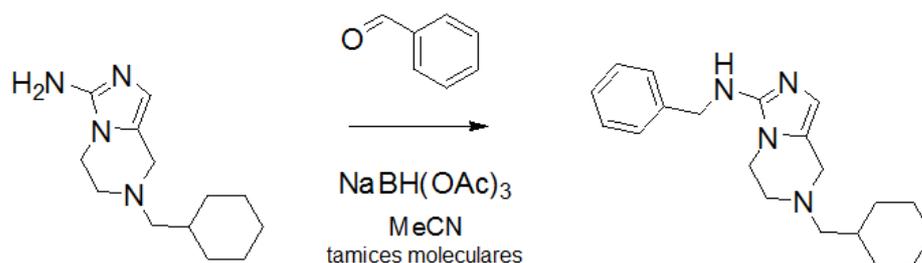
10

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.7, 7.3 Hz, 2H), 6.87 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).

15

LC/MS *m/z* 319 [M+H]⁺.

Ejemplo 27: N-Bencil-7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-3 amina



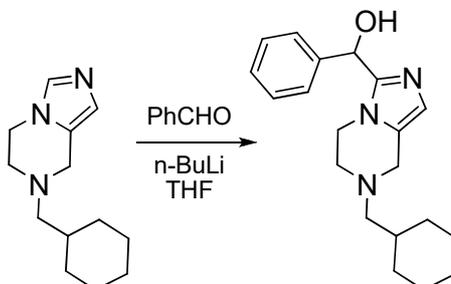
7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina (20 mg, 0.085 mmol), descrita en el Ejemplo 2.2, se disolvió en acetonitrilo seco (1 mL). La disolución se dispuso bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadieron tamices moleculares en polvo (~ 100 mg, 3 Å). Después se añadió benzaldehído (17 µl, 0.168 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a reflujo. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (72 mg, 0.340 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y luego se separó MeCN. Se añadió NaOH acuoso 1 M a pH ~14, seguido de diclorometano. Después de la extracción, secado y evaporación del disolvente, el producto bruto se purificó mediante LC/MS preparativa para dar el compuesto del título (13.5 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 3H), 2.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85 – 1.62 (m, 5H), 1.55 – 1.43 (m, 1H), 1.33 – 1.09 (m, 3H), 0.96 – 0.75 (m, 2H).

LC/MS *m/z* 325 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: Trifluoroacetato de 3-Bencil-7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina

28.1 (7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)(fenil)metanol



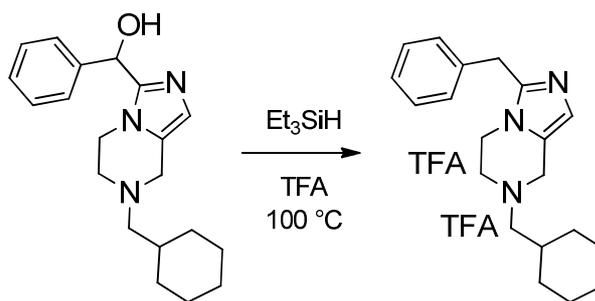
7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (0.142 g, 0.50 mmol), descrita en la Preparación C, se disolvió en tetrahidrofurano seco (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución se enfrió hasta -78°C y se trató con *n*-butil-litio en hexanos (0.240 mL, 0.600 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió benzaldehído (0.071 mL, 0.700 mmol), y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche. Después se enfrió bruscamente con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos secados y concentrados se purificaron sobre gel de sílice (gradiente de una mezcla de metanol al 10%/acetato de etilo en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un vidrio casi incoloro (138 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7.41 – 7.27 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.70 (dt dist., *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.59 (dt dist., *J* = 12.0, 5.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.83 – 1.61 (m, 5H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.24 – 1.10 (m, 3H), 0.85 (q dist., *J* = ~10.5 Hz, 2H).

LC/MS *m/z* 326 [M+H]⁺.

28.2 Bis-trifluoroacetato de 3-Bencil-7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin

40



5 (7-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)(fenil)metanol (0.138 g, 0.42 mmol) se trató con una mezcla de trietilsilano (1.017 mL, 6.30 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.468 mL, 6.30 mmol) a 100°C durante ~ 20 h. Después, la mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de resolución instantánea para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (194 mg).

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.47 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.83 – 1.61 (m, 5H), 1.61 – 1.43 (m, 1H), 1.34 – 1.08 (m, 3H), 1.01 – 0.75 (m, 2H).

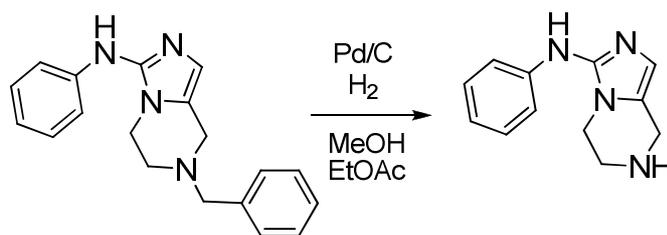
LC/MS m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Los Ejemplos 29 a 30 se prepararon siguiendo el mismo método que en el Ejemplo 28, utilizando el aldehído apropiado.

EJ	Estructura	Nombre	RMN
29		hidrocloruro de 3-(4-fluorobencil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]pirazina	^1H RMN (DMSO) δ : 11.82 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.51 – 4.26 (m, 2H), 4.06 – 3.77 (m, 6H), 3.84 (dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 2H), 3.29 (td, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 2.17 – 1.97 (m, 1H), 1.84 – 1.64 (m, 2H), 1.34 – 1.14 (m, 2H).
30		hidrocloruro de 7-(ciclohexilmetil)-3-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]pirazina	^1H RMN (DMSO) δ : 11.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.84 – 4.20 (m, 6H), 3.78 – 3.34 (m, 2H), 3.21 – 2.90 (m, 2H), 1.97 – 1.73 (m, 3H), 1.76 – 1.54 (m, 3H), 1.33 – 1.04 (m, 3H), 1.05 – 0.82 (m, 2H).

Ejemplo 31: 7-Fenetil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina

31.1 N-Fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina

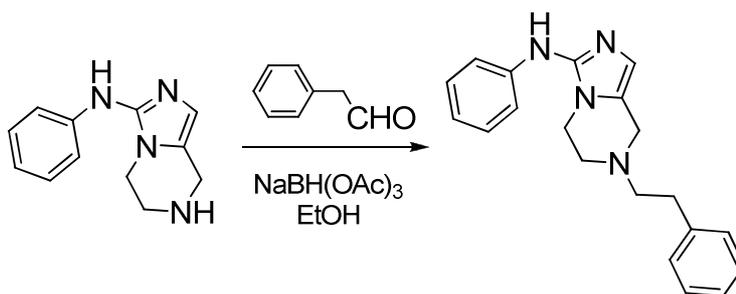


7-Bencil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina (0.457 g, 1.5 mmol) descrita en el ejemplo 10 se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (10 mL) y metanol (10 mL). Se añadió en varias porciones a la disolución paladio al 10% sobre carbono (600 mg), agitando primero a la temperatura ambiente, y luego a 50°C hasta la compleción de la reacción, según se vigila mediante CCF. La mezcla de reacción se filtró luego a través de celite, la torta de filtración se aclaró con acetato de etilo y metanol, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. La cromatografía en columna de resolución instantánea sobre sílice (gradiente de amoníaco metanólico 7 N en diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma blanca (159 mg).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 5.85 (s ancho, 1H), 4.05 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.64 (s ancho, 1H).

LC/MS m/z 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

31.2 7-Fenetil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina



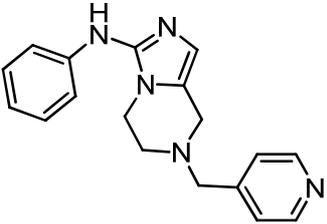
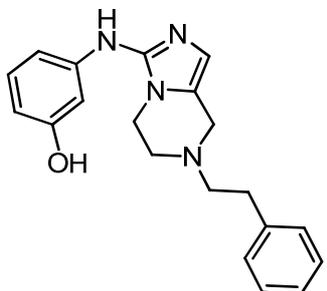
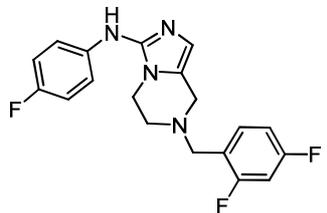
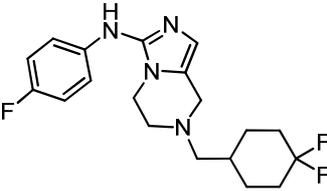
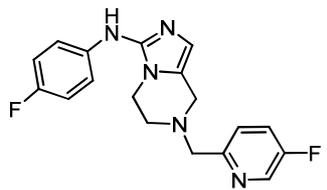
N-Fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina (0.053 g, 0.24 mmol) se disolvió en etanol absoluto (2 mL) y se añadió 2-fenilacetaldehído (0.037 mL, 0.288 mol) y la mezcla se agitó durante 1 h más. Después se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (0.153 g, 0.720 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h más. La mezcla se diluyó luego con DCM, se filtró a través de celite y se concentró hasta sequedad. La cromatografía de resolución instantánea sobre sílice (gradiente de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un vidrio amarillo (58 mg).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 5H), 6.93 – 6.84 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 4H), 2.85 – 2.75 (m, 2H).

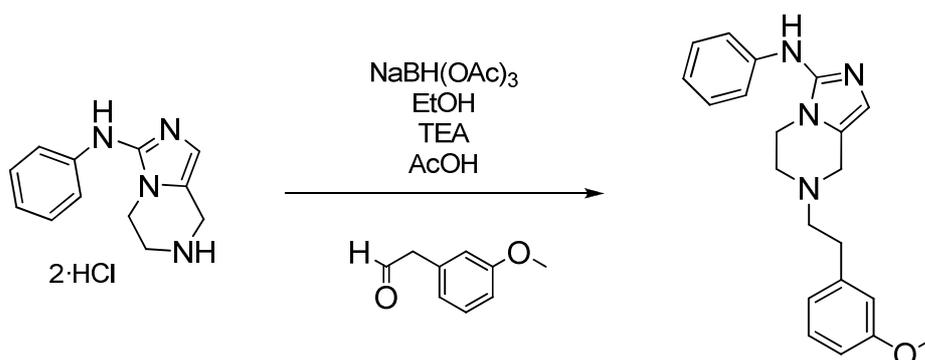
LC/MS m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los Ejemplos 32 a 40 se prepararon siguiendo el mismo método que en Ejemplo 31, utilizando el aldehído o la cetona apropiado.

EJ	Estructura	Nombre	RMN
32		N-fenil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	^1H RMN (CDCl_3) δ : 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.95 – 6.82 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.06 (dd, J = 11.2, 3.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (tt, J = 11.3, 3.9 Hz, 1H),

			1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.64 (qd, $J = 12.1, 4.4$ Hz, 2H).
33		N-fenil-7-(piridin-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	^1H RMN (CDCl_3) δ : 8.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.94 – 6.84 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).
34		3-(7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ilamino)-fenol	^1H RMN (DMSO) δ : 9.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 4H), 7.18 (td, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.16 (dd, $J = 7.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.89 – 2.76 (m, 4H), 2.69 (dd, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 2H).
35		7-(2,4-difluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	^1H RMN (CDCl_3) δ : 7.39 (td, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 6.98 – 6.78 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).
36		7-((4,4-difluorociclohexil)me-til)-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	^1H RMN (CDCl_3) δ : 6.99 – 6.86 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.73 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.35 – 1.17 (m, 2H).
37		N-(4-fluorofenil)-7-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	^1H RMN (CDCl_3) δ : 8.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).

38		N-(4-fluorofenil)-7-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (td, <i>J</i> = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.87 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.73 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H).
39		N-(4-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8.08 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 4H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H).
40		7-ciclohexil-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 6.97 – 6.84 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.53 – 2.40 (m, 1H), 1.98 – 1.77 (m, 4H), 1.34 – 1.20 (m, 5H), 1.20 – 1.06 (m, 1H).

Ejemplo 41: 7-(3-Metoxifenetil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina

5

10

15

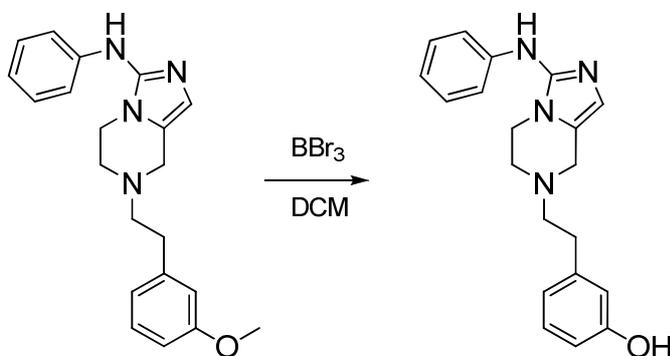
Dihidrocloruro de N-Fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina (150 mg, 0.52 mmol, preparada a partir del ejemplo 31.1 utilizando HCl en etanol) se suspendió en etanol absoluto (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (146 µl, 1.04 mmol), seguido de 2-(3-metoxifenil)acetaldehído (1.40 mmol) y una gota de AcOH. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (332 mg, 1.567 mmol), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de enfriar bruscamente con agua, se separó el etanol y el residuo se diluyó con diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso. El producto bruto obtenido después de la extracción, secado, filtración y evaporación del disolvente, se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea (gradiente de metanol en diclorometano) y LC/MS preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (81 mg).

LC/MS *m/z* 349 [M+H]⁺.

Los Ejemplos 42 a 44 se prepararon siguiendo el mismo método que en el Ejemplo 47, utilizando el aldehído

apropiado.

EJ	Estructura	Nombre	RMN
42		7-(4-metoxifenetil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	
43		7-(3-(3-metoxifenil)-propil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	
44		7-(3-(4-metoxifenil)-propil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	

Ejemplo 45: 3-(2-(3-(Fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)fenol

5

10

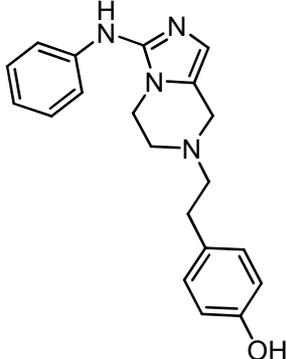
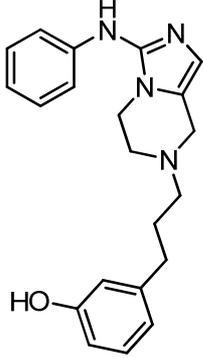
7-(3-Metoxifenetil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina (0.80 g, 0.23 mmol), descrita en el Ejemplo 47, se disolvió en diclorometano (10 mL). La disolución se enfrió hasta -78°C y se trató con un exceso de tribromoborano (0.766 mL, 1.532 mmol). La mezcla de reacción en forma de una suspensión blanca se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfrió bruscamente con agua y metanol y se extrajo

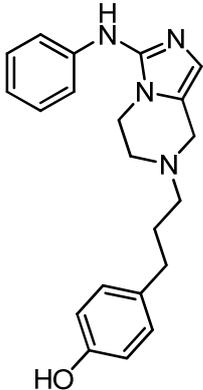
con diclorometano a partir de bicarbonato de sodio acuoso. El producto bruto se purificó primero utilizando cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (gradiente de amoníaco metanólico 7 N en acetato de etilo) y luego se purificó adicionalmente por medio de CCF preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco después de liofilizar en acetonitrilo (58 mg).

5 ^1H RMN (DMSO) δ : 9.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 2H).

10 LC/MS m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 333 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Los Ejemplos 46 a 48 se prepararon siguiendo el mismo método que en el Ejemplo 51, partiendo de los correspondientes Ejemplos 48 a 50.

EJ	Estructura	Nombre	RMN
46		4-(2-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo-[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)fenol	^1H RMN (DMSO) δ : 9.16 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 2.65 – 2.58 (m, 2H).
47		3-(3-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo-[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)propil)fenol	^1H RMN (DMSO) δ : 9.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.76 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H).

48		4-(3-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo-[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)propil)fenol	¹ H RMN (DMSO) δ: 9.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.77 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.51 – 2.47 (m, 2H), 2.43 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.73 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H).
----	---	--	--

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Estudio farmacológico

- 5 Ensayos de preparación de la membrana del cerebro y de unión para el receptor σ_1 se realizaron según se describe (DeHaven-Hudkins, D.L., L.C. Fleissner, y F.Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [³H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378) con algunas modificaciones. Cerebros de cobayas se homogeneizaron en 10 vol. (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0.32 M, pH 7.4 con un aparato Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. El producto homogeneizado se
- 10 centrifugó a 1000 g durante 10 min a 4°C, y los sobrenadantes se recogieron y centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min a 4°C. El sedimento se resuspendió en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7.4), se incubó a 37°C durante 30 min y se centrifugó a 48000 g durante 20 min a 4°C. Después de ello, el sedimento se resuspendió en tampón Tris-HCl reciente (50 mM, pH 7.4) y se almacenó en hielo hasta su uso.
- 15 El radioligando utilizado era [³H]-(+)-pentazocina a 5.0 nM y el volumen final era 200 μ l. La incubación se inició con la adición de 100 μ l de membrana a una concentración final del tejido de aproximadamente 5 mg de peso neto de tejido/mL, y el tiempo de incubación era 150 min a 37°C. Después de incubación, la membrana se recogió sobre placa de filtro de fibra de vidrio previamente tratada (MultiScreen-FC, Millipore), con polietilénimina al 0.1%. Los
- 20 filtros se lavaron dos veces con 200 μ l de tampón de lavado (Tris Cl 50 mM, pH = 7.4) y luego se añadieron 25 μ l de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejó que las microplacas se sedimentaran durante varias horas y luego se cuantificó mediante espectrometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). La unión no específica se determinó con haloperidol 1 μ M.
- 25 Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

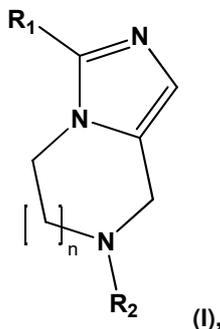
EJ	K _i (nM)
1	179
2	106
3	71
5	8.2
6	12
7	13
8	8
9	232
10	58
12	258
15	266
16	175
17	14
18	26
19	63
20	67

ES 2 754 430 T3

21	44
24	124
25	358
27	38
28	39
30	22
31	101
34	168
35	37
36	21
37	293
38	311
39	373
40	68

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



5 en que

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -NR₄COR₃, -NHCONHR₃, -(C(R₅₁R₅₂))_m-R₆ y -NR₇₁R₇₂;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en -(C(R₈₁R₈₂))_p-R₉, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

10 R₃ se selecciona del grupo que consiste en un radical alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

15 R₅₁, R₅₂, R₈₁ y R₈₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₃ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

20 R₆ se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido;

R₇₁ se selecciona del grupo que consiste en un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

25 R₇₂ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₃ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido;

n es 1, 2 o 3;

30 m es 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3;

en donde el radical alifático C₁₋₁₀, el grupo cicloalquilo, el grupo heterocicloalquilo, el grupo arilo y el grupo heteroarilo tal como se definen en la fórmula (I), si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'', en que R' y R'' para cada uno de los sustituyentes representa independientemente un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

35 así como uno de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

40

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en que R₁ representa un grupo -NR₇₁R₇₂.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en que R₁ representa un grupo -NR₇₁R₇₂, en que R₇₁ es un grupo arilo sustituido o no sustituido, y R₇₂ es un átomo de hidrógeno.

45

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en que R₁ representa un grupo -(C(R₅₁R₅₂))_m-R₆.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en que R₁ representa un grupo -(C(R₅₁R₅₂))_m-R₆, en que R₆ es un grupo arilo sustituido o no sustituido.

50

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en que R₁ se selecciona del grupo que consiste en -NR₄COR₃ y -NHCONHR₃.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en que R₂ es un grupo -(C(R₈₁R₈₂))_p-R₉, en que R₈₁ y R₈₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno.
- 5 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en que tomados conjuntamente o por separado, n es 1 o 2, m es 1, p es 1.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado del grupo que consiste en:
- 10 • 1-(8-(ciclohexilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-il)-3-etilurea,
 - 1-(7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-etilurea,
 - 1-(7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-propilurea,
 - 1-terc.-butil-3-(7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)urea,
 - 7-(ciclohexilmetil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 15 • 7-(ciclohexilmetil)-N-(3,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-(ciclohexilmetil)-N-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-(ciclohexilmetil)-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-bencil-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-bencil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 20 • N-(3,5-difluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - N-fenil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-bencil-N-(2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - N-(4-((3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamida,
 - 25 • N-(3-metoxifenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
 - N-(4-fluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
 - N-(3-cloro-2-fluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
 - 30 • N-(3,5-difluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
 - 3-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ilamino)fenol,
 - 7-(4-fluorobencil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 35 • 7-bencil-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - N-(2-bromo-6-clorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-3-amina,
 - N-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-fenilpropionamida,
 - N-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(3-hidroxifenil)propionamida,
 - 40 • N-(3-hidroxifenil)-N-(7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)propionamida,
 - 7-bencil-N-metil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - N-bencil-7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - trifluoroacetato de 3-bencil-7-(ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina,
 - hidrocloreuro de 3-(4-fluorobencil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina,
 - 45 • hidrocloreuro de 7-(ciclohexilmetil)-3-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina,
 - 7-fenil-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - N-fenil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - N-fenil-7-(piridin-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 50 • 3-(7-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-ilamino)fenol,
 - 7-(2,4-difluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-((4,4-difluorociclohexil)metil)-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - N-(4-fluorofenil)-7-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - N-(4-fluorofenil)-7-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - N-(4-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 55 • 7-ciclohexil-N-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-(3-metoxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-(4-metoxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-(3-(3-metoxifenil)propil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 7-(3-(4-metoxifenil)propil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina,
 - 60 • 3-(2-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)fenol,
 - 4-(2-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)fenol,
 - 3-(3-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)propil)fenol,

- 4-(3-(3-(fenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)propil)fenol.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como un medicamento.

5 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma, seleccionada del grupo que consiste en diarrea, trastornos de lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, dolor, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de conocimiento, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y

10 sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes.

15 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, isómero o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un soporte, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.