



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1537114 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01) **A61P 5/40**
(2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.08.06**

(30) Prioridade(s): **2002.08.07 US 401693**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.08.09**
012/2006

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG

LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL

CH

(72) Inventor(es):

JEFFREY MC KENNA

US

(74) Mandatário:

LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

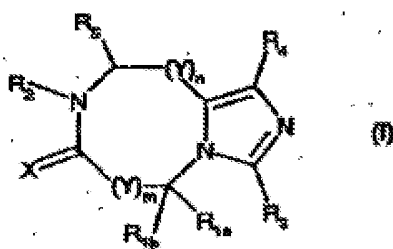
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS ORGÂNICOS COMO AGENTES PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS MEDIADAS POR ALDOSTERONA**

(57) Resumo:

RESUMO

**"COMPOSTOS ORGÂNICOS COMO AGENTES PARA O TRATAMENTO DE
DOENÇAS MEDIADAS POR ALDOSTERONA"**

Compostos de fórmula (I), fornecem agentes farmacêuticos que são inibidores de enzima P450, aldosterona sintase, e deste modo podem ser empregues para o tratamento de doenças mediadas por aldosterona. Consequentemente, os compostos de fórmula (I) podem ser empregues para prevenção, atraso da progressão, ou tratamento de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular, insuficiência renal crónica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarto miocárdio posterior, doenças coronárias do coração, aumento da formação de colagénio, fibrose, e hipertensão seguida de remodelação de e disfunção endotelial. São preferidos os compostos de fórmula (I) que são inibidores selectivos de aldosterona sintase livre de efeitos secundários indesejáveis devido à inibição geral de enzimas citocromo P450.

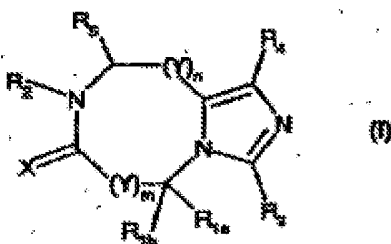


DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS ORGÂNICOS COMO AGENTES PARA O TRATAMENTO DE
DOENÇAS MEDIADAS POR ALDOSTERONA"

O presente invento fornece compostos de fórmula

(I)



em que

X é oxigénio ou H_2O ;

Y é -CRR'- em que

R e R' são independentemente hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo ou heteroaralquilo.

R_{1a} é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heterociclilo ou heteroaralquilo contando que R_{1a} não seja 9H-carbazol-2-ilo quando R₂ é metilo, m é zero ou um inteiro de 1, n é zero, X é H₂, e R_{1b}, R₃, R₄ e R₅ são hidrogénio;

R_{1b} é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo ou heteroarilo;

ou

R_{1a} e R_{1b} combinados são alquilenos os quais tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de 3 a 6 membros;

R_2 é $R_6-(CHR_7)_p$ em que

R_6 é opcionalmente substituído por alquilo, cicloalquilo, arilo ou heterocíclico;

R_7 é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, arilo, heteroarilo ou aralquilo;

p é zero ou um inteiro de 1 a 4;

R_3 e R_4 são independentemente hidrogénio, halogénio, opcionalmente substituído por alquilo, arilo ou heteroarilo;

ou

R_4-C pode ser substituído por azoto;

R_5 é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, arilo heteroarilo aralquilo ou heteroaralquilo;

m e n são independentemente zero ou um inteiro de 1 contando que a soma de m e n não seja 2; com a condição de que quando R_3 , R_4 , R_5 , R , R' , R_{1b} e R_{1a} sejam hidrogénio, X seja H_2 , $m=0$ e $n=1$, então R_2 não é $-CH_2-CH=CMe_2$ ou não é $-CH_2Ph$; ou quando $m=1$ e $n=0$, R_{1a} , R_{1b} , R , R' , e R_5 são hidrogénio, X é H_2 , R_2 é CH_3 , então R_3 não é hidrogénio quando R_4 é hidrogénio ou R_3 não é Me quando R_4 é $I-Pro$, ou R_3 não é $n-Pr$ quando R_4 é Et ou R_2 não é $I-Pr$ quando R_4 é Et ou R_3 não é $I-Pr$ quando R_4 é $n-Pr$, ou R_4 é $n-Pr$, ou R_3 não é $I-Pr$ quando R_4 é $I-Pr$, ou quando $m=0$ e $n=0$ ou $m=1$ e $n=0$, R_5 , R_4 , R_3 , R e R' são hidrogénio, R_2 é CH_3 , X é H_2 , R_{1a} é hidrogénio, R_{1b} não carbazolilo; ou quando $m=0$ e $n=0$, R_5 , R_4 , R_3 , R e R' são hidrogénio, R_2 é CH_3 , X é H_2 , R_{1a} é

hidrogénio, R_{1b} não é fluorenilo; ou quando $n=0$ e $m=1$, R_{1b} , R_{1a} , R , R' , R_3 e R_4 são hidrogénio, R_2 é CH_3 , X é H_2 , R_5 não é carbazolilo;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros ópticos.

Os compostos do presente invento são inibidores da enzima aldosterona sintase, e deste modo, podem ser empregues para o tratamento das doenças mediadas por aldosterona. Consequentemente, os compostos de fórmula I podem ser empregues para prevenção, atraso da progressão, ou tratamento de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular, insuficiência renal crónica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarto do miocárdio posterior, doença coronária do coração, aumento da formação de colagénio, fibrose e hipertensão seguida de remodelação e disfunção entotelial. São preferidos os compostos de fórmula I que são inibidores selectivos de aldosterona sintase isentos de efeitos secundários indesejáveis devido à inibição geral de enzimas citocrome P450.

São referidas em seguida as definições de vários termos utilizados para descrever os compostos do presente invento. Estas definições aplicam-se aos termos enquanto eles são utilizados através da especificação a não ser que eles estejam de outro modo limitados nas frases específicas

quer individualmente quer como parte de um grande grupo.

O termo "alquilo opcionalmente substituído" refere-se a grupos hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada substituídos ou não-substituídos tendo 1-20 átomos de carbono, de preferência 1-7 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilo não-substituídos incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo e octilo. Grupos alquilo substituídos são grupos alquilo substituídos por um ou mais dos seguintes grupos: halo, hidroxí, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxi, alquiloalquilo, alcanóilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamóilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamóilo, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, arilo, alquênilo, alquínilo, aralcoxi, guanidino, heterociclilo incluindo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, piperidilo e morfolinilo.

O termo "alquilo inferior" refere-se àqueles grupos alquilo opcionalmente substituídos como descrito anteriormente tendo 1-7, de preferência 1-4 átomos de carbono.

O termo "halogénio" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "alquênilo" refere-se a qualquer dos anteriores grupos alquilo tendo pelo menos dois átomos de carbono e contendo adicionalmente uma dupla ligação carbono a carbono no ponto de ligação. São preferidos grupos tendo 2-4 átomos.

O termo "alquinilo" refere-se a qualquer dos anteriores grupos alquilo tendo pelo menos dois átomos de carbono e contendo adicionalmente uma tripla ligação carbono a carbono no ponto de ligação. São preferidos grupos tendo 2-4 átomos de carbono.

O termo "alquileno" refere-se a uma ponte de cadeia linear de 2-5 átomos de carbono ligados por ligações simples, por exemplo, $-(CH_2)_x$, em que x é 2 a 5, a qual pode ser interrompida por um ou mais heteroátomos seleccionados a partir de O, S, S(O), S(O)₂ ou NR'', em que R'' pode ser hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo ou aralcoxycarbonilo, ou o alquileno pode ser substituído por um ou mais substituintes seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, oxo, halogénio, hidroxí, carboxi, alcoxi e alcoxicarbonilo.

O termo "cicloalquilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos de 3-12 átomos de carbono, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos opcionalmente substituídos, cada um dos quais pode ser substituído por um ou mais substituintes, seleccionados a partir de alquilo, halo,

oxo, hidroxí, alcoxi, alcanóilo, acilamino, carbamóilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamóilo e heterociclilo.

Exemplos de grupos hidrocarbonetos monocíclicos incluem, mas não estão por eles limitados, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo e ciclohexenilo.

Exemplos de grupos hidrocarbonetos bicíclicos incluem bomilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2,1,1]hexilo, biciclo[2,2,1]-heptilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptilo e biciclo[2,2,2]octilo.

Exemplos de grupos hidrocarbonetos tricíclicos exemplares incluem adamantilo.

O termo "alcoxi" refere-se a alquilo-O-.

O termo "alcanóilo" refere-se a alquil-C(O)-.

O termo "alcanóiloxi" refere-se a alquil-C(O)-O-.

O termo "alquilamino" e "dialquilamino" refere-se a alquil-NH- e (alquil)₂N-, respectivamente.

O termo "alcanoilamino" refere-se a alquil-C(O)-NH-.

O termo "alquiltio" refere-se a alquil-S-.

O termo "alquilaminotiocarbonilo" refere-se a alquil-NHC(S)-.

O termo "trialquilsililo" refere-se a (alquil)₂Si-.

O termo "alquiltiono" refere-se a alquil-S(O)-.

O termo "alquilsulfonilo" refere-se a alquil-S(O)₂-.

O termo "alcoxicarbonilo" refere-se a alquilo-O-C(O)-.

O termo "alcoxicarboniloxi" refere-se a alquil-O-C(O)O-.

O termo "carboxicarbonilo" refere-se a HO-C(O)C(O)-.

O termo "carbamoilo" refere-se a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil-(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aralquil-NHC(O)-, e alquil(aralquil)-NC(O)-.

O termo "sulfamoilo" refere-se a $\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2$, $\text{alquil-NHS}(\text{O})_2$ -, $(\text{alquil})_2\text{NS}(\text{O})_2$, $\text{aril-NHS}(\text{O})_2$, $\text{aril-NHS}(\text{O})_2$ -, $\text{alquil}(\text{aril})\text{-NS}(\text{O})_2$, $(\text{aril})_2\text{NS}(\text{O})_2$ -, $\text{heteroaril-NHS}(\text{O})_2$ -, $\text{aralquil-NHS}(\text{O})_2$ - e $\text{heteroaralquil-NHS}(\text{O})_2$ -.

O termo "sulfonamido" refere-se a $\text{alquil-S}(\text{O})_2\text{-NH-}$, $\text{aril-S}(\text{O})_2\text{-NH-}$, $\text{aralquil-S}(\text{O})_2\text{-NH-}$, $\text{heteroaril-S}(\text{O})_2\text{-NH-}$, $\text{heteroaralquil-S}(\text{O})_2\text{-NH-}$, $\text{alquil-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{alquil})$ -, $\text{aril-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{alquil})$ -, $\text{aralquil-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{alquil})$ -, $\text{heteroaril-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{alquil})$ - e $\text{heteroaralquil-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{alquil})$ -.

O termo "sulfonilo" refer-se a alquilsulfonilo , arilsulfonilo , $\text{heteroarilsulfonilo}$, aralquilsulfonilo e $\text{heteroaralquilsulfonilo}$.

O termo "amino opcionalmente substituído" refere-se a um grupo amino primário ou secundário o qual pode ser opcionalmente substituído por um substituinte, seleccionado a partir de sulfonilo, alcóxicarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralcoxycarbonilo e carbamoilo.

O termo "arilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos monocíclicos ou bicíclicos que têm 6-12 átomos de carbono na porção de anel, tal como fenilo, bifenilo, naftilo e tetrahidronaftilo sendo cada um dos quais opcionalmente substituído por 1-4 substituintes, seleccionados a partir de alquilo opcionalmente substituído, trifluorometilo, cicloalquilo, halo, hidroxí,

alcoxi, acilo, alcanoiloxi, ariloxi, amino opcionalmente substituído, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido e heterociclilo.

O termo "arilo monocíclico" refere-se a fenilo opcionalmente substituído como descrito sob arilo.

O termo "aralquilo" refere-se a um grupo arilo ligado directamente através de um grupo alquilo, tal como benzilo.

O termo "aralcanoilo" refere-se a aralquil-C(O)-.

O termo "aralquiltio" refere-se a aralquil-S-.

O termo "aralcoxi" refere-se a um grupo arilo ligado directamente através de um grupo alcoxi.

O termo "arilsulfonilo" refere-se a aril-S(O)₂-.

O termo "ariltio" refere-se a aril-S-.

O termo "aroilo" refere-se a aril-C(O)-.

O termo "aroiloxi" refere-se a aril-C(O)-O-.

O termo "aroilamino" refere-se a aril-C(O)-NH-.

O termo "ariloxicarbonilo" refere-se a aril-O-C(O).

O termo "heterociclilo" ou "heterociclo" refere-se a um grupo cíclico completamente saturado ou insaturado, aromático ou não aromático, por exemplo, o qual é um sistema de anel monocíclico de 4 a 7 membros, bicíclico de 7 a 12 membros ou tricíclico de 10 a 15 membros, o qual tem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo um átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de azoto, átomos de oxigénio, e átomos de enxofre, em que os heteroátomos de azoto e enxofre também podem ser opcionalmente oxidados. O grupo heterocíclico pode estar ligado a um heteroátomo ou um átomo de carbono.

Exemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos es incluem pirrolidinilo, pirrolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano e tetrahidro-1,1-dioxotienilo e 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo.

Exemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluem indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiraniilo, indoliziniilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiraniilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]-piridinilo] ou furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindolilo-2-ilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo) e ftalazinilo.

Exemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluem carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, benzindolilo, fenantrolilo, acridinilo, fenantridinilo, fenotiazinilo, xantenilo e carbolinilo.

O termo "heterocíclico" inclui grupos heterocíclicos substituídos. Grupos heterocíclicos substituídos referem-se a grupos heterocíclicos substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste nos seguintes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxil (ou hidroxil protegido);
- (c) halo;
- (d) oxo, isto é, O^0 ;
- (e) amino, alquilamino, dialquilamino opcionalmente

substituído;

(f) alcoxi;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxi;

(i) heterociclooxi;

(j) alcóxicarbonil, tal como alcóxicarbonilo inferior substituído;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoilo ou sulfanomido;

(o) arilo;

(p) alcanóiloxi;

(q) aroíloxi;

(r) ariltio;

(s) aríloxi);

(t) alquiltio;

(u) formilo;

(v) carbamoilo;

(w) aralquilo; e

(x) arilo substituído por alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxí, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino ou halo.

O termo "heterociclooxi" designa um grupo heterocíclico ligado através de uma ponte de oxigénio.

O termo "heteroarilo" refere-se a um heterociclo aromático, por exemplo, arilo monocíclico ou bicíclico tal

como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo e benzofurilo opcionalmente substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior ou halo.

O termo "heteroarilsulfonilo" refere-se a heteroaril-S(O)₂-.

O termo "heteroaróilo" refere-se a heteroaril-C(O)-.

O termo "heteroaróilamino" refere-se a heteroaril-C(O)NH-.

O termo "heteroaralquilo" refere-se a um grupo heteroarilo ligado através de um grupo alquilo.

O termo "heteroaralcanoilo" refere-se a heteroaralquilo-C(O)-.

O termo "heteroaralcanoilamino" refere-se a heteroaralquilo-C(O)NH-.

O termo "acilo" refere-se a alcanoilo, aroilo, heteroaróilo, aralcanoilo e heteraralcanoilo.

O termo "acilamino" refere-se a alcanoilamino, aroilamino, heteroaroilamino, aralcanoilamino e heteroaralcanoilamino.

Sais farmacêuticamente aceitáveis de qualquer composto do presente invento refere-se a sais formados com ácidos, nomeadamente sais de adição de ácido, tais como de sais minerais, ácidos carboxílicos orgânicos e orgânico sulfônicos, por exemplo, ácido clorídrico, ácido maleico e ácido metanossulfônico.

Sais semelhantes formados com bases, nomeadamente sais catiónicos, tais como sais alcalinos e sais de metal alcalino terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, assim como sais de amónio, tal como sais de amónio, trimetilamónio, dietilamónio, e tris(hidroximetil)metilamónio e sais com amino ácidos, são possíveis contando que um grupo ácido constitua parte da estrutura.

O presente invento produz compostos bicíclicos, mais especificamente, imidazole e triazole bicíclicos derivados de fórmula I, composições farmacêuticas contendo-os, métodos para preparação dos referidos compostos, e métodos de tratamento de doenças mediadas por aldosterona pela administração de uma quantidade terapêuticamente efectiva de um composto do presente invento ou de uma sua composição farmacêutica.

São preferidos compostos de fórmula I em que

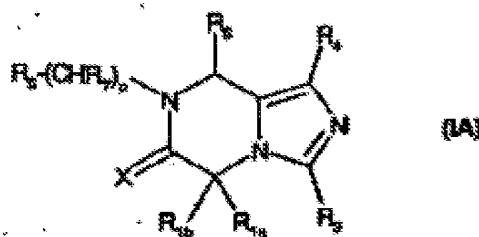
Y é -CRR'- na qual R e R' são hidrogénio;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros ópticos.

Adicionalmente preferidos são os compostos de fórmula I em que

m e n são zero;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros ópticos.

São mais preferidos os compostos de fórmuls IA



em que

X é oxigénio ou H₂;

R_{1a} é alquilo inferior, arilo ou heteroarilo contando que R_{1a} não seja 9H-carbazol-2-ilo quando R₆ é metilo, p é zero, X é H₂, e R_{1b}, R₃, R₄ e R₅ são hidrogénio;

R_{1b} é hidrogénio, alquilo inferior, aralquilo ou

heteroaralquilo;

R₆ é cicloalquilo, arilo ou heteroarilo;

R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior;

p é zero ou um inteiro de 1 ou 2;

R₃, R₄ e R₅ são hidrogénio;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros ópticos.

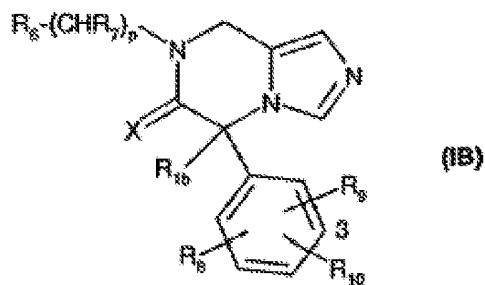
São preferidos os compostos de fórmula IA em que

R_{1a} é arilo monocíclico;

R_{1b} é hidrogénio, alquilo inferior ou aralquilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros ópticos.

Adicionalmente preferidos são os compostos de fórmula IA de fórmula IB



em que

X é oxigénio ou H₂;

R_{1b} é hidrogénio, alquilo inferior ou aralquilo;

R₆ é cicloalquilo, arilo ou heteroarilo;

R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior;

p é zero ou um inteiro de 1 ou 2;

R₈, R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogénio, hidroxí, halogénio, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo opcionalmente substituído, cicloalquilo, amino opcionalmente substituído, alcoxi, alquiltio, carboxi, sulfonilo, carbamoilo, arilo, ariloxi, ariltio ou heterociclilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros ópticos.

São preferidos compostos de fórmula IB em que

X é oxigénio ou H₂;

R_{1b} é hidrogénio, alquilo inferior ou aralquilo;

R₆ é cicloalquilo, arilo ou heteroarilo;

R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior;

p é um inteiro de 1;

R₈ é hidrogénio, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

R₁₀ é halogénio, ciano ou trifluorometilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros

ópticos.

São adicionalmente preferidos os compostos de fórmula IB em que

X é oxigénio;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros ópticos.

São também adicionalmente preferidos os compostos e fórmula IB em que

R₆ é C₃₋₆cicloalquilo, arilo monocíclico ou heteroarilo monocíclico;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros ópticos.

São também adicionalmente preferidos os compostos de fórmula IB em que

R₁₀ está localizado na posição 3.;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu diastereómero; ou uma mistura dos seus diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma mistura dos seus isómeros ópticos.

Execuções preferidas do invento são:

4-(7-Ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-Benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-Alil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(6-Oxo-7-propil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-Isopropil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-[2-(4-Fluoro-fenil)]etil]-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-{7-[2-(4-Fluoro-fenil)]etil]-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il}-benzonitrilo;

4-[7-(3-Morfolin-4-il-propil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

7-(4-Metoxi-benzil)-5-(4-tiofen-3-il-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

4-[7-(4-Metil-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[7-(4-Cloro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[6-Oxo-7-(4-trifluorometil-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[6-Oxo-7-(3-metil-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[6-Oxo-7-(4-fluoro-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[6-Oxo-7-(3-trifluorometil-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[6-Oxo-7-(3,4-dicloro-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-(7-Ciclopropil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
4-(7-Ciclohexil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
4-(7-Ciclopentil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
4-[7-(2-Metoxietil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[7-(3-Metoxipropil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-(6-Oxo-7-piridin-4-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
7-Benzil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-Metil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-Benzil-5-(4-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-6-ona;

5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclohexil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-Benzil-5-(3-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metil-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-trifluorometil-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-metil-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-cloro-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metil-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-furan-2-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-tiofen-3-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-furan-3-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-3-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-2-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclohexilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

Éster t-butilílico de ácido 4-[5-(3-Bromo-fenil)-6-oxo-5,6-
dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]piperidina-1-
carboxílico;

5-(3-Bromo-fenil)-7-piperidin-4-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

(R)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

(S)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

(R)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

(S)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

(R)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

(S)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

(R)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

(S)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

4-[(R)-6-Oxo-7-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

4-[(S)-6-Oxo-7-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

7-Benzil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-(4-Metil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-(4-Fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-
ona;

3-(7-Benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-
5-il]benzonitrilo;

3-[7-(4-Metil-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-[7-(4-Fluoro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-[7-(4-Cloro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-[7-(4-Metoxi-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-[7-(4-Fluoro-fenetil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-(7-Fenetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-(7-Ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

5-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-(4-Metoxi-benzil)-5-(4-tiofen-3-il-fenil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-Ciclopropilmetil-5-(4-tiofen-3-il-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-Benzil-5-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-Bifenil-4-il-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-Benzil-5-bifenil-3-il-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

4-(7-benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzoato de metilo;

4-(7-Benzil-5-metil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo;

5-(4-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

4-[7-(4-Fluoro-benzil)-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

4-{(R)-7-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il}-benzonitrilo;

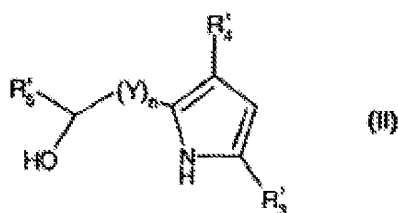
4-{(S)-7-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il}-benzonitrilo;

5-Benzil-5-(4-fluoro-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

4-(5,7-Dibenzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo;
 4-(5-Benzil-7-ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo;
 5-(4-Bromofenil)-7-(4-metoxi-benzil)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazina;
 4-(8-Benzil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo; e
 4-(8-Ciclopropilmetil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo;
 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

Os compostos do invento dependendo da natureza dos substituintes, podem possuir um ou mais centros assimétricos. Os resultantes diastereómeros, enanteómeros e isómeros geométricos resultantes, e suas misturas, estão incluídos no presente invento.

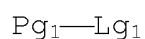
Compostos de fórmula I podem ser preparados começando por alcoóis de fórmula II



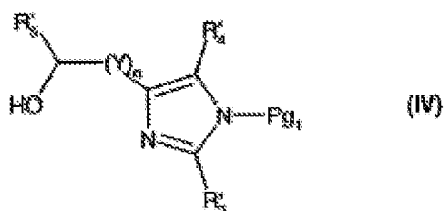
em que Y e n têm significados como aqui definidos anteriormente, ou R'3, R'4 e R'5 são grupos que se podem

converter em R_3 , R_4 e R_5 , respectivamente. Alcoóis de fórmula II podem ser preparados como aqui ilustrado nos Exemplos, ou suas modificações, ou utilizando métodos bem conhecidos na técnica.

Portanto, compostos de fórmula II podem primeiro ser tratados com compostos de fórmula III

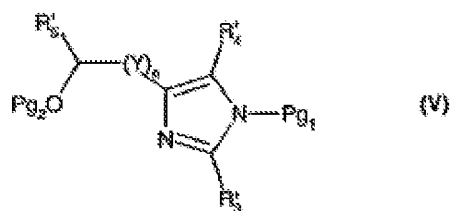


em que Lg_1 representa um grupo dissociável, tal como iodo, bromo ou cloro, de preferência cloro, e Pg_1 é um apropriado grupo protegido por N, tal como tritilo, benziloximetilo, metoximetilo ou (2-trimetilsililetoxi)metilo, de preferência tritilo, na presença de uma base, tal como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA) ou N-metilmorfolina (NMM) num solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano (THF) ou N,N-dimetilformamida (DMF) a uma temperatura ambiente (RT), para se produzir compostos de fórmula IV.

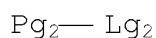


em que Pg_1 , Y , n , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como definido para a fórmula II.

Compostos de fórmula IV em que Pg_1 , Y , n , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definido anteriormente, podem ser convertidos em compostos de fórmula V



em que Pg_2 é um apropriado grupo protegido por O, tal como trialquilsililo ou um grupo acilo, de preferência um *t*-butildimetilsililo ou um grupo acetilo, e Pg_1 , Y , n , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definidos anteriormente, utilizando métodos aqui descritos nos Exemplos, ou suas modificações, ou utilizando condições bem conhecidas na técnica. Por exemplo, compostos de fórmula IV podem ser tratados à temperatura ambiente com um composto de fórmula VI

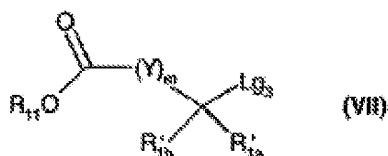


em que Lg_2 representa um grupo dissociável, tal como iodo, bromo, cloro ou trifluorometanossulfonato, e Pg_2 é um grupo protegido por O tal como trialquilsililo, por exemplo, *t*-butildimetilsililo, num solvente orgânico, tal como THF, DMF ou diclorometano (DCM) na presença de uma base tal como TEA, DIEA, NMM, imidazole ou *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), para produzir compostos de fórmula V, em que Pg_1 , Pg_2 , Y , n , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui

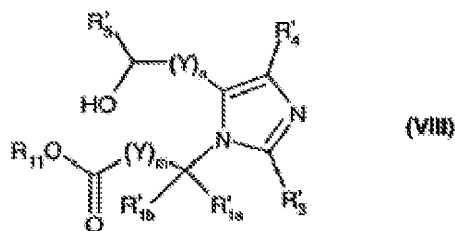
definido anteriormente.

Alternativamente, compostos de fórmula IV podem ser convertidos em compostos de fórmula V, em que Pg_2 é um grupo protegido por O, tal como um grupo acilo, por exemplo, acetilo, pelo tratamento com anidrido de acilo ou cloreto de acilo, por exemplo, anidrido acético ou cloreto de acetilo, na presença de uma base, tal como piridina.

Compostos de fórmula V, em que Pg_1 , Pg_2 , Y, n, R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definidos anteriormente, podem ser primeiro tratados a uma temperatura ambiente, de preferência à temperatura ambiente, com um agente de alquilação de fórmula VII



em que m é zero, Lg_3 representa um grupo dissolciável, tal como bromo, cloro, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato, de preferência bromo, R_{11} é um alquilo inferior, tal como metilo ou etilo, Y tem um significado como aqui definido anteriormente, R'_{1b} é hidrogénio, e R'_{1a} representa R_{1a} como aqui definido, ou R'_{1a} é um grupo convertível em R_{1a} , num solvente orgânico, tal como acetato de etilo(EtOAc) ou acetonitrilo. A subsequente remoção dos grupos de protecção Pg_1 e Pg_2 produz então compostos de fórmula VIII



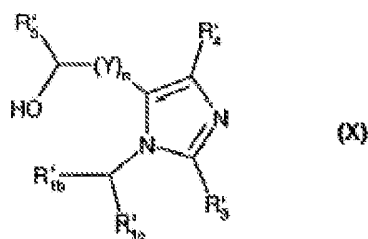
em que m é zero, R'_{1b} é hidrogénio, R_{11} , Y , n , R'_{1a} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definidos anteriormente. Os grupos de protecção podem ser removidos utilizando condições ilustradas aqui nos Exemplos, ou suas modificações, ou utilizando métodos bem conhecidos na técnica. Em particular, quando Pg_1 é um tritilo e Pg_2 é um grupo *t*-butildimetilsililo, ambos os grupos de protecção podem ser removidos simultâneamente pelo tratamento com um ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenossulfónico ou um ácido mineral, de preferência ácido clorídrico, na presença de um solvente orgânico próptico, tal como um álcool inferior, de preferência metanol ou etanol. Grupos de protecção (Pg_2), tal como um grupo acilo, em particular, grupo acetilo, podem ser removidos por subsequente tratamento com uma base aquosa, tal como sódio, lítio ou hidróxido de potássio num solvente orgânico, tal como THF ou um álcool inferior, de preferência THF. Agentes de alquilação de fórmula VII podem ser preparados utilizando métodos descritos aqui nos Exemplos, ou suas modificações, ou utilizando condições bem conhecidas na técnica.

Alternativamente, compostos de fórmula VIII em

que m é zero ou um inteiro de 1, R_{11} , Y , n , R'_{1a} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definido anteriormente, e R'_{1b} representa hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo ou heteroarilo, podem ser obtidos primeiro tratando compostos de fórmula V a uma temperatura ambiente, de preferência uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente, com um agente de alquilação de fórmula IX

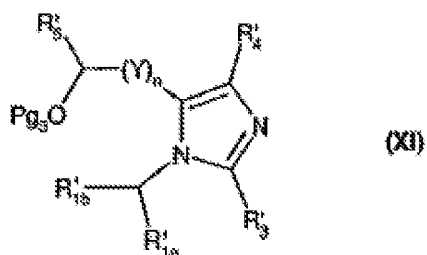


em que Lg_4 representa um grupo dissociável, tal como bromo, cloro, metanossulfonato, *p*-toluenossulfonato, trifluorometanossulfonato, de preferência bromo, e R'_{1a} e R'_{1b} representam R_{1a} e R_{1b} como aqui definido, ou R'_{1a} e R'_{1b} são grupos convertíveis em R_{1a} e R_{1b} , respectivamente, num solvente orgânico tal como EtOAc e acetonitrilo. A subsequente remoção dos grupos de protecção Pg_1 e Pg_2 utilizando condições aqui descritas anteriormente para a preparação dos compostos de fórmula VIII produz então compostos de fórmula X



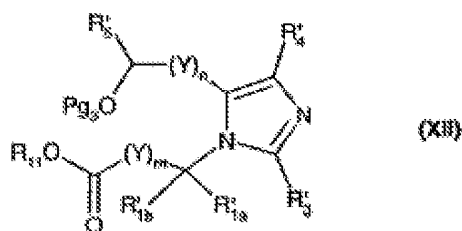
em que Y, n, R'_{1a}, R'_{1b}, R'₃, R'₄ e R'₅ têm significados como aqui definido anteriormente.

O grupo hidroxilo livre em compostos de fórmula X, em que Y, n, R'_{1a}, R'_{1b}, R'₃, R'₄ e R'₅ têm significados como aqui definido anteriormente, pode então ser protegido por um grupo de protecção O apropriado, tal como trialquilsililo, de preferência t-butildimetilsililo, utilizando condições como aqui descrito anteriormente para a preparação dos compostos de fórmula V, para se obterem compostos de fórmula XI

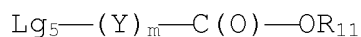


em que Pg₃ representa o grupo de protecção O anteriormente definido, e Y, n, R'_{1a}, R'_{1b}, R'₃, R'₄ e R'₅ têm significados como aqui definidos anteriormente.

Compostos de fórmula XI, em que Pg₃, Y, n, R'_{1a}, R'_{1b}, R'₃, R'₄ e R'₅ têm significados como aqui definido anteriormente, podem então ser convertidos em compostos de fórmula XII



em que R_{11} , Pg_3 , Y , m , n , R'_{1a} , R'_{1b} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definido anteriormente, primeiro por desprotonação dos compostos de fórmula XI na presença de uma base, tal como lítio, diisopropilamida (LDA), ou bis(trimetilsilil)amida de lítio, sódio ou potássio, de preferência bis(trimetilsilil)amida de lítio (LHMDS), num solvente orgânico, tal como THF a uma temperatura numa gama de desde -45°C até -100°C . O anião resultante pode ser então feito reagir com um agente de acilação ou um agente de alquilação de fórmula XIII

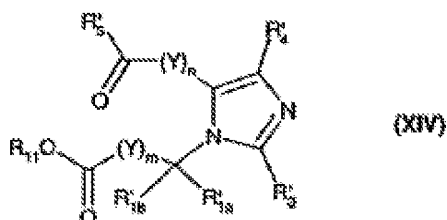


em que m é zero (um agente de acilação) ou um inteiro de 1 (um agente de alquilação), Lg_5 é um grupo dissociável, tal como cloro ou cianeto quando m é zero, ou Lg_5 é um grupo dissociável, tal como bromo ou cloro quando m é um inteiro de 1, e R_{11} tem um significado como aqui definido anteriormente, para produzir compostos de fórmula XII.

Compostos de fórmula VIII, em que R_{11} , Y , m , n , R'_{1a} , R'_{1b} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definidos anteriormente podem então ser obtidos a partir de

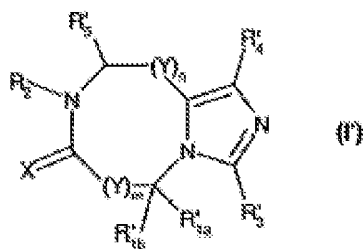
compostos de fórmula XII pela remoção do grupo de protecção, Pg_3 , utilizando condições aqui descritas anteriormente ou suas modificações.

Compostos de fórmula VIII, em que R_1 , Y , m , n , R'_{1a} , R'_{1b} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definidos anteriormente, podem ser oxidados para compostos de fórmula XIV

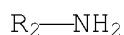


em que R_{11} , Y , m , n , R'_{1a} , R'_{1b} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definido anteriormente, utilizando um agente de oxidação, de preferência reagente Dess-Martin, num solvente orgânico, tal como DCM ou 1,2-diclorometano (DCE).

Finalmente, compostos de fórmula XIV, em que R_{11} , Y , m , n , R'_{1a} , R'_{1b} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definidos anteriormente podem ser ciclizados a uma temperatura ambiente numa gama desde a temperatura ambiente até ao ponto de ebulição do solvente para produzir compostos de fórmula I'



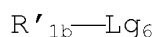
em que X representa oxigénio, e R_2 , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{1b} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definido anteriormente, sob condições de animação redutora, por exemplo, compostos de fórmula XIV podem ser tratados com aminas de fórmula XV



ou sais de adição de ácido, em que R_2 tem um significado como aqui definido anteriormente, na presença de um agente de redução, tal como borohidreto de sódio ou lítio, cianoborohidreto de sódio ou triacetoxiborohidreto de sódio, de preferência triacetoxiborohidreto de sódio num solvente orgânico, tal como THF, DCM ou DCE para produzir compostos de fórmula I', em que X, R_2 , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{1b} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definido anteriormente. A ciclização pode ser efectuada na presença de um catalisador, tal como ácido acético ou trifluoroacético.

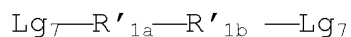
Compostos de fórmula I', em que X representa oxigénio; R'_{1b} é hidrogénio e R_2 , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{1b} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definido

anteriormente, podem ser convertidos em compostos de fórmula I', em que R'1b é opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, ou heteroaralquilo pelo tratamento com um agente de alquilação de fórmula XVI



em que R'1b é opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo ou heteroaralquilo, e Lg6 representa um grupo dissolciável, tal como bromo, cloro, metanossulfonato, p-toluenossulfonato ou trifluorometanossulfonato, de preferência bromo, na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, LDA ou LHMDs, num solvente orgânico, tal como THF ou DMF.

Similarmente, compostos de fórmula I', em que X representa oxigénio, R'1a e R'1b são hidrogénio, e R2, Y, m, n, R'3, R'4 e R'5 têm significados como aqui definido anteriormente, podem ser convertidos em compostos de fórmula I', em que R'1a e R'1b combinados são alquilenos, por tratamento com um agente de alquilação de fórmula XVII



em que R'1a e R'1b combinados são alquilenos, e Lg7 representa um grupo dissociável, tal como bromo ou cloro, de preferência bromo, na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio, num solvente orgânico, tal como dimetilsulfóxido ou

DMF.

Adicionalmente, compostos de fórmula I', em que X representa oxigénio, e R_2 , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{1b} , R'_3 , R'_4 e R'_5 têm significados como aqui definido anteriormente, podem ser reduzidos a compostos de fórmula I', em que X representa H_2 , por tratamento com um agente de redução, de preferência borano, num solvente inerte, tal como THF.

Os processos aqui descritos anteriormente podem ser conduzidos sob uma atmosfera inerte, de preferência sob atmosfera de azoto.

Nos compostos de partida e intermediários que são convertidos em compostos do invento pela maneira aqui descrita, apresentam grupos funcionais, tais como amino, tiol, carboxilo e grupos hidroxil, são opcionalmente protegidos por grupos de protecção convencionais que são comuns na química orgânica de preparação. Grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos são aqueles que podem ser convertidos sob condições suaves em grupos amino tiol livre, carboxilo e hidroxilo sem que a estrutura molecular seja destruída ou outras reacções secundárias indesejadas tenham lugar.

A finalidade da introdução de grupos de protecção é a de proteger os grupos funcionais de reacções indesejadas com componentes de reacção utilizados para efectuar uma desejada transformação química. A necessidade

e escolha dos grupos de protecção para uma particular reacção é conhecida dos técnicos e depende da natureza do grupo funcional a ser protegido (grupo hidroxilo, grupo amino), a estrutura e estabilidade da molécula da qual o substituinte é uma parte e as condições de reacção.

Os grupos de protecção bem conhecidos que encontram estas condições e a sua introdução e remoção são descritas, por exemplo, em McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); e Greene and Wuts, "Protectiva Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

As reacções mencionadas anteriormente são efectuadas de acordo com métodos normalizados, na presença ou ausência de diluente, de preferência, tal como são inertes aos reagentes e são seus solventes, de catalisadores, condensando os referidos agentes, respectivamente e/ou atmosferas inertes, a baixas temperaturas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, de preferência a ou próximo do ponto de ebulição dos solvente utilizados, e à pressão atmosférica ou super-atmosférica. Os solvente preferidos, catalisadores e condições de reacção são estabelecidos nos Exemplos ilustrativos em anexo.

O invento inclui adicionalmente qualquer variante dos presentes processos, nos quais um produto intermediário obténível em qualquer seu estágio é utilizado como material

de partida e as fases restantes são efectuadas, ou nas quais os materiais de partida são formados *in situ* sob condições de reacção, ou nas quais os componentes de reacção são utilizados na forma dos seus sais ou antípodas opticamente puros.

Compostos do invento e intermediários também podem ser convertidos uns nos outros de acordo com os métodos geralmente conhecidos *per se*.

O invento também diz respeito a quaisquer novos materiais, intermediários e processos para a sua preparação.

Dependendo da escolha dos materiais de partida e métodos, os novos compostos podem estar na forma de um dos seus possíveis isómeros ou misturas, por exemplo, como isómeros (cis ou trans) geométricos substancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos ou suas misturas. Os isómeros mencionados anteriormente ou suas misturas estão dentro do campo de acção deste invento.

Quaisquer misturas de isómeros resultantes podem ser separadas com base nas diferenças fisicoquímicas dos constituintes, em isómeros geométricos ou ópticos puros, diastereómeros, racematos, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fraccional.

Quaisquer racematos resultantes dos produtos

finais ou intermediários podem ser resolvidos nos antípodas ópticos por métodos conhecidos, por exemplo, pela separação de seus sais diastereoméricos, obtidos com um ácido opticamente activo ou base, e libertando o composto ácido ou básico opticamente activo. Em particular, as porções imidazolilo e triazolilo podem ser empregues para resolver os compostos do presente invento nos seus antípodas ópticos, por exemplo, por cristalização fraccional de um sal formado com um ácido opticamente activo, por exemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoilo tartárico, ácido diacetilo tartárico, ácido di-0,0'-p-toluoilo tartárico, ácido mandélico, ácido málico ou ácido camfor-10-sulfónico. Produtos racémicos também podem ser resolvidos por cromatografia quiral, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) utilizando um absorvente quiral.

Finalmente, compostos do invento ou são obtidos na forma livre, como um seu sal, ou como seus derivados prodrogas.

Compostos do invento tendo grupos básicos, em particular, a porção imidazolilo ou triazolilo, podem ser convertidos em sais de adição de ácido, especialmente sais farmaceuticamente aceitáveis. Estes são formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos, tais como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou hidrohálico, ou com ácidos orgânicos carboxílicos, tais como ácidos (C₁-C₄)-alcanocarboxílicos os quais, por exemplo, são não substituídos ou substituídos por halogénio, por exemplo, ácido acético, tal como ácidos

dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido oxálico, succínico, maleico ou fumárico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácido aspártico ou glutâmico, ou com ácidos orgânicos sulfônicos, tais como (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, por exemplo, ácido metanosulfônico; ou ácidos arilsulfônicos os quais são insubstituídos ou substituídos (por exemplo por halogênio). São preferidos os sais formados com ácido clorídrico, ácido metanossulfônico e ácido maleico.

Compostos do presente invento que contêm grupos acídicos podem ser convertidos em sais com bases farmacêuticamente aceitáveis. Tais sais incluem sais de metal alcalino, como sais de sódio, lítio e potássio; sais de metal alcalino terroso, como sais de cálcio e magnésio; sais de amônio com bases orgânicas, por exemplo, sais trimetilamina, sais dietilamina, sais tri(hidroximetil)metilamina, sais diciclohexilamina e sais N-metil-D-glucamina; sais com ácidos amino como arginina e lisina. Sais podem ser formados utilizando métodos convencionais, vantajosamente na presença de um solvente etéreo ou alcoólico tal como um álcool inferior. A partir das soluções do último, os sais podem ser precipitados com éteres, por exemplo, éter dietílico. Sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres pelo tratamento com ácidos. Estes ou outros sais também podem ser utilizados para purificação dos compostos obtidos.

Derivados prodroga de qualquer composto do

invento são derivados dos referidos compostos que seguindo livre administração o composto principal *in vivo* por meio de alguns processos químicos ou fisiológicos, por exemplo, uma prodroga ao ser trazida para pH fisiológico ou através de acção de enzima é convertida no composto principal. Derivados prodroga exemplares são, por exemplo, ésteres de ácidos carboxílicos livres e derivados S-acilo e O-acilo de tiols, alcoóis ou fenóis, em que acilo tem um significado como aqui definido. Derivados éster farmacêuticamente aceitáveis preferidos convertíveis por solvólise sob condições fisiológicas no ácido carboxílico principal, por exemplo, ésteres alquilo inferior, ésteres cicloalquilo, ésteres alquenilo inferior, ésteres benzilo, ésteres alquilo inferior mono ou di-substituído, tal como o ω -(amino, mono- ou di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonil inferior)-ésteres alquilo inferior, o α -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior ou di-alquilaminocarbonilo inferior)-ésteres alquilo inferior, tais como o éster pivaloiloximetílico e semelhantes convencionalmente utilizados na técnica.

Tendo em vista o próximo relacionamento entre os compostos livres, os derivados prodroga e os compostos na forma dos seus sais, sempre que um composto é referido neste contexto, um derivado prodroga e um sal correspondente também é pretendido, contando que tal seja possível ou apropriado sob as circunstâncias.

Os compostos, incluindo os seus sais, também

podem ser obtidos na forma dos seus hidratos, ou incluem outros solventes utilizados para a sua cristalização.

Composições farmacêuticas de acordo com o invento são aqueles adequados para administração enteral, tal como oral ou rectal, transdérmica e parenteral a mamíferos, incluindo o homem, para inibir a aldosterona sintase, e para o tratamento de condições associadas com a actividade aldosterona sintase. Tais condições incluem hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crónica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarto miocárdio posterior, doenças coronárias do coração, aumento da formação de colagénio, fibrose, e hipertensão seguida de remodelação e disfunção endotelial. As referidas composições farmacêuticas compreendem uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto farmacêuticamente activo do presente invento, singular ou em combinação com um ou mais veículos farmacêuticos.

Deste modo um aspecto adicional do presente invento diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto do invento em combinação com uma quantidade terapeuticamente efectiva do agente anti-obesidade, agente anti-hipertensor, agente inotrópico ou agente hipolipidémico.

Uma composição farmacêutica como descrita anteriormente para utilização como um medicamento.

Utilização de uma composição farmacêutica ou combinação como descrita anteriormente para a preparação de um medicamento para tratamento de condições associadas a actividade de síntese.

Uma composição farmacêutica como descrita anteriormente para o tratamento de condições associadas com actividade aldosterona sintase, de preferência hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose doenças coronárias do coração, infarcto de miocárdio posterior, restenose, aumento da formação de colagénio, fibrose, hipertensão seguida de remodelação e disfunção endotelial, insuficiência renal, nefropatia, síndrome X e obesidade.

Compostos farmacologicamente activos do invento são úteis na preparação de composições farmacêuticas que compreendem uma sua quantidade terapeuticamente efectiva em conjunção ou mistura com excipientes ou veículos adequados quer para aplicação parenteral ou enteral. São preferidos os comprimidos e cápsulas de gelatina que compreendem o ingrediente activo em conjunto com:

- a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;
- b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, o seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; também para comprimidos.
- c) ligantes, por exemplo, sílicato de alumínio magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacante, metilcelulose,

carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado.

d) desintegrantes, por exemplo, amidos, agar, ácido algínico ou o seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou

e) absorventes, colorantes, sabores e adoçantes.

Composições injectáveis são de preferência soluções ou suspensões aquosas isotónicas, e supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões gordas. As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conterem adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizadores, humectantes ou emulsionantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Adicionalmente, eles também podem conter outras substâncias terapêuticamente válidas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e conterem 0,1-75%, de preferência 1-50%, do ingrediente activo.

Formulações adequadas para aplicação transdérmica inclui uma quantidade terapêuticamente efectiva de um composto do invento com veículo. Veículos vantajosos incluem solventes farmacêuticamente aceitáveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, dispositivos transdérmicos estão na forma de uma compressa que compreende um elemento posterior, um reservatório contendo o composto

opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controlo da taxa de distribuição do composto pela pele do hospedeiro numa proporção controlada e pré-determinada durante um período de tempo prolongado, e meios para segurar o dispositivo na pele.

Formulações farmacêuticas contêm uma quantidade efectiva de um composto do invento como definido anteriormente, quer sozinho ou numa combinação com outro agente terapêutico, por exemplo, cada um numa dose terapêutica efectiva como referido na técnica. Tais agentes terapêuticos incluem agentes anti-obesidade, tais como orlistat, agentes anti-hipertensores, agentes inotrópicos e agentes hipolipidémicos, por exemplo, diuréticos de anel tal como ácido etacrínico, furosemida e torsemida; inibidores de enzima de conversão de angiotensina (ACE), tal como benazepril, captopril, enalapril, fisinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril e trandolapril; inibidores de bomba de Na-K-ATPase na membrana, tal como digoxina; inibidores de neutralendopeptidase (NEP); inibidores ACE/NEP, tal como omapatrilate, sampatrilat e fasidotril; antagonistas angiotensina II, tal como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan e valsartan, em particular valsartan; bloqueadores de receptores α -adrenérgico, tal como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propanolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos, tal como digoxina, dobutamina e milrinona; bloqueadores do canal de cálcio, tal como

amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina e verapamil; e inibidores de redutase co-enzima A 3-hidroxi-3-metil-glutaril (HMG-CoA) , tal como lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, e rivastatina. Um composto do presente invento pode ser administrado quer simultaneamente, antes ou depois de outro ingrediente activo, quer separadamente pela mesma ou diferente via de administração ou em conjunto na mesma formulação farmacêutica.

Uma dose única para um mamífero de 50-70Kg pode conter entre cerca de 1 a 1000 mg, vantajosamente entre 5-500 mg do ingrediente activo: A dosagem terapeuticamente efectiva de um composto de fórmula I depende da espécie de animal de sangue quente (mamífero), do peso corporal, idade e condições do indivíduo, na forma de administração e do composto envolvido.

Os compostos do presente invento são inibidores de síntese aldosterona, e deste modo podem ser empregues para tratamento de condições associadas com actividade aldosterona sintase, como aqui descrito, por exemplo, hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal em particular, insuficiência renal crónica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarcto miocárdio posterior, doenças coronárias do coração, aumento da

formação de colagénio, fibrose e hipertensão seguida de remodelação e disfunção endotelial.

Deste modo, numa execução adicional, o presente invento diz respeito a :

- Um composto do invento para utilização como um medicamento.
- Utilização de um composto do invento para a preparação de uma composição farmacêutica, para a prevenção e/ou tratamento de condições associadas com a actividade aldosterona sintase.

De acordo com o anterior o presente invento produz num ainda adicional aspecto:

- Uma combinação terapêutica, por exemplo, um kit, ou partes de kit para utilização em qualquer método como aqui definido, compreendendo um composto de fórmula I, numa forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, a ser utilizada concomitantemente ou em sequência com pelo menos uma composição farmacêutica que compreende um agente anti-obesidade, agente anti-hipertensor, agente notrópico, ou agente hipolipidémico. O kit pode compreender instruções para a sua administração.

- Um kit em partes compreende:

(i) uma composição farmacêutica do invento, (ii) uma composição farmacêutica que compreense um composto seleccionado a partir de um agente anti-obesidade, agente

anti-hipertensor, agente inotrópico ou agente hipolipidémico, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, na forma de duas unidades separadas dos componentes (i) até (ii).

Um método como utilizado no presente invento pode compreender co-administração, por exemplo concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade terapêuticamente efectiva de um composto de fórmula I em forma livre ou em forma de sal farmacêuticamente aceitável, e uma segunda substância de droga, sendo a referida substância segunda droga um agente anti-obesidade, agente anti-hipertensor, agente inotrópico ou agente hipolipidémico, por exemplo, como indicado anteriormente.

De preferência o composto do invento é administrado a um mamífero que dele necessite.

De preferência o composto do invento é utilizado para o tratamento de uma doença que responde a uma inibição de aldosterona sintase.

De preferência as condições associadas à actividade de aldosterona sintase são seleccionadas a partir de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crónica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarto do miocárdio posterior, doenças coronárias do coração, aumento da

formação do colagénio, fibrose e hipertensão seguida de remodelação e disfunção entotelial.

- Uma utilização de acordo com o invento que compreende a administração do referido composto em combinação com uma quantidade terapeuticamente efectiva de agente anti-obesidade, agente anti-hipertensor, agente inotrópico ou agente hipolipidémico.

- Uma utilização de acordo com o invento que compreende administração do referido composto na forma de uma composição farmacêutica como aqui descrito.

Como utilizado através da descrição e nas reivindicações, o termo "tratamento" abrange todas as diferentes formas ou modos de tratamento como conhecido dos técnicos e em particular inclui tratamento preventivo, curativo, retardador do progresso e paliativo.

As propriedades citadas anteriormente são demonstráveis em testes *in vivo* e *in vitro* utilizando vantajosamente mamíferos, por exemplo, ratinhos, ratos, cães, macacos ou órgãos isolados, tecidos e suas preparações. Os referidos compostos podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, de preferência soluções aquosas, e *in vivo* ou entericamente, parenteralmente, vantajosamente intravenosamente, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode estar numa gama de concentrações entre cerca de 10^{-3} molar

e 10^{-9} molar. Uma quantidade terapeuticamente efectiva *in vivo* pode estar numa gama dependendo da via de administração, entre 0,1 e 500 mg/Kg, de preferência entre 1 e 100 mg/Kg.

A actividade de um composto de acordo com o invento pode ser avaliada pelos seguintes métodos ou por métodos bem conhecidos na técnica.

A actividade inibidora da aldosterona sintase *in vitro* pode ser determinada como se segue:

Ratos Sprague-Dawley machos adultos pesando 125-150 g são obtidos de Harlan Farmes. Todos os animais são enjaulados aos pares e mantidos sob condições normalizadas de luz e temperatura. Os animais são colocados a dieta empobrecida de sódio (0,01-0,02%) de Harland Teklad, Madison WI (cat# TD90228) e mantidos a beber água normalmente *ad libitum*. Os animais são mantidos nesta dieta durante duas a quatro semanas antes de se recolherem as células glomerulose supra renais. Os ratos são mortos por inalação de CO₂, e as supra renais são imediatamente removidas e colocadas no mesmo tampão arrefecido com gelo utilizado durante a homegeneização e ensaio da preparação da enzima. As supra renais são descapsuladas para se obter o tecido glomerulose. O tecido é homogeneizado num frasco homogeneizador contendo tampão de ensaio Tris (8,5 mM MgCl₂, 2,7 mM CaCl₂, 3,13 mM KCl, 7,59 mM NaCl, 0,1% TEA e 50 mM Tris HCl, ajustado para pH 7,4). O homogenato é

diluído de maneira que 37,5 mg de tecido glomerulose esteja em cada ml de tampão. O homogenato é centrifugado a 4°C a 900 x g durante 10 minutos. Para começar o ensaio, e 200 µl aliquotas (450-550 µg de proteína) da preparação citoplásmica supra renal é adicionada a cada tubo de vidro contendo $2,5 \times 10^{-4}$ M NADPH, 4×10^{-5} M corticosterona. A concentração corticosterona final consiste em 4×10^{-6} M corticosterona (C-2505, Sigma Chemical Co, St Louis, MO) e 1×10^{-8} M[1,2,6,7-³H] corticosterona (70 Ci/mM; Net 399; NEN™ Life Science Product, Inc., Boston, MA) e várias concentrações do inibidor de aldosterona sintase putativa como indicado. O volume final da mistura de incubação é de 0,5 mL mistura é incubada durante 1 hora a 25°C num incubador de agitação Dubnoff a 1 atm de 95% O₂/5% CO₂. A reacção é parada pela adição de 7 mL de EtOAc, e os esteróides extraídos depois de sujeitos a vortex. A fase aquosa é extraída outra vez com 3 mL de EtOAc. Os extractos combinados são secos em azoto, reconstituídos em EtOAc repartidos pontualmente sobre placas de TLC de sílica gel (LK6F; cat.# 4866-820; Whatman, Inc. Clifton, NJ). Os cromatogramas são desenvolvidos num sistema solvente de tolueno:acetona:água (120:80:0,8 v/v) durante 60 minutos. As placas são exploradas para detecção de radioactividade com Bioscan System 200 Imaging Scanner (Bioscan, Ish. DC). Os dois produtos de aldosterona sintase, 18-OH-corticosterona e aldosterona são raspados e contados num contador de cintilação líquida (Beckman LS6000TA, Beckman Instr., Palo Alto, CA).

Os IC₅₀ são determinados a partir de um traçador

logit-log (traçador pseudo-Hill) de acordo com a equação (ver Pratt and Taylor, Eds, "*Principles of Drug Action*", Churchill Livingstone Inc, NY (1990)):

$$\text{Log } P/(100-P) = n \log[I] + n \log IC_{50}$$

em que P é a competição em percentagem da ligação específica na presença de uma dada concentração do inibidor (I). O declive (Coeficiente de Hill) e intercepção com x (IC_5) são determinados pela regressão linear dos dados da experiência. O $K_m(\text{app})$ é calculado por um programa de computador de acordo com a equação Hanes (ver Cornish-Bowden, Ed., "*Principles of Enzyme Kinetics*", Butterworth & Co., Boston, MA (1976)):

$$s/v = K_m/V + s/V$$

em que K_m = constante Michaelis, V = velocidade máxima, s = concentração de substrato, v = velocidade.

A actividade inibidora aromatase *in vitro* pode ser determinada como se segue:

Fracção de microsomal da placenta humana é preparada a partir de placenta de termo humana entregue fresca como descrito anteriormente com modificações menores (ver Steele et al., *Steroids*, Vol. 50, pp. 147-161 (1987)). O tecido está livre de membranas e vasos grandes e enxaguado repetidamente com 0,15M KCl (4°C). É então picado

em 0,25 M de sucrose e homogeneizado. O homogenato é centrifugado a 20.000 x g durante 30 minutos. O supernatante é então centrifugado a 148.000 x g durante 60 minutos. A pelete microsomal obtida de novo a 148.000 x g durante 60 minutos. A pelete resultante é re-suspensa em tampão fosfato, dividida em aliquotas, e armazenada a -40°C.

Ensaio de aromatase de placenta humana é executado numa mistura de incubação que consiste em: tampão fosfato 12,5 mM (12,5 mM KH_2PO_4 , 1 mM EDTA, 1,6 mM ditioneitol e 1,0g/L de albumina; pH 7,5), NADPH ($2,4 \times 10^{-4}$ M), 1β - ^3H androstenodiona (1×10^{-7} M) e a concentração apropriada do inibidor desejado. O ensaio é iniciado pipetando a quantidade apropriada 50-500 μg da preparação de microsoma de placenta humana na mistura de incubação. A mistura é incubada a 37°C durante 20 minutos e parada pela adição de 6 volumes de clorofórmio. As amostras são imediatamente sujeitas a vortex e centrifugadas. A camada aquosa é cuidadosamente removida de maneira a evitar contaminação de clorofórmio. A fracção aquosa é tratada com um volume igual de uma suspensão aquosa de carvão a 5% para remover qualquer substrato não extraído pelo clorofórmio. Depois da centrifugação uma aliquota da fase aquosa é contada num contador de cintilação líquida. A actividade enzimática para cada concentração do inibidor é calculada como uma percentagem do controlo de veículo, o qual é arbitrariamente estabelecido a 100%. Portanto, a inibição relativa de enzima é expressa como uma percentagem: 100%

menos actividade de enzima em % com o presente inibidor.

A actividade inibidora de aldosterona sintase para a redução de danos cardíacos *in vivo* pode ser avaliada como se segue:

O protocolo é quase idêntico ao previamente descrito (ver Rocha et al., *Endocrinology*, vol. 141, pp. 3871-3878 (2000)) com modificações menores. Os ratos são enjaulados em jaulas individuais e é-lhes dado 0,9% NaCl como fluido para beber *ad libitum* durante a experiência. Três dias mais tarde os ratos são colocados num dos três protocolos de dosagem.

Grupo 1 (controlo) recebe L-NAME durante 14 dias, e no dia 11 de tratamento L-NAME, uma mini-bomba osmótica contendo unicamente solução salina é implantada em cada animal subcutâneamente (s.c.).

Grupo 2 (/L-NAME/Ang II) recebeu L-NAME durante 14 dias, e no dia 11 de tratamento L-NAME, uma mini-bomba osmótica contendo Ang II é implantada em cada animal s.c..

Grupo 3 (L-NAME/Ang II/composto em teste) é tratado semelhantemente ao Grupo 2 mas recebe composto em teste (4 mg/Kg/dia) oralmente uma vez ao dia. O composto em teste é dissolvido em água destilada e é dado por meio de sonda; enquanto que os Grupos 1 e 2 recebem o veículo. A experiência é concluída no dia 14 do tratamento L-NAME. O L-NAME (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) é administrado na água de beber 0,9% NaCl numa concentração de 60 mg/100 mL que resulta numa tomada diária de aproximadamente 60

mg/Kg. Ang II é administrada por meio de mini-bombas osmóticas Alzet (Modelo 2001; Alza Corp, Palo Alto, AC). A mini-bomba é implantada s.c. na nuca. Ang II (humano, 99% pureza peptídica) é comprada em Sigma Chemical Co., St. Louis, MO e é administrada numa dose de 225 µg/Kg/dia em salina. A concentração de Ang II utilizada para encher as bombas é calculada baseada em:

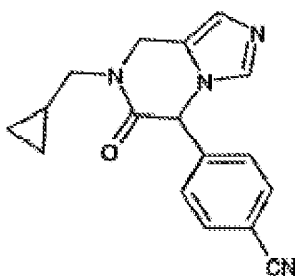
- (a) O caudal médio da bomba fornecido pelo fabricante;
- (b) o peso corporal dos animais no dia antes do implante das bombas; e
- c) a dose planeada.

Os ratos são sacrificados no dia 14. Os seus corações são removidos e fatiados através de ventrículo/atrium de uma maneira "bread-loaf", rendendo três amostras a partir das seguintes regiões cardíacas vulgares : superior, intermédia e inferior. As amostras são fixas em formalina tamponada a 10%. Secções de parafina são cortadas e coloridas com hematoxilina/eosina. Um investigador sozinho que não tem contacto com os grupos experimentais analisa lâminas. Uma lâmina de cada uma das três regiões vulgares de amostra cardíaca é analisada por cada rato. Sítios cardíacos (ventrículos direito e esquerdo e septum) são avaliados separadamente. Toda a secção é avaliada histologicamente pela presença de danos do miocárdio (sem consideração pela gravidade) como evidenciado pela presença de necrose miócita, células inflamatórias, hemorragia e ruptura de tecido geral. A avaliação dos dados histológicos é feita comparando os

Grupos 2 e 3, isto é, ANG II com ou sem composto em teste.

Para ilustrar o invento, os compostos dos Exemplos 1, 3 e 32 inibem a actividade aldosterona sintase com valor IC_{50} de cerca de 12 nM, 4 nM e 9 nM, respectivamente.

Os seguintes exemplos pretendem ilustrar o invento e não devem ser tidos como tendo limitações. Se não for mencionado de outra maneira, todas as evaporações serão executadas sob pressão reduzida, de preferência entre cerca de 10 e 100 mmHg (=20-133 mbar). A estrutura do produto final, materiais de partida e intermédios é confirmada por métodos de análise normalizados, por exemplo, MS, IV, RMN. As abreviaturas utilizadas são as convencionadas na técnica. A concentração para as determinações $[\alpha]_D$ é expressa em mg/mL.

Exemplo 1**4-(7-Ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo****A. 1-Tritil-4-hidroximetil-1H-imidazole**

A uma solução agitada de 4(5)-hidroximetil-imidazole (15,7g, 117 mmol) em DMF (200 mL) é adicionado TEA (40,0 mL, 287 mmol) seguida de cloreto de tritilo (34,3 g, 123 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 8 horas antes de ser deitada em água. O sólido recolhido é lavado sucessivamente com água e éter dietílico e é seco sob pressão reduzida. O sólido é então recristalizado a partir de 1,4-dioxano para render 1-tritil-4-hidroximetil-1H-imidazole: pf. 228-230°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,37 (9H, m), 7,09 (6H, m), 6,78 (1H, s), 4,90 (1H, br s), 4,34 (2H, s); e/z (ES) 341 (M+1,5%), 243 (100%).

B. 4-Acetoximetil-1-tritil-1H-imidazole

A uma suspensão do composto em título A 1-

tritol-4-hidroximetil-1H-imidazole (34,5g, 101 mmol) em piridina (200 mL) é adicionado anidrido acético (28,6 mL, 303 mmol) em gota a gota e a reação é agitada até se tornar transparente. A mistura de reação é deixada em EtOAc e depois lavada com HCl aquoso a 0,5N, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro e depois são filtradas através de uma almofada de sílica rendendo um sólido depois da remoção do solvente *in vacuo*. O sólido é triturado com éter dietílico para dar 4-acetoximetil-1-tritolimidazole: p.f. 133-134°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,42 (10H, m), 7,09 (6H, m), 6,99 (1H, s), 4,89 (2H, s), 1,99 (3H, s); e/z (ES) 383 (M+1,5%), 243 (100%).

C. Hidrobrometo de 4-(5-Acetoximetil-imidazol-1-ilmetil)-benzonitrilo

O composto em título B 4-acetoximetil-1-tritolimidazole (35,4g, 92,7 mmol) e brometo de 4-cianobenzilo (18,3 g, 93,3 mmol) são combinados em EtOAc e aquecidos ao refluxo durante 16 horas, o sólido principal é filtrado, e lavado completamente com EtOAc. O filtrado combinado é evaporado até 30 mL e aquecido ao refluxo durante 1 hora e o precipitado é de novo filtrado e lavado com EtOAc. Isto é repetido pelo aquecimento de EtOAc (10 mL) durante 1 hora e filtração. Os sólidos combinados são dissolvidos em metanol e aquecidos ao refluxo durante 1 hora antes da evaporação do solvente *in vacuo*. O resíduo é

triturado com éter dietílico para render hidrobrometo de 4-(5-acetoximetil-imidazol-1-ilmetil)-benzonitrilo: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,38 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J=8,4$), 7,90 (1H, s), 7,48 (2H, d, $J=8,4$), 6,99 (1H, s), 5,67 (2H, s), 5,10 (s, 2H), 1,75 (3H, s).

D. 4-(5-Hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-benzonitrilo

Ao composto em título C, hidrobrometo de 4-(5-acetoximetil-imidazol-1-ilmetil)-benzonitrilo (28,9g, 86,0 mmol) em THF: água (3:1, 400 mL) a 0°C é adicionado hidróxido de lítio (10,8 g, 258 mmol) e a reacção é aquecida durante 3 horas e subsequentemente agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. O volume da reacção é reduzido *in vacuo* e o resíduo é dividido entre EtOAc e bicarbonato de sódio aquoso saturado. Depois da lavagem com salmoura as fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo* para render um sólido que é triturado com éter dietílico para dar 4-(5-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-benzonitrilo: p.f. 162-164°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,83 (2H, d, $J=8,3$), 7,73 (1H, s), 7,30 (2H, d, $J=8,3$), 6,87 (1H, s), 5,35 (2H, s), 5,15 (2H, t, $J=5,3$), 4,30 (2H, d, $J=5,3$); e/z (ES) 214. (M+1, 100%).

E. 4-(5-*t*-Butil-dimetilsilaniloximetil-imidazol-1-ilmetil)benzonitrilo

A uma solução do composto em título D, 4-(5-

hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-benzonitrilo (13,6 g, 63,8 mmol) em DMF (30 mL) é adicionado imidazole (6,8 g, 100 mmol) seguido de TBDMSiCl (10,0 g, 63,3 mmol). A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, depois é dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A solução orgânica é seca sobre sulfato de sódio anidro e a remoção do solvente *in vacuo* rende um sólido que é sujeito a cromatografia flash (gel de sílica) eluindo com EtOAc para dar 4-(5-*t*-butil-dimetilsilaniloximetil-imidazol-1-ilmetil)benzonitrilo: p.f. 77-79°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,89 (2H, d, $J=8,2$), 7,83 (1H, s), 7,31 (2H, d, $J=8,2$), 6,98 (1H, s), 5,42 (2H, s), 4,59 (2H, s), 0,82 (9H, s), 0,00 (6H, s).

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,6, 143,7, 139,5, 132,9, 130,8, 128,4, 127,8, 119,0, 110,6, 54,9, 47,5, 26,0, 18,1, -5,2; m/z (ES) 328 ($M+1$, 100%).

F. [5-(*t*-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-(4-ciano-fenil)acetato de metilo

A uma solução do composto em título E, 4-(5-*t*-butil-dimetilsilaniloximetil-imidazol-1-ilmetil)-benzonitrilo (10,4 g, 31,8 mmol) em THF (100 mL) a -78°C é adicionado gota a gota 1,0M LHMDs (67,0 mL, 6,0 mmol) e é agitada durante 10 minutos. Cianofornato de metilo (2,55 mL, 31,8 mmol) é adicionado e a solução é agitada durante 10 minutos antes de temperar a reacção com ácido acético. Ao aquecer a mistura de reacção é dividida entre cloreto de amónio e EtOAc, depois disso as fases orgânicas combinadas

são secas sobre sulfato de sódio anidro e a remoção do solvente *in vacuo* rende um óleo viscoso. A mistura de reacção em bruto é sujeita a cromatografia flash (gel de sílica) eluindo com EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:0,1) para dar o material desejado que é re-cristalizado a partir de éter dietílico:hexano:para dar [5-(*t*-butil-dimetilsilanil-oximetil)-imidazol-1-il]-(4-ciano-fenil)-acetato de metilo como um sólido: p.f. 83-84°C;

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,66 (2H, d, J=8,3), 7,60 (1H, s), 7,35 (2H, d, J=8,3), 6,92 (1H, s), 4,63 (1H, d, J=13,4), 4,56 (1H, d, J=13,4), 3,81 (3H, s), 0,81 (9H, s), 0,00 (3H, s), 0,01 (3H, s).

¹³C RMN (CDCl₃) δ 168,0, 164,4, 139,4, 137,6, 132,6, 130,2, 128,0, 127,5, 117,6, 112,9, 60,3, 54,9, 53,0, 25,4, 17,8, -5,7, -5,8; e/z (ES) 386 (M+1, 100%);

calculado para C₂₀H₂₇N₃O₃Si, C 62,31 H 7,06 N 10,90

Encontrado, C 62,36 H 6,92 N 11,06

G. 1-(4-ciano-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acetato de metilo

O composto em título F, [5-(*t*-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-(4-ciano-fenil)-acetato de metilo (9,65 g, 25,06 mmol) e ácido *p*-toluenossulfónico (6,0 g, 31,50 mmol) são agitados em MeOH (100 ml) à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reacção é evaporada num óleo e dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio. As fases orgânicas combinadas são secas sobre éter dietílico para dar 1-(4-ciano-fenil)-(5-

hidroximetil-imidazol-1-il)acetato de metilo:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,92 (2H, d, $J=8,3$), 7,62 (2H, d, $J=8,3$), 7,61 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,48 (1H, s), 5,26 (1H, t, $J=5,3$), 4,47 (2H, d, $J=5,3$), 3,75 (3H, s);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 168,9, 164,4, 140,6, 137,9, 133,3, 132,1, 129,6, 127,0, 118,6, 112,1, 60,3, 53,5, 53,0; e/z (ES) 272 (M+1, 100%).

H. 1-(4-ciano-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acetato de metilo

A uma solução do composto em título G, 1-(4-ciano-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acetato de metilo (5,60g, 20,7 mmol) em DCM (100 mL) é adicionado periodinato Des-Martin (solução 15% p, 65 mÇ, 30 mmol) e a reacção é agitada durante 3 horas. A mistura de reacção é dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio-tiosulfato de sódio. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e são secas (sulfato de sódio anidro) e evaporadas para um sólido. A re-cristalização a partir de EtOAc:hexano dá 1-(4-ciano-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acetato de metilo: p.f. 148-150°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 9,75 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,78 (2H, d, $J=8,3$), 7,73 (1H, s), 7,51 (2H, d, $J=8,3$), 6,95 (1H, s), 3,84 (3H, s).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 180,0, 168,4, 165,0, 144,5, 143,3, 138,5, 133,6, 131,1, 129,6, 118,1, 114,3, 62,2, 53,9; e/z (ES) 270 (M+1, 100%) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, C 62,45 H 4,12 N 15,61

Encontrado C 62,13 H 4,20 N 15,33

I. 4-(7-Ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-midazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo

A uma solução do composto em título 1-(4-ciano-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acetato de metilo (0,135 g, 0,50 mmol) em DCE (4 mL) é adicionado ciclopropilmetilamina (0,060 mL, 0,70 mmol) seguido de triacetoxiborohidreto (0,300 g, 1,41 mmol). A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A reacção é dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio aquoso saturado e a solução orgânica é lavada com salmoura antes de secar (sulfato de sódio anidro). O sólido obtido depois da remoção do solvente *in vacuo* é re-cristalizado a partir de acetona:éter dietílico para render 4-(7-ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzo-nitrilo: p.f. 146-147°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,64 (2H, d, $J=8,3$), 7,40 (1H, s), 7,07 (2H, d, $J=8,3$), 6,74 (1H, s), 6,07 (1H, s), 4,57 (1H, d, $J=16,1$), 4,43 (1H, d, $J=16,1$), 3,14 (1H, dd, $J=13,8, 10,0$), 3,03 (1H, dd, $J=13,8, 7,2$), 0,75 (1H, m), 0,19 (2H, m), 0,00 (2H, m).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 164,2, 142,7, 135,2, 133,2, 127,7, 123,4, 122,9, 118,7, 111,7, 60,1, 51,0, 42,1, 9,2, 3,6, 3,3; e/z (ES) 293 ($M+1$, 100%);

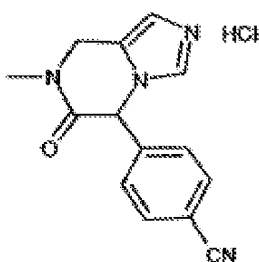
calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,15 \text{ H}_2\text{O}$, C 69,21 H 5,57 N 18,99

Encontrado

C 69,10 H 5,50 N 19,27

Exemplo 2

Hidrocloreto de 4-(7-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1, isto é, 4-(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo, obtido analogamente ao Exemplo 1, é dissolvido em acetona, depois é tratado com Et₂O-HCl(g) para produzir o sal hidrocloreto: p.f. 222-224°C;

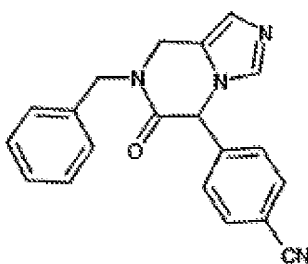
¹H RMN (DMSO-d₆) 9,07 (1H, s), 7,92 (2H, d, J=8,2), 7,48 (1H, s), 7,49 (2H, d, 8,2), 6,46 (1H, s), 4,83 (2H, s), 3,03 (3H, s).

¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 162,5, 140,5, 134,3, 133,4, 128,7, 125,1, 118,6, 115,7, 112,4, 60,9, 43,1, 34,9; e/z (ES) 253 (M+1, 100%) calculado para C₁₄H₁₂N₄O HCl 0,4 H₂O, C 56,82 H 4,70 N 18,93

Encontrado C 58,88 H 4,54 N 18,89

Exemplo 3

4-(7-Benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1: p.f. 163-165°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,89 (2H, d, $J=8,3$), 7,63 (1H, s), 7,29 (5H, m), 7,18 (2H, m), 6,93 (1H, s), 4,73 (1H, d, $J=14,9$), 4,63 (1H, d, $J=16,1$), 4,56 (1H, d, $J=14,9$), 4,53 (1H, d, $J=16,1$).

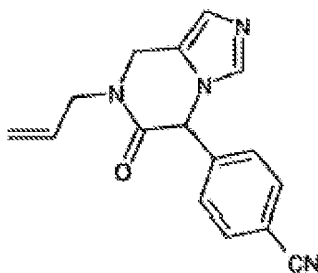
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,5, 142,6, 136,5, 135,3, 133,3, 129,0, 128,0, 127,9, 127,7, 123,5, 122,6, 118,7, 111,7, 60,2, 50,0, 41,9; e/z (ES) 329 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, C 73,15 H 4,91 N 17,06

Encontrado C 72,83 H 4,71 N 17,07

Exemplo 4

4-(7-Alil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1: p.f. 107-109°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,88 (2H, d, $J=8,3$), 7,62 (1H, s), 7,30 (2H, d, $J=8,3$), 6,97 (1H, s), 6,34 (1H, s), 5,73 (1H, m), 5,15 (1H, dd, $J=10,3$, 1,4), 5,09 (1H, dd, $J=17,1$, 1,4), 4,62 (1H, d, $J=16,1$), 4,58 (1H, d, $J=16,1$), 4,12 (1H, dd, $J=15,4$, 6,4), 3,99 (1H, dd, $J=15,4$, 5,8);

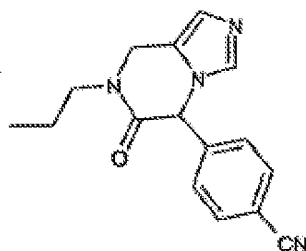
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,1, 142,6, 135,3, 133,3, 132,3, 127,7, 123,4, 122,7, 118,1, 111,7, 60,1, 49,1, 41,7; e/z (ES) 279 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$, C 69,05 H 5,07 N 20,13

Encontrado C 68,84 H 5,05 N 20,07

Exemplo 5

4-(6-Oxo-7-propil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1: p.f. 97-98°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,87 (2H, d, $J=8,3$), 7,63 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J=8,3$), 6,96 (1H, s), 6,29 (1H, s), 4,69 (1H, d, $J=16,1$), 4,59 (1H, d, $J=16,1$), 3,36 (2H, m), 1,48 (2H, m), 0,75 (3H, t, $J=7,4$),;

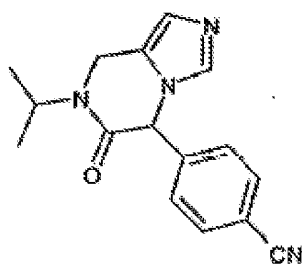
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,2, 142,7, 135,3, 133,3, 132,3, 127,6, 123,3, 122,9, 118,7, 111,6, 60,1, 48,5, 41,9, 20,0, 11,2; e/z (ES) 281 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, C 68,55 H 5,75 N 19,99

Encontrado C 68,30 H 5,72 N 19,95

Exemplo 6

4-(7-Isopropil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1: p.f. 122-124°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,87 (2H, d, $J=8,3$), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J=8,3$), 6,97 (1H, s), 6,28 (1H, s), 4,69 (1H, d, $J=16,1$), 4,65 (1H, m), 4,36 (1H, d, $J=16,1$), 1,12 (3H, d, $J=6,8$), 1,07 (3H, d, $J=6,8$);

PE1537114

- 69 -

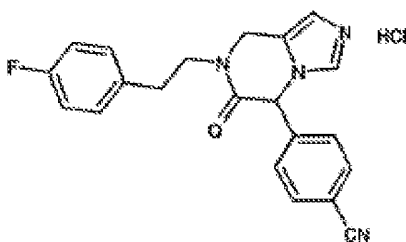
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,8, 142,5, 135,2, 133,3, 127,6, 123,4, 123,2, 118,7, 111,6, 60,3, 45,3, 35,7, 19,1, 19,0; e/z (ES) 281 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, C 68,55 H 5,75 N 19,99

Encontrado C 68,17 H 5,73 N 19,89

Exemplo 7

Hidrocloreto de 4-(7-[2-(4-Fluoro-fenil)etil]-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 2: p.f. 160-162°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,12 (1H, s), 7,88 (2H, d, J=8,2), 7,74 (1H, s), 7,33 (2H, d, J=8,2), 7,16 (2H, m), 6,98 (2H, m), 6,47 (1H, s), 4,82 (1H, d, J=16,5), 4,61 (1H, d, J=16,5), 3,87 (1H, m), 3,55 (1H, m), 2,82 (2H, m);

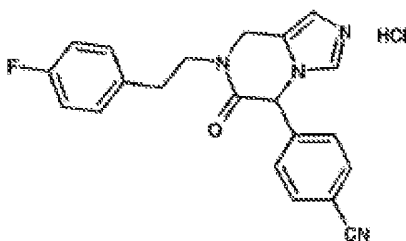
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,5, 161,2 (d, J=242,2), 139,9, 134,5 (d, J=3,0), 134,4, 133,3, 130,8 (d, J=8,3), 128,2, 125,2, 118,6, 115,8, 115,3 (d, J=21,1), 123,3, 61,1, 48,3, 41,4, 31,7; e/z (ES) 361 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OF} \cdot \text{HCl} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$, C 63,27 H 4,35 N 14,05

Encontrado C 63,04 H 4,46 N 14,02

Exemplo 8

Dihidrocloreto de 4-(7-(3-Morfolin-4-il-propil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 2: p.f. 246-248°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,13 (1H, s), 7,93 (2H, d, $J=8,3$), 7,78 (1H, s), 7,55 (2H, d, $J=8,3$), 6,53 (1H, s), 4,91 (2H, s), 3,85 (4H, m), 3,57 (2H, m), 3,33 (2H, m), 3,00 (4H, m), 2,06 (2H, m);

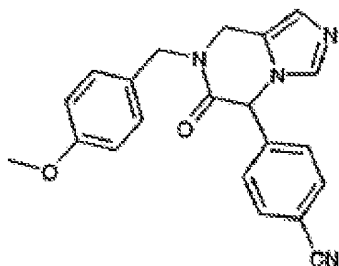
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,1, 140,2, 134,3, 133,5, 129,0, 125,2, 118,4, 115,7, 112,4, 63,4, 61,0, 53,4, 51,2, 51,1, 44,4, 41,3, 21,0; e/z (ES) 366 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$, 2HCl 0,2 H_2O , C 54,35 H 5,34 N 15,85

Encontrado C 54,25 H 5,68 N 15,84

Exemplo 9

4-[7-(4-Metoxi-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1: p.f. 155-157°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,88 (2H, d, $J=8,3$), 7,62 (1H, s), 7,29 (2H, d, $J=8,3$), 7,14 (2H, d, $J=8,6$), 6,92 (1H, s), 6,87 (2H, d, $J=8,6$), 6,39 (1H, s), 4,55 (4H, m), 3,72 (3H, s);

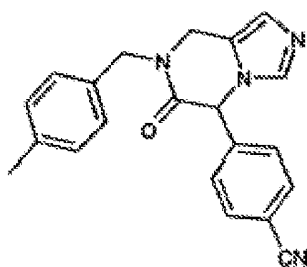
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,3, 159,1, 142,6, 135,3, 133,3, 129,6, 128,4, 128,0, 127,7, 123,5, 122,6, 118,7, 114,4, 111,7, 65,3, 60,1, 55,4, 49,3, 41,5; e/z (ES) 359 (M+1, 100%).

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$, C 70,38 H 5,06 N 15,63

Encontrado C 69,98 H 5,15 N 15,50

Exemplo 10

4-[7-(4-Metil-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



PE1537114

- 72 -

O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1: p.f. 168-170°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,88 (2H, d, $J=8,3$), 7,62 (1H, s), 7,29 (2H, d, $J=8,3$), 7,11 (2H, d, $J=8,2$), 7,07 (2H, d, $J=8,2$), 6,92 (1H, s), 6,40 (1H, s), 4,67 (1H, d, $J=14,7$), 4,59 (1H, d, $J=16,2$), 4,51 (1H, d, $J=14,7$), 4,49 (1H, d, $J=16,2$), 2,26 (3H, s);

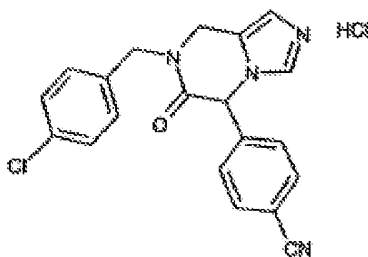
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,4, 142,6, 137,2, 135,3, 133,5, 133,3, 129,6, 128,1, 127,7, 123,5, 122,6, 118,7, 111,7, 60,1, 49,6, 41,7, 21,0; e/z (ES) 343 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$, C 73,67 H 5,30 N 16,36

Encontrado C 73,54 H 5,22 N 16,46

Exemplo 11

Hidrocloreto de 4-[7-(4-Cloro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 2: p.f. 245-246°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) 9,13 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,3$), 7,70 (1H, s), 7,52 (2H, d, $J=8,3$), 7,41 (2H, d, $J=8,4$), 7,29 (2H, d, $J=8,4$), 6,59 (1H, s), 4,77 (1H, d, $J=15,1$), 4,74

(1H, d, J=16,8), 4,72 (1H, d, J=16,8), 4,59 (1H, d, J=15,1);

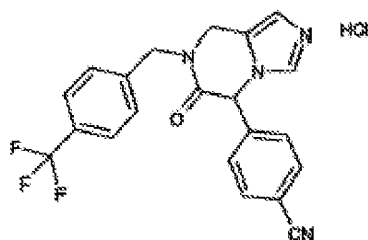
^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 162,6, 139,6, 134,7, 134,0, 133,0, 132,2, 129,7, 128,5, 128,3, 124,6, 118,2, 115,4, 112,0, 60,7, 48,9, 40,8; e/z (ES) 363 (M+1, 100%).

calculado para C₂₀H₁₅N₄OCl HCl, C 60,16 H 4,04 N 14,03

Encontrado C 60,17 H 3,89 N 14,08

Exemplo 12

Hidrocloreto de 4-[6-Oxo-7-(4-trifluorometil-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 2: p.f. 234-236°C;

^1H RMN (DMSO-d₆) δ 9,16 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,3), 7,72 (2H, d, J=8,0), 7,71 (1H, s), 7,55 (2H, d, J=8,3), 7,48 (2H, d, J=8,0), 6,63 (1H, s), 4,90 (1H, d, J=15,5), 4,79 (2H, s), 4,70 (1H, d, J=15,5);

^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 163,2, 141,1, 140,1, 134,2, 133,4, 128,8, 128,6 (q, J=31,7), 125,8 (t, J=3,8), 125,1, 118,6, 115,8, 112,5, 61,2, 49,7, 41,5; e/z (ES) 397 (M+1, 100%).

calculado para C₂₁H₁₅N₄OF₃, HCl, C 58,27 H 3,73 N 12,94

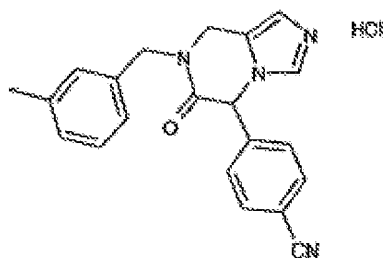
PE1537114

- 74 -

Encontrado C 58,06 H 3,70 N 12,93

Exemplo 13

Hidrocloreto de 4-[6-Oxo-7-(3-metil-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 2: p.f. 275-277°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,14 (1H, s), 7,95 (2H, d, $J=8,3$), 7,70 (1H, s), 7,51 (2H, d, $J=8,3$), 7,23 (1H, d, $J=7,6$), 7,21 (1H, d, $J=7,6$), 7,10 (1H, d, $J=7,6$), 7,02 (1H, d, $J=7,6$), 6,97 (1H, s), 6,60 (1H, s), 4,69 (4H, m), 2,23 (3H, s);

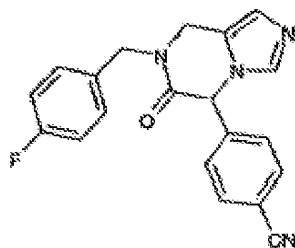
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,4, 139,7, 137,8, 135,5, 134,0, 133,0, 128,5, 128,2, 128,1, 124,8, 124,6, 118,1, 115,4, 112,0, 60,7, 49,3, 40,6; 20,8 e/z (ES) 343 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ HCl, C 66,57 H 5,05 N 14,67

Encontrado C 66,38 H 5,02 N 14,84

Exemplo 14

4-[6-Oxo-7-(4-fluoro-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1: p.f. 132-135°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,88 (2H, d, $J=8,2$), 7,61 (1H, s), 7,27 (4H, m), 7,19 (2H, m), 6,93 (1H, s), 6,39 (1H, s), 4,64 (4H, m);

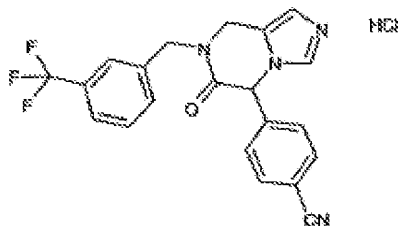
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,1, 161,5 (d, $J=243,0$), 142,1, 134,9, 132,9, 132,4 (d, $J=3,0$), 129,8 (d, $J=8,3$), 127,3, 123,0, 122,1, 118,3, 115,4 (d, $J=21,1$), 111,3, 59,7, 48,8, 41,4; e/z (ES) 347 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$ 0,1 H_2O , C 69,00 H 4,40 N 16,09

Encontrado C 68,72 H 4,35 N 16,10

Exemplo 15

Hidrocloreto de 4-[6-Oxo-7-(3-trifluorometil-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 2: p.f. 250-252°C;

^1H RMN (MeOH- d_4) δ 9,01 (1H, s), 7,83 (2H, d, $J=8,1$), 7,65 (1H, s), 7,61 (1H, d, $J=6,3$), 7,54 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,49 (2H, d, $J=8,1$), 6,54 (1H, s), 4,93 (1H, d, $J=15,0$), 4,86 (1H, d, $J=16,5$), 4,78 (1H, d, $J=15,0$), 4,72 (1H, d, $J=16,5$);

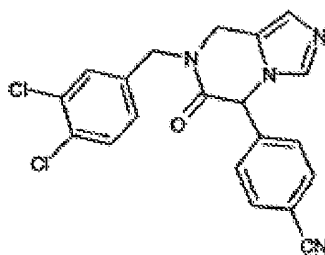
^{13}C RMN (MeOH- d_4) δ 164,6, 140,2, 138,3, 135,6, 134,4, 133,0, 132,2 (q, $J=31,9$), 130,9, 129,2, 127,0, 126,0 (d, $J=4,0$), 125,8 (d, $J=4,0$), 125,4 (q, $J=272,3$), 118,8, 116,9, 114,8, 63,1, 51,3, 42,3; e/z (ES) 397 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ HCl, C 58,27 H 3,73 N 12,94

Encontrado C 57,91 H 3,86 N 12,74

Exemplo 16

4-[6-Oxo-7-(3,4-dicloro-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 1: p.f. 175-176°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,89 (2H, d, $J=8,0$), 7,60 (2H, m), 7,34 (3H, m), 7,19 (2H, d, $J=8,2$), 6,94 (1H, s), 6,40 (1H, s),

4,64 (4H, m);

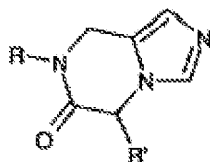
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,3, 142,0, 137,5, 134,9, 132,9, 131,1, 130,7, 130,1, 129,5, 127,9, 127,3, 123,1, 122,0, 118,3, 114,5, 111,4, 59,7, 48,6, 41,9; e/z (ES) 397 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OCl}_2$, C 60,47 H 3,35 N 14,10

Encontrado C 60,18 H 3,64 N 14,07

Exemplo 17

Os seguintes compostos são preparados analogamente ao Exemplo 1.

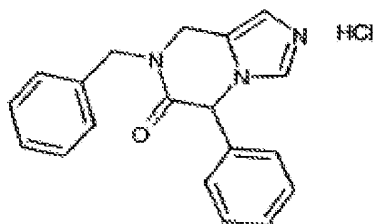


Exemplo	R	R'	e/z (M+1)	p.f.
17-1	Ciclopropilo	4-CN-fenilo	279	
17-2	Ciclohexilo	4-CN-fenilo	321	
17-3	Ciclopentilo	4-CN-fenilo	307	
17-4	2-metoxietilo	4-CN-fenilo	297	
17-5	3-metoxipropilo	4-CN-fenilo	311	

		fenilo		
17-6	4-piridilmetilo	4-CN-fenilo	330	
17-7	4-F-benzilo	4-CF ₃ -fenilo	390	257-258
17-8	Ciclopropilmetilo	3-CF ₃ -fenilo	336	240-242
17-9	4-F-benzilo	4-MeO-fenilo	352	205-206
17-10	4-F-benzilo	2-MeO-fenilo	351	134-135
17-11	4-F-benzilo	2-Cl-fenilo	356	160
17-12	4-F-benzilo	1-naftilo	371	
17-13	4-F-benzilo	2-naftilo	371	
17-14	4-F-benzilo	2-tienilo	327	95-97
17-15	4-F-benzilo	3-tienilo	327	

Exemplo 18

Hidrocloreto de 7-Benzil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

**A. 4-(*t*-Butildimetilsilanoximetil)-1-tritil-1H-imidazole**

A uma suspensão do composto em título A no Exemplo 1, 1-tritil-4-hidroximetil-imidazole (21,8g, 101 mmol) em DMF (200 mL) é adicionado imidazole (13,1 g, 192,4 mmol), DMAP (0,20 g) seguido de TBDMSiCl (10,6 g, 70,3 mmol). A mistura de reacção é agitada durante 18 horas à temperatura ambiente antes de ser dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio aquoso saturado. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio anidro e depois são filtradas através de uma almofada de sílica para render 4-(*t*-butildimetilsilanoxi-metil)-1-tritil-1H-imidazole como um sólido depois da remoção do solvente *in vacuo*: p.f. 90-91°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,29 (10H, m), 7,13 (6H, m), 6,70 (1H, s), 4,66 (2H, s), 0,82 (9H, s), 0,00 (6H, s); e/z (ES) 455 (M+1, 100%);

B. [5-hidroximetil)-imidazol-1-il]-fenil-acetato de metilo

Sob uma atmosfera de azoto é misturado o composto em título B, 4-(*t*-butildimetilsilanoximetil)-1-tritil-1H-imidazole (5,0g, 11,0 mmol) e sulfato de sódio (2,0g, 14,0 mmol) em acetonitrilo (20 mL) e é agitado à temperatura ambiente. A esta mistura é adicionada uma solução de α -bromo-fenilacetato de metilo (2,53g, 11,0 mmol) em acetonitrilo (10 mL) e a reacção é agitada durante 18 horas. A mistura é filtrada no vácuo, tratada com solução saturada HCl em MeOH (20 mL) e a mistura é agitada durante 3 horas. A solução é concentrada *in vacuo* e o resíduo retirado em água e lavado com EtOAc. A solução aquosa é basificada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e é extraída em EtOAc. Os extractos combinados são lavados com salmoura e secos (sulfato de sódio anidro). O solvente é removido para render [5-hidroximetil)-imidazol-1-il]-fenilacetato de metilo como um semi-sólido:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,48-7,27 (6H, m), 6,83 (1H, s), 6,26 (1H, s), 4,59 (2H, s), 3,79 (3H, s); e/z (ES) 247 (M+1, 100%);

C. (5-Formil-imidazol-1-il)-fenil-acetato de metilo

O composto em título B [5-hidroximetil)-imidazol-1-il]-fenil-acetato de metilo (3,14 g, 12,8 mmol) em DCM (30 mL) é adicionado a uma solução de periodinato (solução 15% p, 35 mL, 30 mmol) e a reacção é agitada durante 18 horas. A mistura de reacção é dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio-tiossulfato de sódio. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas

(sulfato de sódio anidro) e evaporadas num óleo que é cromatografado (gel de sílica) eluindo com hexano:EtOAc (1:1) para render (5-formil-imidazol-1-il)-fenil-acetato de metilo como um sólido: pf. 106-109°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 9,78 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,37-7,52 (6H, m), 6,71 (1H, s), 3,82 (3H's, s); e/z (ES) 245 (M+1, 100%);

D. Hidrocloreto de 7-Benzil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

A uma solução do composto em título C, 1-fenil-(5-formil-imidazol-1-il)-acetato de metilo (0,45 g, 1,80 mmol) em 1,2-dicloroetano (15 mL) é adicionado benzilamina (0,21 g, 2,0 mmol) seguido de triacetoxiborohidreto de sódio (0,850 g, 4,00 mmol). A mistura de reacção é agitada a 40°C durante 16 horas. A reacção é dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio aquoso saturado e a solução orgânica é lavada com salmoura antes de secar (sulfato de sódio anidro). O produto obtido depois da remoção do solvente *in vacuo* é dissolvido em acetona, tratado com $\text{Et}_2\text{O-HCl(g)}$ para render hidrocloreto de 7-benzil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona: p.f. 249-251°C;

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9,16 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,46 (3H, m), 7,30 (7H, m), 6,45 (1H, s), 4,78 (1H, d, $J=15,0$), 4,76 (1H, d, $J=15,0$), 4,65 (2H, d, $J=15,0$);

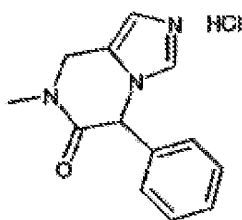
^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 163,7, 136,2, 134,3, 129,6, 129,5, 129,0, 128,1, 128,0, 127,2, 125,1, 115,7, 61,6, 49,9, 41,1; e/z (ES) 304 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O HCl}$, C 67,15 H 5,34 N 12,37

Encontrado C 66,88 H 5,29 N 12,12.

Exemplo 19

Hidrocloreto de 7-Metil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18: p.f. 252-254°C;

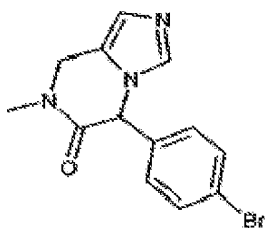
^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,16 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,42 (3H, m), 7,27 (2H, m), 6,34 (1H, s), 4,83 (2H, s), 3,04 (3H, s);
 ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,2, 135,7, 134,1, 129,6, 129,5, 127,3, 125,1, 115,4, 61,3, 43,1, 34,8; e/z (ES) 228 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$, C 59,21 H 5,35 N 15,93

Encontrado C 58,85 H 5,02 N 15,76

Exemplo 20

5-(4-Bromo-fenil)-7-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 143-144°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,50 (3H, m), 7,07 (2H, d, $J=8,4$), 6,93 (1H, s), 6,13 (1H, s), 4,66 (2H, s), 2,98 (3H, s);

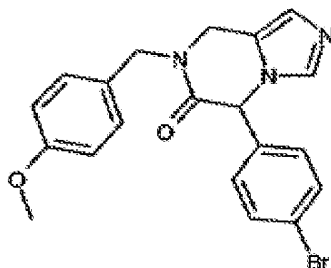
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,6, 137,3, 135,1, 132,2, 129,0, 123,1, 122,0, 59,7, 43,9, 34,7; e/z (ES) 306/308 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OBr}$, C 51,00 H 3,95 N 13,73

Encontrado C 50,65 H 3,97 N 13,57

Exemplo 21

5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 123-124°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,61 (1H, s), 7,59 (2H, d, $J=8,4$), 7,14

(2H, d, J=8,6), 7,06 (2H, d, J=8,4), 6,89 (1H, s), 6,88 (2H, 2H, d, J=8,6), 6,24 (1H, s), 4,65 (1H, d, J=14,5), 4,58 (1H, d, J=16,1), 4,48 (1H, d, J=14,5), 4,45 (1H, d, J=61,1), 3,72 (3H, s);

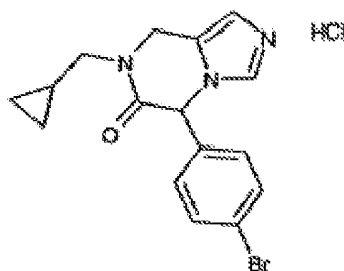
^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 164,4, 158,6, 136,4, 134,8, 131,8, 129,2, 128,4, 128,0, 122,9, 121,7, 113,9, 59,4, 54,9, 48,8, 41,06 e/z (ES) 411/413 (M+1, 100%).

calculado para C₂₀H₁₈N₃O₂Br, C 58,20 H 4,40 N 10,19

Encontrado C 58,08 H 4,43 N 10,09.

Exemplo 22

Hidrocloreto de 5-(4-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 223-225°C;

^1H RMN (DMSO-d₆) δ 9,18 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=8,4), 7,27 (2H, d, J=8,4), 6,39 (1H, s), 4,95 (1H, d, J=16,6), 4,81 (1H, d, J=16,6), 3,45 (1H, dd, J=13,8, 7,0), 1,05 (1H, m), 0,47 (2H, m), 0,27 (2H, m);

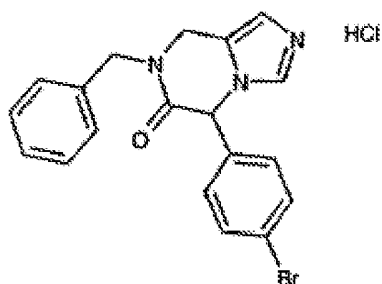
^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 162,5, 134,2, 133,8, 132,0, 129,2, 125,0, 122,5, 115,0, 60,4, 50,6, 40,8, 8,6, 3,2, 2,9; e/z (ES) 346/348 (M+1, 100%).

calculado para C₁₆H₁₆N₃OBr HCl, C 50,22 H 4,48 N 10,98

Encontrado C 50,00 H 4,34 N 10,76

Exemplo 23

Hidrocloreto de 7-Benzil-5-(4-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 250°C (dec);

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,02 (1H, s), 7,67 (3H, m), 7,70 (7H, m), 6,42 (1H, s), 4,70 (4H, m);

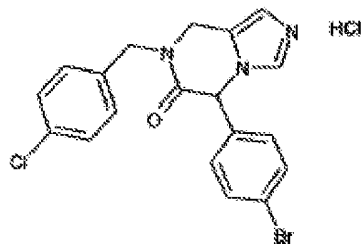
¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 163,0, 135,7, 134,2, 134,0, 132,0, 129,3, 128,6, 127,6, 124,6, 122,6, 115,6, 60,6, 49,5, 40,7; e/z (ES) 382/384 (M+1, 100%).

calculado para C₁₉H₁₆N₃OBr, C 54,50 H 4,09 N 10,04

Encontrado C 54,05 H 3,99 N 9,97.

Exemplo 24

Hidrocloreto de 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-cloro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 158-159°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,61 (1H, s), 7,59 (2H, d, $J=8,5$), 7,38 (2H, d, $J=8,4$), 7,23 (2H, d, $J=8,4$), 7,07 (2H, d, $J=8,5$), 6,91 (1H, s), 6,25 (1H, s), 4,72 (1H, d, $J=16,0$), 4,54 (1H, d, $J=15,0$), 4,53 (1H, d, $J=16,0$);

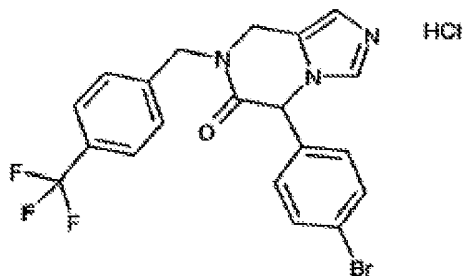
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,6, 134,4, 133,3, 132,8, 130,8, 129,8, 127,5, 126,4, 120,9, 120,0, 119,7, 57,4, 46,8, 39,5; e/z (ES) 418/420 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrCl}$, C 54,76 H 3,63 N 10,08

Encontrado C 54,87 H 3,64 N 9,99.

Exemplo 25

Hidrocloreto de 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao

Exemplo 18 p.f. 113-114°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,69 (2H, d, $J=8,0$), 7,61 (2H, d, $J=8,0$), 7,60 (1H, s), 7,41 (2H, d, $J=8,0$), 7,09 (2H, d, $J=8,3$), 6,92 (1H, s), 6,28 (1H, s), 4,84 (1H, d, $J=15,3$), 4,67 (1H, d, $J=16,0$), 4,64 (1H, d, $J=16,0$), 4,59 (1H, d, $J=15,3$);

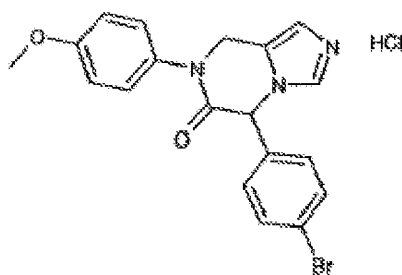
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,8, 141,2, 136,3, 134,9, 131,8, 128,5, 128,2, 127,8, 125,4, 124,1 (q, $J=271,7$), 122,9, 122,1, 121,8, 59,5, 49,2, 41,9; e/z (ES) 450/452 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrF}_3$, C 53,35 H 3,36 N 9,93

Encontrado C 53,25 H 3,29 N 9,22.

Exemplo 26

Hidrocloreto de 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 149-150°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,68 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J=8,4$), 7,25 (2H, d, $J=8,9$), 7,16 (2H, d, $J=8,4$), 6,97 (2H, d, $J=8,9$), 6,96 (1H, s), 6,31 (1H, s), 5,02 (1H, d, $J=15,7$), 4,88 (1H,

PE1537114

- 88 -

d, J=15,7), 3,76 (3H, s);

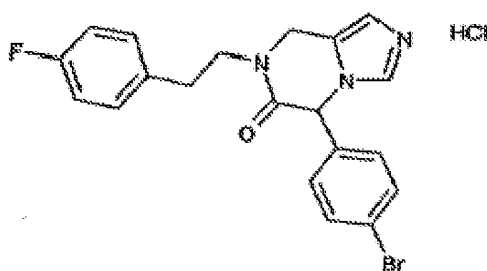
^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 165,0, 158,3, 136,6, 135,3, 134,7, 132,3, 129,0, 127,4, 127,4, 123,4, 123,0, 122,2, 114,5, 60,4, 55,7, 45,7; e/z (ES) 398/400 (M+1, 100%).

calculado para C₁₉H₁₆N₃OBr, C 57,30 H 4,05 N 10,55

Encontrado C 57,02 H 4,03 N 10,37.

Exemplo 27

Hidrocloreto de 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-fluoro-fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 136-138°C;

^1H RMN (DMSO-d₆) δ 9,14 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,4), 7,18 (2H, dd, J=8,6, 5,7), 7,10 (2H, d, J=8,4), 7,00 (2H, app t J=8,9), 6,35 (1H, s), 4,82 (1H, d, J=16,5), 4,60 (1H, d, J=16,5), 3,88 (1H, m), 3,55 (1H, m), 2,80 (2H, m);

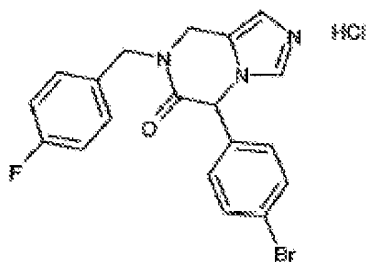
^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 162,5, 160,8 (d, J=241,5), 134,3, 134,2, 133,8, 131,9, 130,4 (d, J=8,3), 128,9, 124,8, 122,4, 115,1, 114,9 (d, J=21,1), 60,5, 48,0, 41,0, 31,3; e/z (ES) 414/416 (M+1, 100%).

calculado para C₂₀H₁₇N₃OFBr HCl, C 53,29 H 4,02 N 9,32

Encontrado C 52,97 H 4,10 N 9,20

Exemplo 28

Hidrocloreto de 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 205-207°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,12 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,64 (2H, d, $J=8,5$), 7,32 (2H, dd, $J=8,5$, 5,6), 7,25 (2H, d, $J=8,5$), 7,21 (2H, app t $J=8,9$), 4,78 (1H, d, $J=14,7$), 4,75 (1H, d, $J=16,8$), 4,67 (1H, d, $J=16,8$), 4,60 (1H, d, $J=14,7$);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,4, 162,0 (d, $J=243,0$), 134,5, 134,4, 132,5, 132,4, 130,4 (d, $J=8,3$), 129,8, 125,1, 123,0, 115,8, 115,7 (d, $J=21,3$), 61,0, 48,9, 41,1; e/z (ES) 400/402 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrF HCl}$, C 52,26 H 3,69 N 9,62

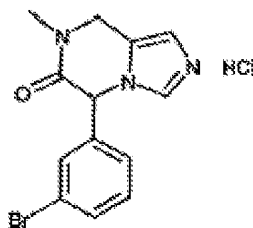
Encontrado C 52,53 H 3,75 N 9,50.

Exemplo 29

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

PE1537114

- 90 -



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 265°C (dec);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,12 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J=8,0$), 7,57 (1H, s), 7,39 (1H, t, $J=8,0$), 7,24 (1H, d, $J=8,0$), 6,36 (1H, s), 4,83 (2H, m), 3,04 (3H, s);

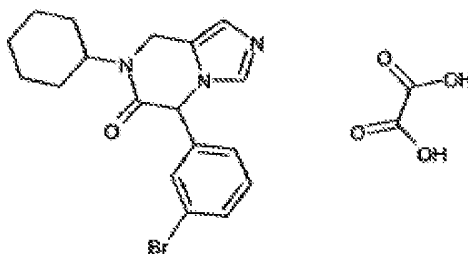
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,3, 137,6, 133,7, 132,1, 130,3, 126,1, 124,7, 122,1, 114,9, 60,1, 42,7, 34,5; e/z (ES) 306/308 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 45,57 H 3,83 N 12,26

Encontrado C 45,72 H 3,98 N 11,78

Exemplo 30

Oxalato de 5-(3-bromo-fenil)-7-ciclohexil-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 129-131°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,86 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J=7,9$), 7,36

(2H, m), 7,07 (2H, m), 6,20 (1H, s), 4,74 (1H, d, J=16,2), 4,40 (1H, d, J=16,2), 4,26 (1H, m), 1,77-1,09 (10H, m);

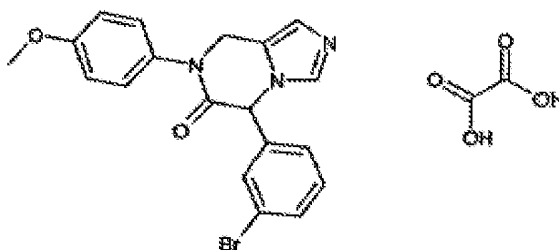
^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 164,0, 161,8, 139,5, 135,0, 131,8, 131,6, 129,6, 125,5, 123,6, 122,4, 60,1, 53,4, 36,7, 29,2, 28,8, 25,5, 25,4, 25,2; e/z (ES) 374/476 (M+1, 100%).

calculado para C₁₈H₂₀N₃OBr, C₂H₂O₄ C 51,74 H 4,78 N 9,05

Encontrado C 51,43 H 4,64 N 8,94

Exemplo 31

Oxalato de 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 186-189°C;

^1H RMN (DMSO-d₆) δ 7,87 (1H, s), 7,61 (1H, d, J=7,9), 7,44 (1H, s), 7,40 (1H, t, J=7,9), 7,27 (2H, d, J=8,8), 7,20 (1H, d, J=7,9), 7,07 (1H, s), 6,98 (2H, d, J=8,8), 6,35 (1H, s), 5,08 (1H, d, J=15,9), 4,91 (1H, d, J=15,9), 3,77 (3H, s);

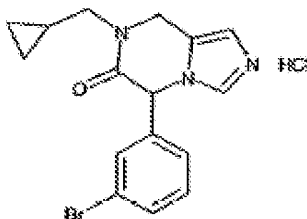
^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 164,7, 161,8, 158,4, 139,5, 134,7, 131,9, 131,6, 129,9, 127,4, 125,8, 122,5, 114,5, 60,4, 55,7, 45,6;; e/z (ES) 398/400 (M+1, 100%).

calculado para C₁₈H₁₆N₃O₂Br C₂H₂O₄, C 51,65 H 3,72 N 8,61

Encontrado C 51,49 H 3,62N 8,40

Exemplo 32

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 249-250°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,19 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J=7,9$), 7,59 (1H, s), 7,41 (1H, t, $J=7,9$), 7,28 (1H, d, $J=7,9$), 6,40 (1H, s), 4,95 (1H, d, $J=16,9$), 4,85 (1H, d, $J=16,9$), 3,45 (1H, dd, $J=14,0, 7,3$), 3,35 (1H, dd, $J=14,0, 7,3$), 1,03 (1H, m), 0,48 (2H, m), 0,27 (2H, m);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,4, 137,3, 133,8, 132,1, 131,4, 130,2, 126,0, 124,9, 122,2, 115,0, 60,2, 50,7, 40,9, 8,7, 3,2, 3,0; e/z (ES) 346/348 ($M+1$, 100%).

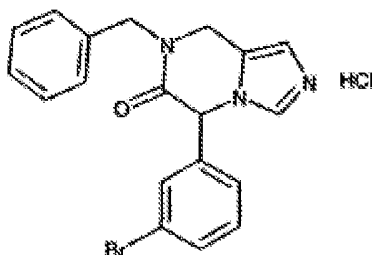
calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 50,22 H 4,48 N 10,98

Encontrado C 49,93 H 4,48 N 10,74

A separação de enanteómeros da base livre pode ser conseguida utilizando coluna Quiralpak AD HPLC sob condições isocráticas (isopropanol:hexano - 20:80); Tempos de retenção 18,5 e 27,6 min.

Exemplo 33

Hidrocloreto de 7-benzil-5-(3-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 249-251°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,10 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J=6,0$), 7,57 (1H, s), 7,36 (7H, m), 6,46 (1H, s), 4,72 (4H, m);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,8, 137,3, 135,7, 134,0, 132,1, 131,3, 130,1, 128,6, 127,7, 127,6, 126,1, 124,6, 122,2, 115,4, 60,4, 49,6, 40,8; e/z (ES) 382/384 (M+1, 100%).

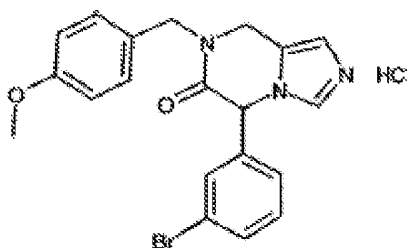
calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 54,50 H 4,09 N 10,04

Encontrado C 54,47 H 4,09 N 10,01

A separação de enanteómeros pode ser conseguida utilizando uma coluna Quiralpak AD HPLC sob condições isocráticas (isopropanol:hexano - 20:80); Tempos de retenção 26,8 e 29,6 min.

Exemplo 34

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 246-248°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,16 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J=7,9$), 7,56 (1H, s), 7,40 (1H, t, $J=7,9$), 7,25 (1H, d, $J=7,9$), 7,22 (2H, d, $J=8,8$), 6,90 (2H, d, $J=8,8$), 6,45 (1H, s), 4,73 (1H, d, $J=16,6$), 4,71 (1H, d, $J=14,6$), 4,64 (1H, d, $J=16,6$), 4,58 (1H, d, $J=14,6$), 3,74 (3H, s);

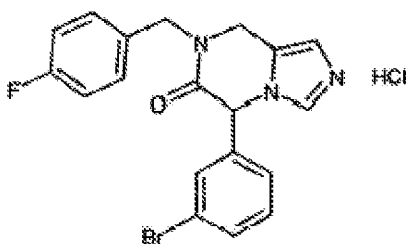
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,0, 159,2, 137,7, 134,3, 132,6, 131,7, 130,6, 129,8, 128,0, 126,5, 125,1, 122,6, 115,6, 114,4, 60,8, 55,5, 49,4, 40,8; e/z (ES) 412/414 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br HCl}$, C 53,53 H 4,27 N 9,36

Encontrado C 53,22 H 4,38 N 9,16

Exemplo 35

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 246-248°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,16 (1H, s), 7,66 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,29 (6H, m), 6,45 (1H, s), 4,76 (1H, d, $J=15,0$), 4,73 (2H, s), 4,62 (1H, d, $J=15,0$);

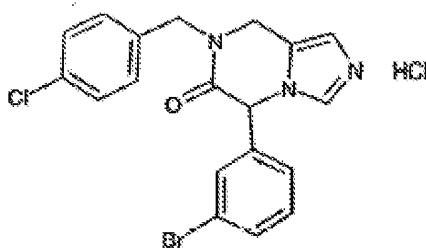
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,2, 162,0 (d, $J=242,3$), 137,7, 134,3, 132,6, 132,4, 132,3, 131,7, 130,6, 130,4 (d, $J=8,3$), 126,6, 125,0, 122,6, 115,8 (d, $J=18,2$), 60,8, 49,3, 41,1; e/z (ES) 400/402 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrF HCl}$, C 52,26 H 3,69 N 9,62

Encontrado C 52,11 H 3,60 N 9,56.

Exemplo 36

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(4-cloro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 268-270°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,13 (1H, s), 7,66 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,33 (6H, m), 6,45 (1H, s), 4,80 (1H, d, $J=15,1$), 4,74 (2H, s), 4,62 (1H, d, $J=15,1$);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,3, 137,6, 135,2, 134,3, 132,7, 132,6, 131,7, 130,7, 130,2, 129,0, 126,6, 125,0, 122,6,

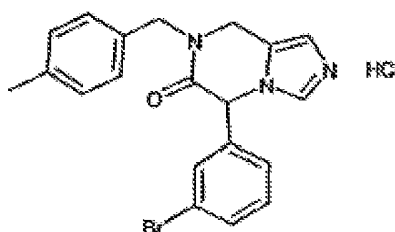
115,7, 60,8, 49,4, 41,3; e/z (ES) 416/418 (M+1, 100%).

calculado para C₁₉H₁₅N₃OCl HCl, C 50,36 H 3,56 N 9,27

Encontrado C 50,10 H 3,56 N 9,17.

Exemplo 37

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(4-metil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 265-267°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,08 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=7,9), 7,65 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,40 (1H, t, J=7,9), 7,25 (1H, d, J=7,9), 7,15 (4H, m), 6,44 (1H, s), 4,73 (1H, d, J=14,7), 4,71 (1H, d, J=15,9), 4,65 (1H, d, J=15,9), 4,61 (1H, d, J=14,7), 2,28 (3H, s);

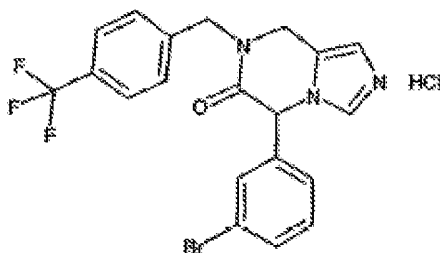
¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 163,1, 137,7, 137,3, 134,4, 133,1, 132,6, 131,7, 130,5, 129,6, 128,2, 126,5, 125,0, 122,6, 116,0, 60,7, 49,7, 41,0, 21,0; e/z (ES) 396/398 (M+1, 100%).

calculado para C₂₀H₁₈N₃OBr HCl, C 55,51 H 4,43 N 9,71

Encontrado C 55,48 H 4,46 N 9,66.

Exemplo 38

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 269-271°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,12 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J=8,2$), 7,68 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=7,9$), 7,58 (1H, s), 7,51 (2H, d, $J=8,2$), 7,41 (1H, t, $J=7,9$), 6,47 (1H, s), 4,92 (1H, d, $J=15,4$), 4,79 (2H, s), 4,71 (1H, d, $J=15,4$);

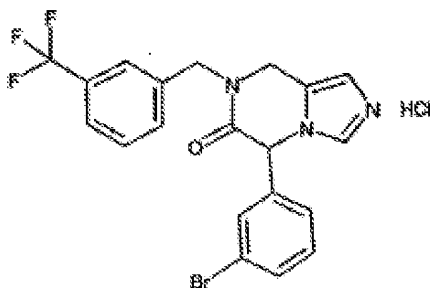
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,5, 141,2, 137,6, 132,6, 131,7, 130,7, 128,9, 128,4, 126,6, 125,9 (q, $J=3,8$), 125,0, 122,6, 115,8, 60,9, 49,8, 41,6; e/z (ES) 450/452 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrF}_3 \text{ HCl}$, C 49,35 H 3,31 N 8,63

Encontrado C 49,32 H 3,34 N 8,51.

Exemplo 39

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(3-trifluorometil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 246-248°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,10 (1H, s), 7,63 (7H, m), 7,40 (1H, t, $J=7,9$), 6,46 (1H, s), 4,80 (4H, m);

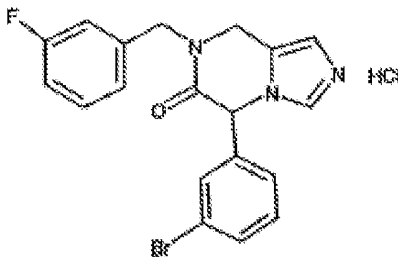
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,5, 137,8, 137,7, 134,4, 132,6, 132,2, 131,7, 130,6, 130,1, 129,9, 127,8 (q, $J=248,3$), 126,4, 125,0, 124,7 (q, $J=3,8$), 122,6, 115,9, 60,8, 49,7, 41,6; e/z (ES) 450/452 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrF}_3 \text{ HCl}$, C 49,35 H 3,31 N 8,63

Encontrado C 49,33 H 3,19 N 8,54.

Exemplo 40

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(3-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao

Exemplo 18 p.f. 240-243°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,12 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=7,9$), 7,41 (1H, t, $J=7,9$), 7,38 (1H, t, $J=7,6$), 7,28 (1H, d, $J=7,9$), 7,15 (3H, m), 6,45 (1H, s), 4,82 (1H, d, $J=15,1$), 4,76 (2H, m), 4,65 (1H, d, $J=15,1$);

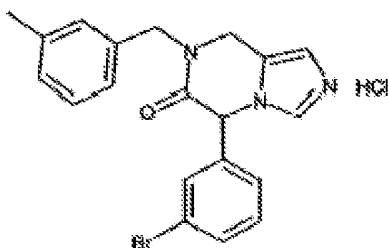
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,4, 162,7 (d, $J=237,3$), 139,1 (d, $J=6,8$), 137,6, 134,4, 132,6, 131,7, 131,0 (d, $J=6,8$), 130,6, 126,6, 125,0, 124,2 (d, $J=2,3$), 122,6, 115,8, 114,8 (d, $J=21,8$), 60,9, 49,6, 41,4; e/z (ES) 400/402 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OFBr HCl}$, C 52,26 H 3,69 N 9,62

Encontrado C 52,19 H 3,45 N 9,52.

Exemplo 41

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(3-metil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 248-249°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,13 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=7,9$), 7,57 (1H, s), 7,41 (1H, t, $J=7,9$), 7,26 (1H, d, $J=7,9$), 7,23 (1H, t, $J=7,6$), 7,11 (1H, d, $J=7,6$), 7,05 (1H, d, $J=7,6$), 7,01 (1H, s), 6,47 (1H, s), 4,74 (1H, d,

PE1537114

- 100 -

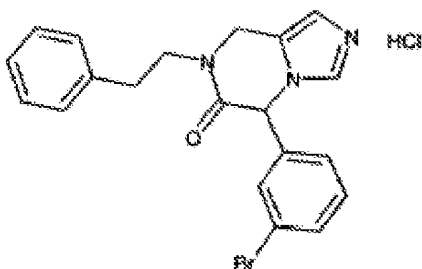
J=16,5), 4,68 (2H, s), 4,66 (1H, d, J=16,5), 2,25 (3H, s);
 ^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 163,1, 138,2, 137,8, 136,0, 134,4,
132,6, 131,7, 130,4, 128,9, 128,7, 128,6, 126,4, 125,3,
125,0, 122,6, 115,8, 60,8, 49,9, 41,2, 21,3; e/z (ES)
396/398 (M+1, 100%).

calculado para C₂₀H₁₈N₃OBr HCl, C 55,51 H 4,43 N 9,71

Encontrado C 55,75 H 4,41 N 9,68.

Exemplo 42

**Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona**



O composto em título é preparado analogamente ao
Exemplo 18 p.f. 205-207°C;

^1H RMN (DMSO-d₆) δ 9,12 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,66 (1H, d,
J=8,0), 7,46 (1H, s), 7,38 (1H, t, J=7,9), 7,16 (6H, m),
6,37 (1H, s), 4,79 (1H, d, J=17,0), 4,59 (1H, d, J=17,0),
3,83 (1H, m), 3,60 (1H, m), 2,84 (2H, m);

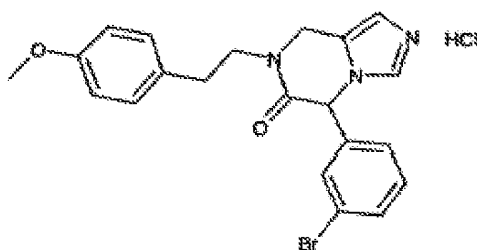
^{13}C RMN (DMSO-d₆) δ 162,8, 138,6, 137,5, 134,4, 132,5,
131,7, 130,3, 129,0, 128,7, 126,7, 126,1, 125,2, 122,6,
115,6, 60,8, 48,8, 41,7, 32,6; e/z (ES) 396/398 (M+1,
100%).

calculado para C₂₀H₁₈N₃OBr HCl, C 55,51 H 4,43 N 9,71

Encontrado C 55,31 H 4,23 N 9,68.

Exemplo 43

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 202-204°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,13 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J=9,1$), 7,46 (1H, s), 7,37 (1H, t, $J=7,9$), 7,08 (1H, d, $J=8,3$), 7,03 (2H, d, $J=8,7$), 6,77 (2H, d, $J=8,7$), 6,36 (1H, s), 4,78 (1H, d, $J=16,5$), 4,56 (1H, d, $J=16,5$), 8,85 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,55 (1H, m), 2,77 (2H, m);

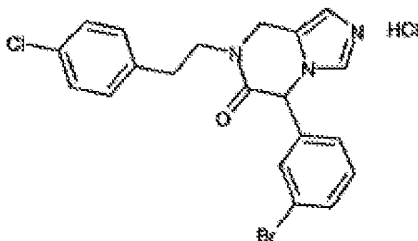
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,7, 158,1, 137,5, 134,3, 132,4, 131,7, 130,3, 130,2, 130,0, 126,1, 125,2, 122,6, 115,6, 114,1, 60,8, 55,3, 48,9, 41,7, 31,7; e/z (ES) 426/428 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$, C 53,98 H 4,64 N 8,99

Encontrado C 53,92 H 4,47 N 8,93.

Exemplo 44

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(4-cloro-fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 225-226°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,12 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,65 (1H, d, 7,9), 7,44 (1H, s), 7,36 (1H, t, $J=7,9$), 7,23 (2H, d, $J=8,6$), 7,17 (2H, d, $J=8,6$), 7,06 (d, $J=7,5$), 6,35 (1H, s), 4,82 (1H, d, $J=16,5$), 4,66 (1H, d, $J=16,5$), 3,88 (1H, m), 3,58 (1H, m), 2,85 (2H, m);

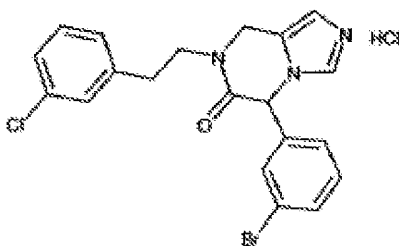
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,8, 137,6, 137,4, 134,3, 132,4, 131,6, 131,3, 130,9, 130,3, 128,6, 126,1, 125,2, 122,6, 115,6, 60,8, 48,2, 41,5, 31,8; e/z (ES) 432/434 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OBrCl HCl}$, C 51,42 H 3,88 N 8,99

Encontrado C 51,14 H 3,55 N 8,98.

Exemplo 45

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(3-cloro-fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 184-186°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,09 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J=7,9$), 7,45 (1H, s), 7,36 (1H, t, $J=7,9$), 7,24 (3H, m), 7,10 (2H, m), 6,35 (1H, s), 4,81 (1H, d, $J=16,6$), 4,67 (1H, d, $J=16,6$), 3,85 (1H, m), 3,62 (1H, m), 2,86 (2H, m);

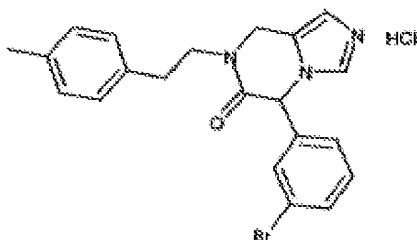
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,4, 140,8, 136,9, 133,9, 132,8, 132,0, 131,2, 130,0, 129,9, 128,5, 127,4, 126,3, 125,6, 124,8, 122,2, 115,2, 60,3, 47,7, 41,0, 31,7; e/z (ES) 430/432 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OBrCl}$ HCl, C 51,42 H 3,88 N 8,99

Encontrado C 51,33 H 3,70 N 8,85.

Exemplo 46

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(4-metil-fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 197-199°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,11 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=9,1$), 7,44 (1H, s), 7,37 (1H, m), 7,08 (1H, d, $J=7,5$), 7,01 (4H, s), 6,36 (1H, s), 4,78 (1H, d, $J=16,6$), 4,56 (1H, d, $J=16,6$), 3,87 (1H, m), 3,56 (1H, m), 2,79 (2H, m), 2,24 (3H, s);

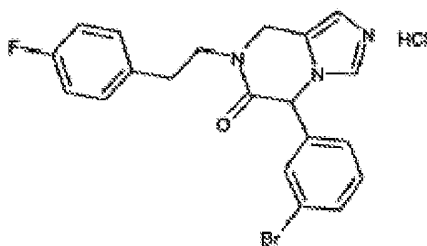
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,8, 137,4, 135,6, 135,4, 134,3, 132,4, 131,6, 130,2, 129,3, 128,9, 126,1, 125,2, 122,6, 115,6, 60,8, 48,8, 41,6, 32,2, 21,0; e/z (ES) 410/412 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 56,46 H 4,74 N 9,41

Encontrado C 56,36 H 4,50 N 9,29.

Exemplo 47

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-(4-fluoro-fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 179-180°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,09 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J=9,0$), 7,43 (1H, s), 7,43 (1H, t, $J=7,9$), 7,17 (2H, dd, $J=8,7$, 5,6), 7,02 (3H, m), 6,35 (1H, s), 4,80 (1H, d, $J=16,9$), 4,63 (1H, d, $J=16,9$), 3,86 (1H, m), 3,57 (1H, m), 2,84 (2H, m);

PE1537114

- 105 -

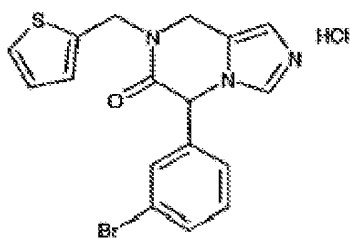
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,4, 160,9 (d, $J=242,0$), 137,0, 134,3, 133,9, 132,0, 131,2, 130,4 (d, $J=8,0$), 129,8, 125,6, 124,7, 122,1, 115,2, 114,9 (d, $J=21,1$), 60,3, 48,1, 41,1, 31,3; e/z (ES) 414/416 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OBrF HCl}$, C 53,29 H 4,02 N 9,32

Encontrado C 53,02 H 3,73 N 9,32.

Exemplo 48

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 233-235°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,11 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=9,0$), 7,54 (1H, s), 7,50 (1H, d, $J=5,2$), 7,39 (1H, t, $J=7,7$), 7,23 (1H, d, $J=7,9$), 7,14 (1H, d, 2,6), 7,01 (1H, dd, $J=5,2$, 3,6), 6,45 (1H, s), 4,81 (4H, m);

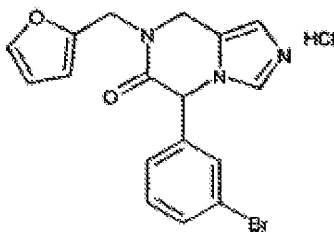
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,88, 137,97, 137,56, 134,42, 132,57, 131,69, 130,54, 128,19, 127,18 (d, $J=5,1$), 126,44, 124,89, 122,57, 116,00, 60,65, 45,00; e/z (ES) 388/390 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{BrN}_3\text{OS HCl}$, C 48,07 H 3,56 N 9,89

Encontrado C 48,12 H 3,44 N 9,81.

Exemplo 49

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-furan-2-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f. 215-218°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,14 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,66 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,40 (1H, t, $J=7,7$), 7,26 (1H, d, $J=7,9$), 6,44 (3H, s), 4.73 (4H, m);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,44, 148,86, 143,22, 137,11, 133,88, 131,13, 131,27, 130,15, 126,11, 124,45, 122,14, 115,39, 110,52, 109,32, 60,26, 42,53, 40,68; e/z (ES) 372 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{BrN}_3\text{O}_2 \text{ HCl}$, C 49,96 H 3,70 N 10,28

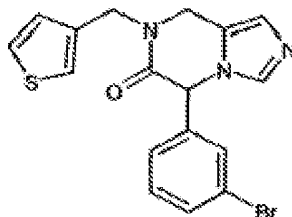
Encontrado C 50,16 H 3,66 N 10,32.

Exemplo 50

5-(3-Bromo-fenil)-7-tiofen-3-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

PE1537114

- 107 -



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f.43-45°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,50 (2H, d, $J=9,0$), 7,30-7,21 (3H, m), 7,12 (1H, d, $J=3,0$), 7,05-7,00 (2H, m), 6,90 (1H, d, $J=3,0$), 5,91 (1H, s), 4,76 (1H, d, $J=15,0$), 4,62 (1H, d, $J=15,0$), 4,53-4,40 (2H, m);

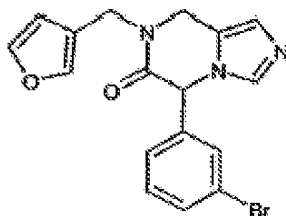
^{13}C RMN (CDCl_3) δ 164,5, 137,9, 135,9, 135,0, 132,2, 130,7, 129,0, 127,2, 127,1, 124,6, 124,1, 123,6, 123,4, 122,0, 60,6, 45,9, 41,7; MS (m/z) 388,0 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{OS}$, C 52,59 H 3,63 N 10,82

Encontrado C 52,34 H 3,71 N 10,57.

Exemplo 51

5-(3-Bromo-fenil)-7-furan-3-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,63-7,56 (m, 4H), 7,36 (d, $J=7,9$, 1H), 7,31 (d, $J=2,5$, 1H), 7,06 (d, $J=7,9$, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,68-4,41 (m, 4H);

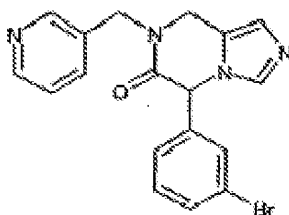
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,1, 143,8, 141,1, 139,6, 134,8, 131,3, 131,1, 129,1, 125,1, 122,9, 122,1, 121,9, 119,8, 110,2, 59,2, 41,1, 40,7; MS (m/z) 372,0 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$, C 54,86 H 3,79 N 11,29

Encontrado C 54,77 H 3,91 N 11,11.

Exemplo 52

5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-3-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f.50-54°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,56 (dd, $J=9,0$, 1H), 8,50 (d, $J=2,1$, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,04-7,01 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,81 (d, $J=15,0$, 1H), 4,60 (d, $J=15,0$, 1H), 4,48 (s, 2H);

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 164,9, 149,8, 149,4, 137,6, 135,8, 135,1, 132,3, 131,1, 130,8, 128,9, 124,5, 124,3, 124,0, 123,4, 121,6, 60,5, 48,4, 41,9; MS (m/z) 383,2 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$, C 56,41 H 3,94 N 14,62

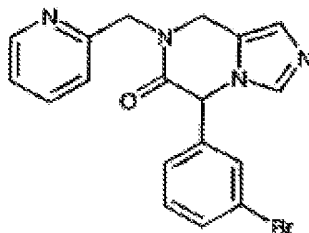
Encontrado C 56,36 H 4,09 N 14,27.

PE1537114

- 109 -

Exemplo 53

**5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-2-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona**



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f.52-56°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,52 (d, $J=4,8$, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,85 (d, $J=15,0$, 1H), 4,76-4,69 (m, 3H);

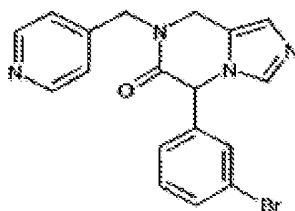
^{13}C RMN (CDCl_3) δ 165,8, 156,5, 150,6, 139,0, 138,2, 136,0, 133,3, 131,8, 130,3, 126,0, 125,1, 124,4, 124,0, 123,5, 123,3, 61,7, 53,7, 44,1; MS (m/z) 382,7 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$, C 56,41 H 3,94 N 14,62

Encontrado C 56,76 H 3,86 N 14,29.

Exemplo 54

**5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona**



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18 p.f.50-54°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,55 (d, $J=4,5$, 1H), 8,54 (d, $J=4,5$, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33-7,19 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 4H), 4,29 (s, 1H), 4,78 (d, $J=15,3$, 1H), 4,62 (d, $J=15,3$, 1H), 4,51 (d, $J=15,6$, 1H), 4,44 (d, $J=15,6$, 1H);

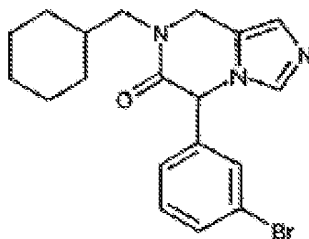
^{13}C RMN (CDCl_3) δ 165,1, 150,4, 144,3, 137,4, 135,2, 132,4, 130,8, 128,9, 124,5, 124,3, 123,5, 122,4, 121,6, 60,6, 49,8, 42,3; MS (m/z) 382,7 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$, C 56,41 H 3,94 N 14,62

Encontrado C 56,69 H 4,29 N 14,32.

Exemplo 55

5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclohexilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, $J=9,0$, 1H), 7,35 (app t, $J=7,9$, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (d, $J=7,8$, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,65 (d, $J=16,1$, 1H), 4,55 (d, $J=16,2$, 1H), 3,27 (d, $J=7,3$, 2H), 1,69-1,40 (m, 6H), 1,20-1,09 (m, 3H), 0,90-0,83 (m, 2H);

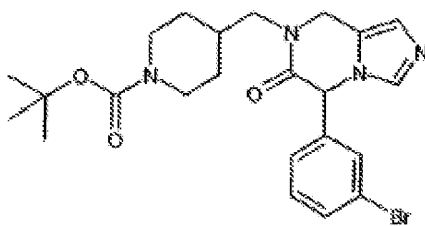
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,3, 139,5, 134,8, 131,2, 131,1, 129,0, 124,9, 122,7, 122,5, 121,9, 59,4, 52,3, 42,2, 35,0, 30,1, 29,8, 25,8, 25,1; MS (m/z) 388,1 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}$, C 58,77 H 5,71 N 10,82

Encontrado C 58,58 H 5,96 N 10,39

Exemplo 56

Éster *t*-butílico de ácido 4-[5-(3-bromo-fenil)-6-oxo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-piperidina-1-carboxílico



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18:

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, $J=9,1$, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, $J=9,0$, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,65-3,20 (m, 2H), 2,90-2,68 (m, 2H), 2,32-1,90 (m, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,45-1,15 (m, 2H);

PE1537114

- 113 -

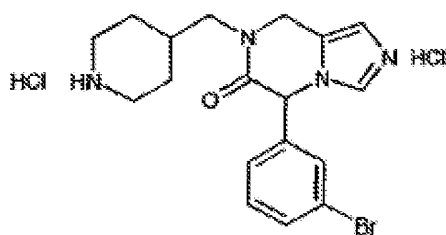
^{13}C RMN (CDCl_3) δ 164,2, 154,0, 136,6, 134,3, 131,6, 130,0, 128,1, 123,7, 122,8, 122,7, 121,8, 78,9, 60,0, 52,7, 44,3, 42,6, 35,7, 33,9, 29,0, 28,8, 27,7; MS (m/z) 489,2 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_3$, C 56,44 H 5,97 N 11,45

Encontrado C 56,19 H 6,38 N 11,07.

Exemplo 57

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-piperidin-4-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18:

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,50-1,20 (m, 9H);

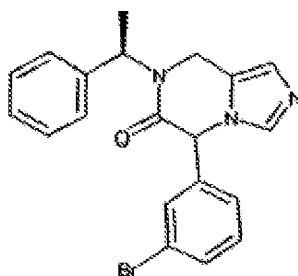
^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 163,0, 137,2, 133,9, 132,1, 131,3, 130,2, 126,0, 124,8, 122,1, 115,3, 60,4, 54,9, 51,1, 33,6, 31,3, 26,1, 25,7, 22,5; MS (m/z) 388,9 (M+1, 60%).

calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$, C 46,77 H 5,02 N 12,12

Encontrado C 46,54 H 5,00 N 12,01.

Exemplo 58

(+)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18. O produto é obtido como uma mistura de diastereómeros 3:2 com o diastereómero predominante mais polar. Os diastereómeros podem ser separados utilizando cromatografia em sílica.

Diastereómero 1 (menos polar): p.f. 45-50°C; $[\alpha]_D +25,7$ (c 1,01, MeOH);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,69 (1H, s), 7,60 (1H, d, $J=7,9$), 7,34 (7H, m), 7,10 (1H, d, $J=8,0$), 6,85 (1H, s), 6,30 (1H, s), 5,82 (1H, q, $J=7,2$), 4,49 (1H, d, $J=16,2$), 4,27 (1H, d, $J=16,2$), 1,49 (3H, d, $J=7,2$);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,7, 139,8 (d, $J=3,6$), 135,3, 131,7 (d, $J=9,5$), 129,5, 129,0, 127,9, 127,2, 125,4, 123,4, 122,6 (d, $J=16,7$), 60,0, 51,4, 36,8, 16,1; e/z (ES) 396/398 (M+1, 60%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$, C 59,53 H 4,70 N 10,41

Encontrado C 59,67 H 4,68 N 10,14.

Sal hidrocloreto do diastereómero 2 (mais polar): p.f. 199-202°C; $[\alpha]_D +150,0$ (c, 1,01, MeOH);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,09 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J=7,9$), 7,60 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,34 (7H, m), 6,46 (1H, s), 5,85 (1H, q, $J=7,1$), 4,77 (1H, d, $J=16,5$), 4,03 (1H, d, $J=16,5$), 1,57 (3H, d, $J=7,1$);

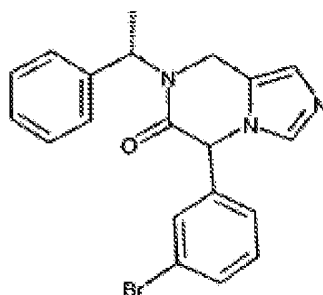
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,2, 139,1, 137,1, 134,3, 132,6, 131,7, 130,6, 129,0, 128,2, 127,4, 126,6, 125,5, 122,6, 115,9, 61,1, 51,7, 36,4, 15,6; e/z (ES) 396 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 55,51 H 4,43 N 9,71

Encontrado C 55,21 H 4,51 N 9,57.

Exemplo 59

(-)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18. O produto é obtido como uma mistura de diastereómeros 3:2 com o diastereómero predominante mais polar. Os diastereómeros podem ser separados utilizando cromatografia em sílica.

Diastereómero 1 (menos polar): p.f. 55-70°C; $[\alpha]_D$ -24,8 (c 0,533, MeOH);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,69 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=7,9), 7,34 (7H, m), 7,10 (1H, d, J=8,0), 6,85 (1H, s), 6,30 (1H, s), 5,82 (1H, q, J=7,2), 4,49 (1H, d, J=16,2), 4,27 (1H, d, J=16,2), 1,49 (3H, d, J=7,2);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,7, 139,8 (d, J=3,6), 135,3, 131,7 (d, J=9,5), 129,5, 129,0, 127,9, 127,2, 125,4, 123,4, 122,6 (d, J=16,7), 60,0, 51,4, 36,8, 16,1; e/z (ES) 396/398 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$, C 60,62 H 4,58 N 10,60

Encontrado C 60,52 H 4,57 N 10,27.

Diastereómero 2 (mais polar): p.f. 199-202°C; $[\alpha]_D$ -156,3 (c, 1,121, MeOH);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,63 (1H, s), 7,58 (1H, d, J=7,6), 7,26-7,37 (5H, m), 7,19 (2H, d, J=7,6), 7,02 (1H, d, J=7,9), 6,90 (1H, s), 6,26 (1H, s), 5,58 (1H, q, J=7,2), 4,65 (1H, d, J=15,8), 3,80 (1H, d, J=15,8), 1,54 (3H, d, J=7,2);

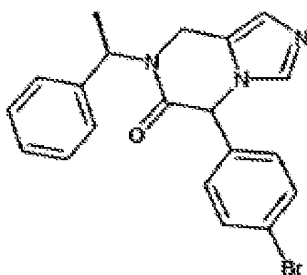
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,80, 139,58, 139,51, 135,21, 131,78, 131,58, 129,50, 128,92, 128,02, 127,29, 125,57, 123,60, 122,95, 122,39, 60,05, 51,28, 36,80, 15,56; e/z (ES) 396/398 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{BrN}_3\text{O}$, C 60,62 H 4,58 N 10,60

Encontrado C 60,39 H 4,61 N 10,47.

Exemplo 60

(+)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-

imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18. O produto é obtido como uma mistura de diastereómeros 3:1 com o diastereómero predominante mais polar. Os diastereómeros podem ser separados utilizando cromatografia em sílica.

Diastereómero 1 (menos polar): p.f. 130-135°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,67 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J=8,43$), 7,3 (5H, m), 7,1 (2H, d, $J=8,43$), 6,84 (1H, s), 6,27 (1H, s), 5,82 (1H, q, $J=7,1$), 4,45 (1H, d, $J=15,9$), 4,25 (1H, d, $J=15,9$), 1,48 (3H, d, $J=7,18$);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,39, 139,38, 136,12, 134,85, 131,89, 128,51, 128,24, 127,47, 126,73, 122,93, 122,31, 121,69, 59,65, 50,83, 36,28, 15,61; e/z (ES) 396/398 ($M+1$, 100%).

Diastereómero 2 (mais polar): p.f. 147-148°C; $[\alpha]_D +179,4$ (c, 0,93, MeOH);

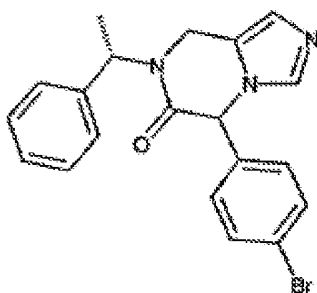
^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,6 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J=8,3$), 7,28 (3H, m), 7,17 (2H, m), 7,01 (2H, d, $J=8,3$), 6,89 (1H, s), 6,23 (1H, s), 5,83 (1H, q, $J=7,0$), 4,62 (1H, d, $J=15,9$), 3,79 (1H, d, $J=15,9$), 1,54 (3H, d, $J=7,1$);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,49, 139,03, 135,90, 134,73, 131,79,

128,46, 128,35, 127,53, 126,85, 123,04, 122,65, 121,65,
59,79, 50,77, 36,32, 15,13; e/z (ES) 396/398 (M+1, 100%).
calculado para C₂₀H₁₈BrN₃O, C 60,62 H 4,58 N 10,60
Encontrado C 60,68 H 4,52 N 10,62.

Exemplo 61

**(-)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona**



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18. O produto é obtido como uma mistura de diastereómeros 3:1 com o diastereómero predominante mais polar. Os diastereómeros podem ser separados utilizando cromatografia em sílica.

Diastereómero 1 (menos polar): p.f. 167-168°C; $[\alpha]_D$ -16,1 (c 0,29, MeOH);

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,67 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=8,4), 7,32 (5H, m), 7,10 (2H, d, J=8,4), 6,84 (1H, s), 5,82 (1H, q, J=7,1), 4,45 (1H, d, J=15,9), 4,26 (1H, d, J=15,9), 1,48 (3H, d, J=7,1);

¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 164,4, 139,4, 136,1, 134,9, 131,9,

PE1537114

- 119 -

128,5, 127,5, 126,7, 122,9, 121,7, 59,7, 50,8, 36,3, 15,6;
e/z (ES) 394/396 (M+1, 100%).

calculado para C₂₀H₁₈N₃OBr, C 60,62 H 4,58 N 10,60

Encontrado C 60,55 H 4,61 N 10,61.

Diastereómero 2 (mais polar): p.f. 173-147°C; [α]_D -173,8
(c, 0,92, MeOH);

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,60 (1H, s), 7,58 (2H, d, J=8,3), 7,29
(4H, m), 7,16 (2H, m), 7,02 (2H, d, J=8,3), 6,90 (1H, s),
6,23 (1H, s), 5,83 (1H, q, J=7,0), 4,62 (1H, d, J=15,9),
3,80 (1H, d, J=15,9), 1,54 (3H, d, J=7,0);

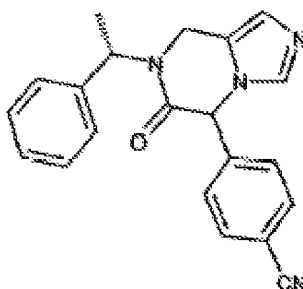
¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 164,5, 139,0, 135,9, 134,71, 131,8,
128,5, 128,4, 127,5, 126,9, 123,0, 122,6, 121,7, 59,8,
50,8, 36,3, 15,1; e/z (ES) 394/396 (M+1, 100%).

calculado para C₂₀H₁₈N₃OBr, C 60,62 H 4,58 N 10,60

Encontrado C 60,28 H 4,70 N 10,61.

Exemplo 62

**(-)-4-[6-Oxo-7-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo**



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 18. O produto é obtido como uma mistura de diastereómeros. Os diastereómeros podem ser separados utilizando cromatografia em sílica.

Diastereómero 1 (menos polar): p.f. 157-158°C; $[\alpha]_D$ -13,8 (c 0,94, MeOH);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,90 (d, J=8,4, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,80 (q, J=7,2, 1H), 4,48 (d, J=15,9, 1H), 4,27 (d, J=15,9, 1H), 1,47 (d, J=7,2, 3H);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,9, 141,8, 139,3, 134,9, 133,0, 128,5, 127,5, 127,1, 126,7, 123,0, 122,3, 118,3, 111,3, 59,9, 36,3, 15,6; MS (m/z) 343,1 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$, C 73,67 H 5,30 N 16,36

Encontrado C 73,48 H 5,24 N 16,31.

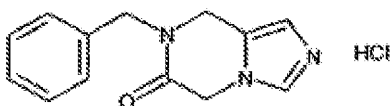
Diastereómero 2 (mais polar): p.f. 75-77°C; $[\alpha]_D$ -213,0 (c, 1,00, MeOH);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,87 (d, J=8,3, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 5H), 7,14 (d, J=6,9, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,51 (q, J=7,1, 1H), 4,63 (d, J=16,9, 1H), 1,54 (d, J=7,1, 3H);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 166,1, 143,8, 141,1, 136,9, 135,0, 130,6, 129,7, 129,3, 128,9, 125,3, 124,8, 120,4, 113,4, 62,2, 53,0, 38,5, 17,2; MS (m/z) 343 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$, C 73,06 H 5,28 N 16,24

Encontrado C 72,84 H 5,46 N 16,01.

Exemplo 63**Hidrocloreto de 7-benzil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona****A. 5-hidroxi-imidazoil-1-il)-acetato de etilo**

A uma solução do composto em título A no Exemplo 18, 4-(t-butildimetilsilaniloxi-metil)-1-tritil-1H-imidazole (18,6 g, 40,0 mmol) em acetonitrilo (50 mL) é adicionado bromoacetato de etilo (6,68g, 40,0 mmol) e a mistura foi agitada durante 18 horas. A mistura é filtrada no vácuo, o filtrado é concentrado *in vacuo* e tratado com solução EtOH/HCl (g) (35 mL) e a mistura é agitada durante 4 dias. A suspensão resultante é filtrada no vácuo e lavada com EtOH fresco para dar um filtrado transparente. A solução é concentrada num volume mais pequeno e tratada com óxido de propileno (25 mL) e agitada durante a noite à temperatura ambiente. De novo se filtram os sólidos no vácuo e o filtrado é concentrado *in vacuo*. O resíduo é cromatografado através de uma coluna de gel de sílica e é eluído com EtOAc:MeOH:NH₄OH (95:5:1) para dar (5-hidroxi-imidazoil-1-il)-acetato de etilo como um óleo:

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,45 (1H, s), 6,90 (1H, s), 4,80 (2H, s), 4,59 (2H, s), 4,23 (2H, q, J=7,2), 3,73 (1H, br s), 1,29 (31H, t, J=7,2);

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 166,2, 137,3, 129,4, 126,2, 60,3, 52,3, 44,5, 12,2; e/z (ES) 185 (M+1, 100%).

B. (5-formil-imidazoil-1-il)-acetato de etilo

O composto em título B é preparado analogamente ao composto em título C no Exemplo 18:

^1H RMN (CDCl_3) δ 9,75 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,69 (1H, s), 5,05 (2H, s), 4,25 (2H, q, J=7,2), 1,29 (3H, t, J=7,2);

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 179,9, 167,4, 143,5, 131,6, 62,5, 48,4, 14,4; e/z (ES) 183 (M+1, 100%).

C. Hidrocloreto de 7-benzil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

O composto em título C é preparado analogamente ao composto em título D no Exemplo 18:

p.f. 201-204°C;

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,35 (5H, m), 5,04 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,49 (2H, s);

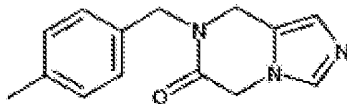
^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 162,8, 136,3, 133,6, 129,0, 128,2, 127,9, 125,4, 114,6, 49,4, 47,9, 41,3; e/z (ES) 228 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O HCl}$, C 59,21 H 5,35 N 15,93

Encontrado C 58,87 H 5,41 N 15,85.

Exemplo 64

7-(4-Metil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 63:

p.f. 105-108°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,60 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,28 (s, 3H);

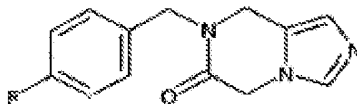
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,0, 136,5, 134,5, 133,3, 129,0, 127,7, 122,3, 122,2, 48,6, 46,2, 41,5, 20,6; MS (m/z) 242,1 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 9,1 \text{ H}_2\text{O}$, C 69,11 H 6,17 N 17,28

Encontrado C 68,95 H 6,39 N 17,07.

Exemplo 65

7-(4-Fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 63:

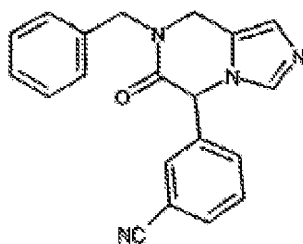
p.f. 112-114°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,49 (s, 2H);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,2, 161,4 (d, $J=241,5$), 134,5, 132,7 (d, $J=3,0$), 129,8 (d, $J=8,2$), 122,3, 122,1, 115,2 (d, $J=21,0$), 48,3, 46,2, 41,7; MS (m/z) 246,0 (M+1, 100%).
calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$, C 63,66 H 4,93 N 17,13
Encontrado C 63,43 H 4,97 N 17,00.

Exemplo 66

3-(7-Benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



A uma solução do composto em título do Exemplo 33, 7-benzil-5-(3-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0,550g, 1,44 mmol) em DMF (2 mL) é adicionado cianeto de zinco(II) (0,100 g, 0,85 mmol) seguido de tetraquistrifenilfosfina paládio (0) (0,100 g, 6 mol%). A mistura de reação é desgaseificada, purgada com azoto depois aquecida a 90°C durante 1 hora. A mistura de reação é dividida entre hidróxido de amónio aquoso (2N) e EtOAc. Seguindo-se a lavagem das fases orgânicas combinadas com salmoura, secagem (sulfato de sódio anidro) e a remoção do solvente o resíduo é sujeito a cromatografia flash (sílica) eluindo com EtOAc:MeO:NH₄OH (90:10:1) para dar o

material desejado o qual é recristalizado a partir de éter dietílico para se conseguir 3-(7-benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo:

p.f. 163-165°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,66 (1H, d, $J=7,6$), 7,50 (1H, t, $J=6,8$), 7,48 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,31 (3H, m), 7,17 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,01 (1H, s), 4,78 (1H, t, $J=14,7$), 4,50 (1H, d, $J=15,7$), 4,41 (1H, d, $J=15,7$);

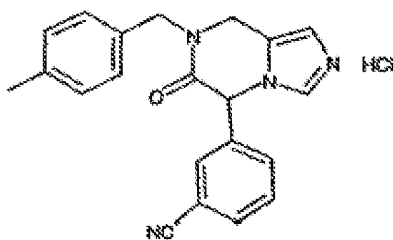
^{13}C RMN (CDCl_3) δ 164,1, 137,4, 135,0, 134,8, 132,6, 130,4, 130,0, 129,4, 129,0, 128,2, 128,0, 124,3, 121,8, 117,9, 113,5, 60,3, 50,7, 41,5; e/z (ES) 329 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, C 73,15 H 4,91 N 17,06

Encontrado C 72,81 H 4,95 N 16,90.

Exemplo 67

Hidrocloreto de 3-[7-(4-metil-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 66:

p.f. 260-263°C;

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J=6,8$), 7,81

(1H, s), 7,67 (3H, m), 7,16 (4H, s), 6,52 (1H, s), 4,74 (1H, d, J=14,7), 4,72 (2H, s), 4,58 (1H, d, J=14,7), 2,28 (3H, s);

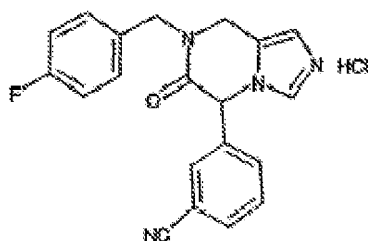
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,9, 137,4, 136,6, 134,3, 133,5, 133,0, 132,9, 131,5, 130,7, 129,6, 128,3, 125,2, 118,6, 115,6, 112,5, 60,8, 49,7, 41,0, 21,0; e/z (ES) 342 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$, C 66,57 H 5,05 N 14,79

Encontrado C 66,23 H 4,94 N 14,43.

Exemplo 68

Hidrocloreto de 3-[7-(4-fluoro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 66:

p.f. 260-263°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,08 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=6,8), 7,82 (1H, s), 7,67 (3H, m), 7,35 (1H, d, J=8,7), 7,33 (1H, d, J=8,7), 7,16 (2H, app t, J=8,7), 6,51 (1H, s), 4,80 (1H, d, J=15,0), 4,79 (1H, d, J=16,9), 4,72 (1H, d, J=16,9), 4,59 (1H, d, J=15,0);

PE1537114

- 127 -

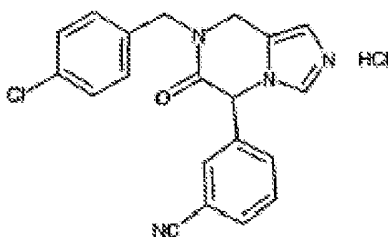
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,1, 162,0 (d, $J=243,4$), 136,6, 134,4, 133,5, 133,0, 132,4 (d, $J=2,9$), 131,6, 130,7, 130,4 (d, $J=8,0$), 125,1, 118,6, 115,8 (d, $J=21,8$), 115,7, 112,5, 60,8, 49,6, 41,2; e/z (ES) 347 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OF HCl}$, C 62,75 H 4,21 N 14,64

Encontrado C 62,40 H 3,86 N 14,28.

Exemplo 69

Hidrocloreto de 3-[7-(4-cloro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 66:

p.f. 236-238°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,08 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J=7,2$), 7,83 (1H, s), 7,69 (3H, m), 7,42 (2H, d, $J=8,7$), 7,32 (1H, d, $J=8,7$), 6,52 (1H, s), 4,81 (1H, d, $J=15,1$), 4,79 (1H, d, $J=16,2$), 4,73 (1H, d, $J=16,2$), 4,59 (1H, d, $J=15,1$);

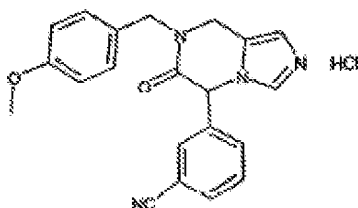
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,2, 136,6, 135,2, 134,4, 133,5, 133,0, 132,7, 131,6, 130,7, 130,2, 129,0, 125,1, 118,6, 115,7, 112,5, 60,8, 49,4, 41,3; e/z (ES) 363 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$, C 59,62 H 3,85 N 13,91

Encontrado C 59,69 H 3,97 N 13,83.

Exemplo 70

Hidrocloreto de 3-[7-(4-metoxi-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 66:

p.f. 246-248°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,08 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J=6,8$), 7,80 (1H, s), 7,69 (3H, m), 7,22 (2H, d, $J=8,2$), 6,91 (2H, d, $J=8,2$), 6,51 (1H, s), 4,73 (1H, d, $J=14,7$), 4,71 (2H, s), 4,55 (1H, d, $J=14,7$), 3,74 (3H, s);

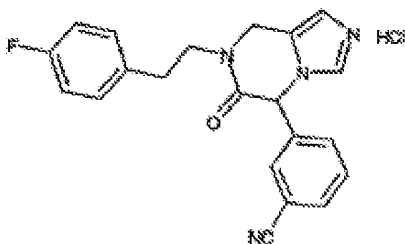
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,9, 159,2, 136,7, 134,3, 133,4, 132,9, 131,5, 130,7, 129,8, 127,9, 125,1, 118,6, 115,7, 114,4, 112,5, 60,7, 55,4, 49,4, 40,9; e/z (ES) 359 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$, C 63,88 H 4,85 N 14,19

Encontrado C 63,61 H 4,73 N 13,95.

Exemplo 71

Hidrocloreto de 3-[7-(4-fluoro-fenetil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 66:

p.f. 221-223°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,05 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J=7,9$), 7,72 (1H, s), 7,66 (2H, m), 7,51 (1H, d, $J=8,3$), 7,18 (2H, dd, $J=8,7$, 5,7), 6,99 (2H, m), 6,40 (1H, s), 4,81 (1H, d, $J=16,6$), 4,70 (1H, d, $J=16,6$), 3,86 (1H, m), 3,58 (1H, m), 2,84 (2H, m);

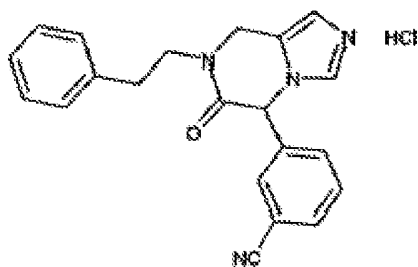
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,2, 160,6 (d, $J=243,0$), 136,0, 134,2, 133,9, 132,9, 132,0, 130,7, 130,3 (d, $J=7,6$), 130,2, 124,8, 118,1, 115,2, 114,9 (d, $J=21,3$), 112,0, 60,26, 48,0, 41,06, 31,2; e/z (ES) 361 ($M+1$, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OF HCl}$, C 63,56 H 4,57 N 14,12

Encontrado C 63,28 H 4,44 N 14,01.

Exemplo 72

Hidrocloreto de 3-[7-fenetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 66:

p.f. 203-205°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,07 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J=7,5$), 7,70 (1H, s), 7,66 (2H, m), 7,52 (1H, d, $J=8,3$), 7,18 (5H, m), 6,42 (1H, s), 4,80 (1H, d, $J=16,6$), 4,67 (1H, d, $J=16,6$), 3,86 (1H, m), 3,60 (1H, m), 2,85 (2H, m);

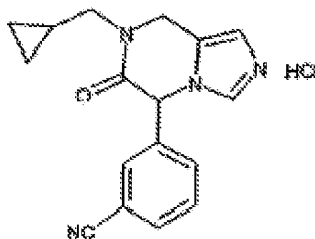
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,6, 138,6, 136,5, 134,4, 133,3, 132,5, 131,2, 130,7, 129,0, 128,7, 126,7, 125,2, 118,6, 115,6, 112,5, 60,7, 48,6, 41,6, 32,6; e/z (ES) 343 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ HCl, C 66,57 H 5,05 N 14,79

Encontrado C 66,27 H 4,91 N 14,62.

Exemplo 73

Hidrocloreto de 3-[7-ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 66:

p.f. 225-227°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,12 (1H, s), 7,92 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,67 (2H, m), 6,47 (1H, s), 4,94 (1H, d, $J=16,9$), 4,91 (1H, d, $J=16,9$), 3,39 (2H, d, $J=7,2$), 1,05 (1H, m), 0,48 (2H, m), 0,28 (2H, m);

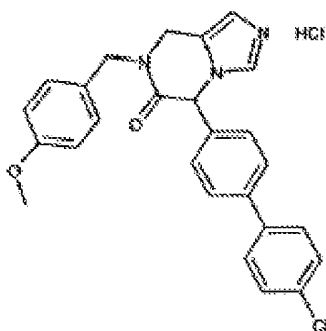
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 161,9, 136,0, 133,5, 132,6, 132,0, 130,8, 130,0, 124,6, 117,8, 114,8, 111,8, 59,9, 50,4, 40,6, 8,3, 2,8, 2,7; e/z (ES) 293 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ HCl, C 62,10 H 5,21 N 17,04

Encontrado C 62,02 H 5,05 N 17,11.

Exemplo 74

Hidrocloreto de 5-(4'-clorobifenil-4-il)-7-(4-metoxibenzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



A uma solução do composto em título do Exemplo 21, 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0,125g, 0,30 mmol) em DMF (2 mL) é adicionado fosfato de potássio (0,129 g, 0,61 mmol) e ácido 4-clorofenil borónico (0,057 g, 0,36 mol) seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio (II) (0,025g, 10mol%). A mistura de reacção é desgaseificada, purgada com azoto depois aquecida a 95°C durante 5 horas. A mistura de reacção é dividida entre água e EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (sulfato de sódio anidro) e concentradas. O resíduo é sujeito a cromatografia flash (sílica) eluindo com EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para dar 5-(4'-clorobifenil-4-il)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona o qual é dissolvido em éter dietílico e tratado com HCl(g)-MeOH e o produto precipitou, hidrocloreto de 5-(4'-clorobifenil-4-il)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro[1,5-a]pirazin-6-ona é recolhido por filtração e é seco:

p.f. 270-273°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,19 (1H, s), 7,73 (5H, m), 7,54 (2H, d, J=8,3), 7,37 (2H, d, J=8,3), 7,22 (2H, d, J=8,6), 6,90 (2H, d, J=8,6), 6,49 (1H, s), 4,67 (4H, m), 3,73 (3H, s);

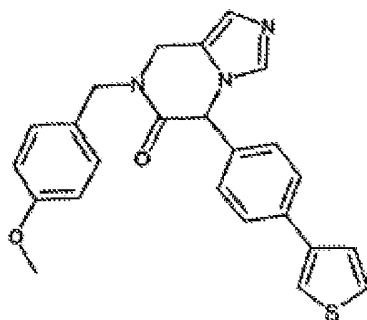
PE1537114

- 133 -

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,0, 158,8, 139,6, 137,9, 134,4, 133,9, 132,7, 129,4, 128,9, 128,5, 127,6, 127,4, 124,7, 115,3, 114,0, 60,8, 55,0, 48,9; e/z (ES) 444 (M+1, 100%).
calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl HCl}$, C 65,01 H 4,83 N 8,75
Encontrado C 64,64 H 4,78 N 8,74.

Exemplo 75

7-(4-Metoxi-benzil)-5-(4-tiofen-3-il-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 74:

p.f. 162-164°C;

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,89 (1H, dd, $J=2,8, 1,1$), 7,72 (2H, d, $J=8,3$), 7,65 (2H, m), 7,54 (1H, dd, $J=5,0, 1,1$), 7,15 (4H, app, t, $J=9,0$), 6,90 (1H, s), 6,87 (2H, d, $J=8,6$), 6,25 (1H, s), 4,55 (4H, m), 3,71 (3H, s);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 165,2, 159,1, 141,0, 136,2, 135,6, 135,2, 129,6, 128,6, 127,6, 127,1, 127,0, 126,5, 123,3, 122,7, 121,9, 114,4, 60,3, 55,4, 49,2, 41,5; e/z (ES) 416 (M+1, 100%).

PE1537114

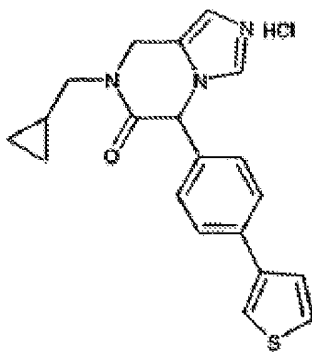
- 134 -

calculado para $C_{24}H_{21}N_3O_2S$, C 69,37 H 5,09 N 10,11

Encontrado C 69,19 H 5,08 N 9,91.

Exemplo 76

**Hidrocloreto de 7-ciclopropilmetil-5(4-tiofen-3-il-fenil)-
7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona**



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 74:

p.f. 217-219°C;

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 9,22 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J 2,9, 1,2), 7,78 (2H, d, J 8,3), 7,75 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J 5,0, 1,3), 7,33 (2H, d, J 8,3), 6,39 (1H, s), 4,97 (1H, d, J 16,7), 4,84 (1H, d, J 16,7), 3,50 (1H, dd, J 13,8, 7,0), 3,32 (1H, dd, J 13,8, 7,0), 1,03 (1H, m), 0,48 (2H, m), 0,28 (2H, m);

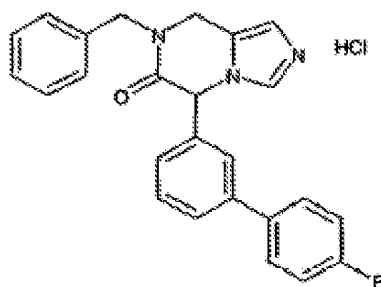
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,3, 162,7, 140,9, 136,3, 134,2, 134,0, 127,9, 127,7, 127,2, 126,5, 125,4, 122,2, 115,6, 61,2, 51,0, 41,3, 9,1, 3,7, 3,4; e/z (ES) 350 (M+1, 100%).

calculado para $C_{20}H_{19}N_3OS \cdot \text{HCl}$, C 62,25 H 5,22 N 10,89

Encontrado C 61,89 H 5,26 N 10,73.

Exemplo 77

Hidrocloreto de 7-benzil-5(4'-fluoro-bifenil-3-il)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 74:

p.f. 235-237°C;

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 9,16 (1H, s), 7,68 (4H, m), 7,54 (2H, m), 7,30 (8H, m), 6,49 (1H, s), 4,75 (4H, m);

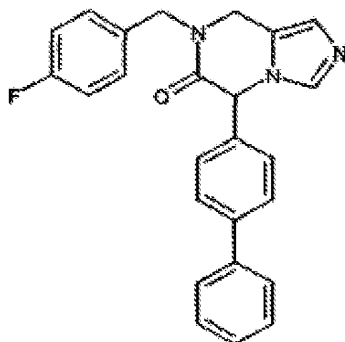
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 163,61, 162,75, 160,85, 140,6, 136,20, 134,40, 130, 32, 129,30, 129,20, 129,05, 128,22, 128,08, 127,95, 126,33, 125,86, 124,98, 116,33, 116,04, 115,89, 61,45, 50,00, 41,28; e/z (ES) 398 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$, C 68,63 H 4,93 N 9,60

Encontrado C 68,35 H 4,73 N 9,66.

Exemplo 78

5-Bifenil-4-il-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

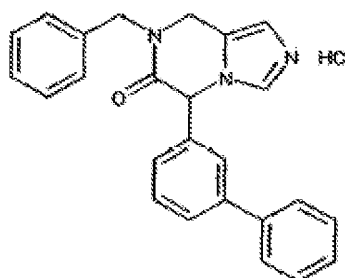


O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 74:

p.f. 189-190°C; e/z (ES) 398 (M+1, 100%).

Exemplo 79

7-Benzil-5-bifenil-3-il-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

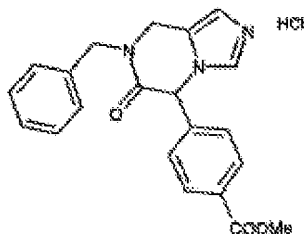


O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 74:

p.f. 232-234°C; e/z (ES) 380 (M+1, 100%).

Exemplo 80

Hidrocloreto de 4-(7-benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzoato de metilo



A uma solução do composto em título do Exemplo 23, 7-benzil-5-(4-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0,202g, 0,53 mmol) em DMSO:MeOH (2 mL; 5:1) são adicionados trietilamina (0,147 mL, 1,06 mmol), difenilfosfinopropano (0,044 g, 20 mol%), e acetato de paládio (II) (0,024 g, 20 mol%). A mistura de reação é arrefecida, depois dividida entre água e EtOAc. Segue-se a lavagem das fases orgânicas combinadas com salmoura, secagem (sulfato de sódio anidro) o resíduo é sujeito a cromatografia flash (sílica) eluindo com EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para dar a desejada base livre como um óleo, o qual é dissolvido em metanol e é adicionado HCl (g) em éter dietílico para produzir hidrocloreto de 4-(7-benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzoato de metilo:

p.f. 236-238°C;

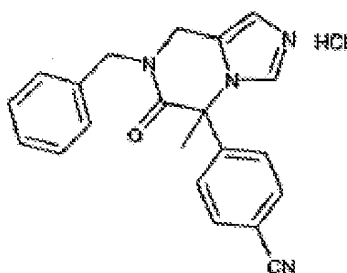
¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,16 (1H, s), 8,01 (2H, d, J=8,4), 7,71 (1H, s), 7,44 (2H, d, 8,4), 7,33 (3H, m), 7,23 (2H, m), 6,58 (1H, s), 4,70 (4H, m), 3,87 (3H, s).;

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 166,0, 163,2, 139,9, 136,1, 134,5, 130,6, 130,3, 129,0, 128,1, 127,8, 125,2, 115,8, 61,4, 52,7, 49,9, 41,1; e/z (ES) 362 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$, C 62,82 H 5,06 N 10,50
Encontrado C 62,82 H 5,06 N 10,47.

Exemplo 81

Hidrocloreto de 4-(7-benzil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo



A uma solução do composto em título do Exemplo 3, 4-(7-benzil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo (0,24g, 0,63 mmol) em 5 mL de THF a -78°C é adicionado LHMDS (0,70 mL, 0,70 mmol) e a solução resultante é agitada durante 15 minutos. A esta solução é adicionado iodeto de metilo (0,040 mL, 0,67 mmol) e a solução é agitada durante 15 minutos, depois é gradualmente aquecida até à temperatura ambiente. A mistura de reacção é temperada pela adição de NH_4Cl e é extraída com EtOAc. A solução orgânica é lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio anidro) e evaporada num óleo. A purificação por cromatografia flash (sílica) eluindo com

EtOAc:MeOH:NH₄OH (95:5:0,5) dá a base livre que é dissolvida em acetona e é adicionado HCl (g) em éter dietílico para produzir hidrocloreto de 4-(7-benzil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo:

p.f. 230-232°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,54 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,7), 7,74 (1H, s), 7,32 (3H, m), 7,22 (2H, d, J=8,7), 7,15 (2H, m), 4,73 (1H, d, J=16,9), 4,71 (1H, d, J=14,6), 4,66 (1H, d, J=14,6), 4,12 (1H, d, J=16,9), 2,25 (3H, s).;

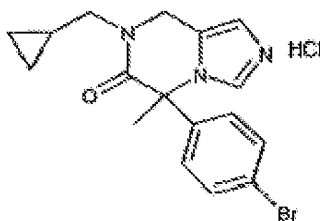
¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 163,1, 141,1, 133,8, 132,3, 131,3, 126,8, 125,8, 125,7, 12,0, 123,7, 116,2, 114,2, 110,0, 64,6, 48,4, 38,5, 22,6; e/z (ES) 343 (M+1, 100%).

calculado para C₂₁H₁₈N₄O HCl, C 66,58 H 5,05 N 14,79

Encontrado C 66,41 H 5,01 N 14,80.

Exemplo 82

Hidrocloreto de 5-(4-bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 81:

p.f. 228-230°C;

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 9,35 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,39 (2H, d, $J=8,4$), 4,63 (1H, d, $J=16,5$), 3,99 (1H, d, $J=16,5$), 3,31 (1H, dd, $J=13,8$, 7,0), 2,95 (1H, dd, $J=13,8$, 7,0), 1,91 (3H, s), 0,71 (1H, m), 0,18 (2H, m), 0,0 (2H, m);

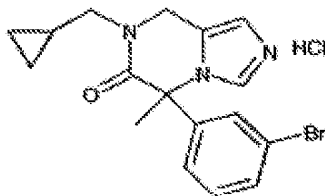
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 165,4, 162,7, 137,9, 134,3, 132,60, 127,2, 126,4, 122,6, 116,0, 66,7, 51,6, 25,0, 9,0, 3,6, 3,2; e/z (ES) 360/362 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O HCl}$, C 51,47 H 4,83 N 10,59

Encontrado C 51,15 H 4,76 N 10,38.

Exemplo 83

Hidrocloreto de 5-(3-bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 81:

p.f. 234-236°C;

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 0,20-0,34 (2H, m), 0,41-0,49 (2H, m), 0,92-1,04 (1H, m), 2,15 (3H, s), 3,22 (1H, dd, $J=13,8$, 7,2), 3,55 (1H, dd, $J=13,8$, 7,2), 4,27 (1H, d, $J=16,3$), 4,86 (1H, d, $J=16,3$), 7,00 (1H, d, $J=8,0$), 7,27 (1H, s), 7,39 (1H, t, $J=8,0$), 7,74 (1H, s), 9,46 (1H, s);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 3,26, 3,49, 9,04, 25,05, 40,86, 51,71,

PE1537114

- 141 -

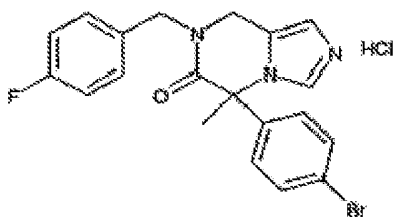
66,48, 116,54, 122,88, 124,08, 126,18, 127,81, 131,84, 132,30, 134,45, 140,98, 165,40; e/z (ES) 360/362 (M+1, 100%).

calculado para $C_{17}H_{18}BrN_3O \cdot HCl$, C 51,47 H 4,83 N 10,59

Encontrado C 51,11 H 4,87 N 10,48.

Exemplo 84

Hidrocloreto de 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 81:

p.f. 235-237°C;

1H -RMN (DMSO- d_6) δ 9,54 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,7), 7,25 (2H, dd, J=8,7 5,7), 7,14 (2H, app t, J=8,9), 6,95 (2H, d, J=8,7), 4,72 (1H, d, J=16,6), 4,67 (2H, s), 4,11 (1H, d, J=16,6), 2,2 (3H, s);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 165,7, 162,0(d, J=243,0), 137,7, 134,4, 132,5, 132,4, 130,3(d, J=8,3), 127,2, 126,0, 122,7, 116,2, 115,8(d, J=21,9), 66,7, 49,8, 25,0; e/z (ES) 413/415 (M+1, 100%).

calculado para $C_{20}H_{17}BrFN_3O \cdot HCl$, C 53,29 H 4,02 N 9,32

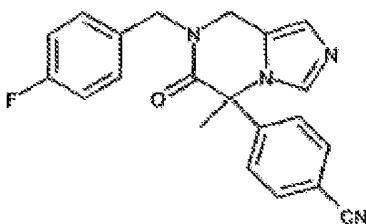
PE1537114

- 142 -

Encontrado C 53,39 H 3,73 N 9,28.

Exemplo 85

4-[7-(4-fluoro-benzil)-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 81:

p.f. 66-70°C;

^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,3$, 2H), 7,11-6,94 (m, 7H), 4,63 (app. T, $J=15,0$, 2H), 4,32 (d, $J=15,5$, 1H), 4,00 (d, $J=15,7$, 1H), 2,22 (s, 3H);

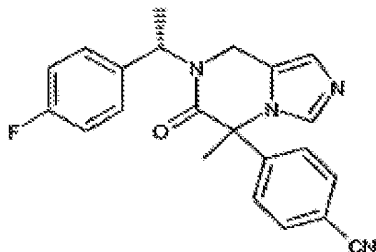
^{13}C RMN (CDCl_3) δ 167,4, 162,9(d, $J=245,2$), 145,5, 134,2, 133,2, 131,4(d, $J=8,3$), 125,9, 125,0, 123,7, 118,3, 116,3(d, $J=21,0$), 113,2, 65,7, 51,0, 41,8, 25,6; MS (m/z) 360,8 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$, C 69,23 H 4,78 N 15,38

Encontrado C 69,16 H 4,91 N 15,18.

Exemplo 86

4-{7-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il}-benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 81. O produto é obtido como uma mistura de diastereómeros. Os diastereómeros podem ser separados utilizando cromatografia em sílica.

Diastereómero 1 (menos polar): p.f. 78-82°C; $[\alpha]_D$ -3,3 (c 1,00, MeOH);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,0, 2H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,22 (d, J=9,0, 2H), 7,04 (d, J=9,0, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,79 (q, J=6,0, 1H), 4,20 (d, J=15,0, 1H), 3,88 (d, J=15,0, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,0, 3H);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 166,9, 145,8, 139,8, 134,9, 133,5, 129,0, 127,9, 127,1, 125,8, 123,9, 118,6, 111,6, 65,2, 52,1, 36,5, 25,2, 15,9; MS (m/z) 356,8 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$, C 73,69 H 5,64 N 15,63

Encontrado C 73,29 H 5,92 N 15,45.

Diastereómero 2 (mais polar): p.f. 72-75°C; $[\alpha]_D$ -147,0 (c, 1,00, MeOH);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,84 (d, J=9,0, 2H), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,0, 2H), 5,82 (q, J=9,0, 1H), 4,53 (d, J=15,0, 1H), 3,23 (d, J=15,0, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,50 (d, J=9,0, 3H);

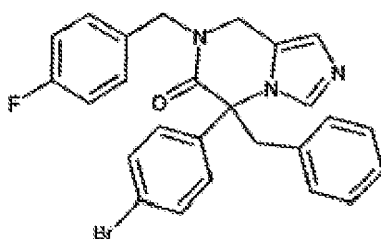
PE1537114

- 144 -

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 164,6, 143,3, 137,1, 132,6, 131,1, 126,6, 125,8, 125,0, 123,7, 122,2, 121,8, 116,4, 109,3, 63,1, 49,75, 34,2, 22,7, 13,4; MS (m/z) 357,1 (M+1, 100%).
calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$, C 73,69 H 5,64 N 15,63
Encontrado C 73,23 H 5,87 N 15,12.

Exemplo 87

5-Benzil-5-(4-bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 81:

p.f. 166-168°C;

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 7,81 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=8,6), 7,14 (7H, m), 7,04 (2H, app t, J=7,5), 6,79 (2H, d, J=7,2), 6,73 (1H, s), 4,75 (1H, d, J=14,5), 4,40 (1H, d, 16,1), 4,28 (1H, d, J=14,5), 4,18 (1H, d, J=13,7), 3,73 (2H, m);

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 166,2, 162,0(d, J=243,8), 141,6, 135,4, 135,1, 132,3, 132,0, 130,6(d, J=8,3), 130,0, 128,6, 128,3, 127,4, 122,6, 122,5, 122,0, 115,6 (d, J=21,9), 67,67, 49,7, 43,2, 41,7; e/z (ES) 489/491 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrFN}_3\text{O}$, C 63,68 H 4,32 N 8,57

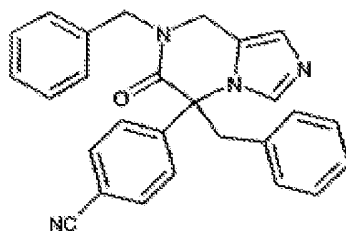
PE1537114

- 145 -

Encontrado C 63,68 H 4,34 N 8,45.

Exemplo 88

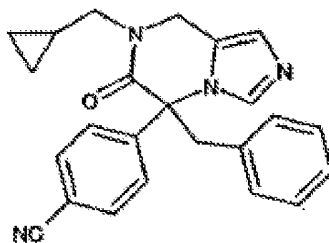
4-(5,7-Dibenzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 81:
p.f. 246-248°C;

Exemplo 89

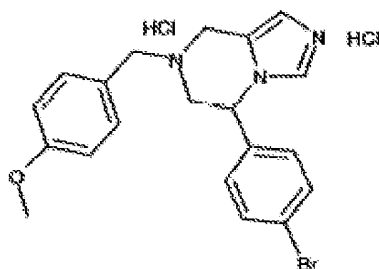
4-(5-Benzil-7-ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo



O composto em título é preparado analogamente ao Exemplo 81:
p.f. 156-158°C.

Exemplo 90

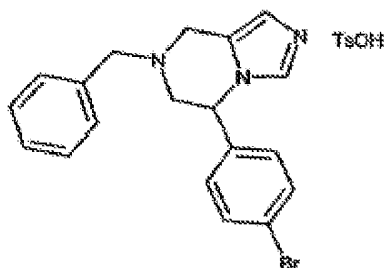
**Dihidrocloreto de 5-(4-bromofenil)-7-(4-metoxi-benzil)-
5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina**



A uma solução do composto em título do Exemplo 21, 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0,471g, 1,14 mmol) em THF (5 mL) à temperatura ambiente é adicionado borano (6,85 mL, 6,85 mmol). A reacção é agitada durante 18 horas e temperada com MeOH. A mistura de reacção é evaporada até secar, é dividida entre água e EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (sulfato de sódio anidro) concentradas e o resíduo é sujeito a cromatografia flash (sílica) eluindo com EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para dar o material desejado. Este material é dissolvido em éter dietílico, HCl(g)-MeOH é adicionado e o hidrocloreto cristaliza para conseguir dihidrocloreto de 5-(4-bromofenil)-7-(4-metoxi-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina:
p.f. 270-273°C;

Exemplo 91

p-Tolueno sulfonato 5-(4-bromofenil-7-benzil- 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina



A uma solução do composto em título do Exemplo 23, 5-(4-bromo-fenil)-7-benzil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0,471g, 1,14 mmol) em THF (5 mL) à temperatura ambiente é adicionado borano (6,85 mL, 6,85 mmol). A reacção é agitada durante 18 horas e temperada com MeOH. A mistura de reacção é evaporada até secar, é dividida entre água e EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (sulfato de sódio anidro) concentradas e o resíduo é dissolvido em acetona, é adicionado ácido p-tolueno sulfónico e o p-toluenosulfonato 5-(4-bromofenil)-7-benzil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina desejado cristaliza:

p.f. 223-225°C;

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 8,81 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J=8,7$), 7,51 (1H, s), 7,47 (2H, d, $J=7,8$), 7,27 (5H, m), 7,20 (2H, m), 7,11 (2H, d, $J=7,8$), 5,70 (1H, dd, $J=6,4$, 4,1), 3,85 (1H, d, $J=13,3$), 3,78 (1H, d, $J=14,9$), 3,75 (1H, d, $J=13,3$), 3,68 (1H, d, $J=14,9$), 3,17 (1H, dd, $J=12,4$, 4,1), 2,91 (1H,

dd, J=12,4, 6,4), 2,29 (3H, s);

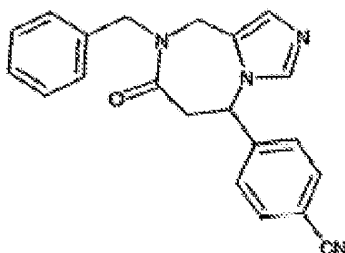
^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 145,8, 137,9, 137,4, 136,9, 134,3, 131,5, 129,5, 128,7, 128,5, 128,2, 127,9, 127,3, 125,4, 121,8, 114,7, 59,9, 57,5, 55,7, 46,7, 20,7; e/z (ES) 368/370 (M+1, 100%).

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3$, C 57,78 H 4,85 N 7,77

Encontrado C 57,79 H 4,85 N 7,73.

Exemplo 92

4-(8-Benzil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo



A. 3-[5-(*t*-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)propionato de metilo

A uma solução do composto em título E no Exemplo 1, 4-(5-*t*-butil-dimetilsilaniloxi-metil-imidazoil-1-il-metil)benzonitrilo (3,15 g, 9,63 mmol) em THF (30 mL) a -78°C é adicionado gota a gota 1,0M LHMDs (10 mL, 10,0 mmol) e é agitado durante 10 minutos. Bromoacetato de metilo (0,91mL, 9,63 mmol) é adicionado e a solução é agitada durante 10 minutos, depois é temperada com cloreto de

amónio. Ao aquecer a reacção é dividida entre EtOAc e salmoura, depois disso as fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro e a remoção dos solventes *in vacuo* produz um óleo viscoso. O resíduo é sujeito a cromatografia flash (gel de sílica) eluindo com EtOAc:MeOH:NH₄OH (95:5:0,5) para dar 3-[5-(*t*-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato de metilo:

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,64 (2H, d, J=8,4), 7,59 (1H, s), 7,28 (2H, d, J=8,4), 6,95 (1H, s), 6,05 (1H, m), 4,62 (1H, d, J=13,2), 4,46 (1H, d, J=13,2), 3,66 (3H, s), 3,32 (1H, dd, J=16,3, 9,4), 3,19 (1H, dd, J=16,3, 7,0), 0,83 (9H, s), 0,02 (3H, s), 0,00 (3H, s);

¹³C RMN (CDCl₃) δ 170,0, 144,8, 136,4, 133,1, 131,4, 128,9, 118,5, 112,7, 55,4, 52,7, 40,6, 26,1, 18,8, -0,0, -5,1; e/z (ES) 400 (M+1, 100%).

B. 3-[5-(hidroximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato de metilo

O composto em título A, 3-[5-(*t*-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-cianofenil)-propionato de metilo (0,98g, 2,46 mmol) e ácido p-toluenossulfónico (0,55 g, 2,9 mmol) são agitados em MeOH (10 mL) à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reacção é evaporada num óleo e dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio aquoso saturado. As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio anidro e a remoção do solvente *in vacuo* rende 3-[5-(hidroximetil)-

imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato de metilo como um óleo:

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,65 (2H, d, $J=8,4$), 7,62 (1H, s), 7,31 (2H, d, $J=8,4$), 6,98 (1H, s), 6,05 (1H, dd, $J=9,2, 6,2$), 4,62 (1H, d, $J=13,5$), 4,47 (1H, d, $J=13,5$), 3,67 (3H, s), 3,36 (1H, dd, $J=16,5, 9,2$), 3,21 (1H, dd, $J=16,5, 6,2$);
e/z (ES) 286 ($M+1$, 100%).

C. 3-[5-formil-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato de metilo

A uma solução do composto em título B, 3-[5-(hidroximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato de metilo (0,60 g, 2,11 mmol) em DCM (7,0 mL) é adicionado periodinato Dess-Martin (solução 15% p, 7,0 mL, 3,2 mmol) e a reação é agitada durante 3 horas. A mistura de reação é dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio-tiosulfato de sódio. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas (sulfato de sódio anidro) e concentradas. O resíduo é sujeito a cromatografia flash (sílica) eluindo com EtOAc:MeOH (9:1) para dar 3-[5-formil-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato de metilo como um óleo:

^1H RMN (CDCl_3) δ 9,68 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J=8,5$), 7,37 (2H, d, $J=8,5$), 6,63 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,43 (1H, dd, $J=16,5, 8,5$), 3,30 (1H, dd, $J=16,5, 6,6$);

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 178,9, 169,2, 144,9, 143,0, 141,8, 132,7, 130,8, 127,4, 118,0, 112,5, 56,5, 52,4, 39,0; e/z (ES) 284 ($M+1$, 100%).

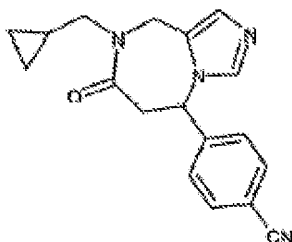
D. 4-(8-Benzil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo

A uma solução do composto em título C, 3-[5-formil-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato de metilo (0,22 g, 0,78 mmol) em DCE (5 mL) é adicionada benzilamina (0,100 mL, 0,92 mmol) seguida de triacetoxiborohidreto de sódio (0,49 g, 2,3 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, depois dividida entre EtOAc e bicarbonato de sódio aquoso saturado e a solução orgânica é lavada com salmoura, seca (sulfato de sódio anidro) e concentrada. O resíduo é sujeito a cromatografia flash (sílica) eluindo com EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para dar 4-(8-benzil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo:

p.f. 65°C; e/z(ES) 343 (M+1, 100%).

Exemplo 93

4-(8-Ciclopropilmetil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo



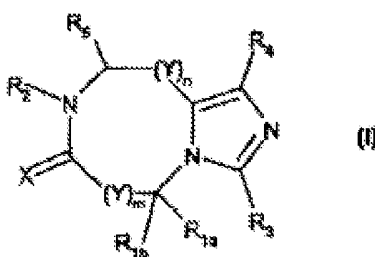
O composto em título é preparado analogamente ao
Exemplo 92:

p.f. 178-180°C; e/z (ES) 307 (M+1, 100%).

Lisboa, 6 de Novembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula I



em que

X é oxigénio ou H₂;

Y é -CRR'- em que

R e R' são independentemente hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo ou heteroaralquilo.

R_{1a} é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heterociclilo ou heteroaralquilo contando que R_{1a} não seja 9H-carbazol-2-il quando R₂ é metilo, m é zero ou um inteiro de 1, n é zero, X é H₂, e R_{1b}, R₃, R₄ e R₅ são hidrogénio;

R_{1b} é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo ou heteroarilo;

R₂ é R₆-(CHR₇)_p- em que

R₆ é opcionalmente susbtituído por alquilo, cicloalquilo, arilo ou heterociclio;

R₇ é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, arilo, heteroarilo ou aralquilo;

p é zero ou um inteiro de 1 a 4;

R₃ e R₄ são independentemente hidrogénio, halogénio, opcionalmente substituído por aquilo, arilo ou heteroqrilo; ou

R₄-C pode ser substituído por azoto;

R₅ é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, arilo heteroarilo aralquilo ou heteroaralquilo;

m e n são independentemente zero ou um inteiro de 1 contando que a soma de m e n não seja 2;

com a condição de que quando R₃, R₄, R₅, R, R', R_{1b} e R_{1a} são hidrogénio, X é H₂, m=0 e n=1, então R₂ não é -CH₂-CH=CMe₂ ou não é -CH₂Ph; ou quando m=1 e n=0, R_{1a}, R_{1b}, R, R', e R₅ são hidrogénio, X é H₂, R₂ é CH₃, então R₃ não é hidrogénio quando R₄ é hidrogénio ou R₃ não é Me quando R₄ é I-Pro, ou R₃ não é n-Pr quando R₄ é Et ou R₂ não é I-Pr quando R₄ é Et ou R₃ não é I-Pr quando R₄ é n-Pr, ou R₄ é n-Pr, ou R₃ não é I-Pr quando R₄ é I-Pr, ou quando m=0 e n=0 ou m=1 e n=0, R₅, R₄, R₃, R e R' são hidrogénio, R₂ é CH₃, X é H₂, R_{1a} é hidrogénio, R_{1b} não carbazolilo; ou quando m=0 e n=0, R₅, R₄, R₃, R e R' são hidrogénio, R₂ é CH₃, X é H₂, R_{1a} é hidrogénio, R_{1b} não é fluorenilo; ou quando n=0 e m=1, R_{1b}, R_{1a}, R, R', R₃ e R₄ são hidrogénio, R₂ é CH₃, X é H₂, R₅ não é carbazolilo;

em que

- Grupos alquilo substituídos são grupos alquilo substituídos por um ou mais dos grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em halo, hidroxi, cicloalquilo, alcanoilo, alcoxi, alquiloalquilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo,

sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, arilo, alquênilo, alquinilo, aralcoxi, guanidino, heterociclilo incluindo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, piperidilo e morfolinilo.

- O termo "cicloalquilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos de 3-12 átomos de carbono, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos opcionalmente substituídos, cada um dos quais pode ser substituído por um ou mais substituintes, seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo, halo, oxo, hidroxí, alcoxi, alcanóilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo e heterociclilo.

- O termo "arilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos monocíclicos ou bicíclicos que têm 6-12 átomos de carbono na porção de anel, podendo cada um dos quais ser opcionalmente substituído por 1-4 substituintes, seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo opcionalmente substituído, trifluorometilo, cicloalquilo, halo, hidroxí, alcoxi, acilo, alcanóilo, ariloxi, amino opcionalmente substituído, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido e heterociclilo.

- O termo "heterociclilo" refere-se a um heterociclo aromático, opcionalmente substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior ou halo;

- Grupos heterociclilo podem ser substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados a partir de grupos que

consistem em alquilo, hidroxí, ou protegidos por hidroxí; halo, oxo, isto é, =O; amino opcionalmente substituído, alquilamino ou dialquilamino; alcoxi, cicloalcoxi, carboxi, heterociclooxi, alcóxicarbonilo, mercapto; nitro; ciano; sulfamoilo ou sulfonamido; arilo, alcanóiloxi, aroiloxi, ariltio, ariloxi, alquiltio, formilo, carbamoilo, aralquilo; e arilo substituído por arilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxí, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino ou halo;

- O termo "amino opcionalmente substituído" refere-se a um grupo amino primário ou secundário o qual pode ser opcionalmente substituído por um substituinte, seleccionado a partir do grupo que consiste em acilo, sulfonilo, alcóxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, e carbamoilo;

- O termo "alquilo inferior" refere-se aos grupos alquilo opcionalmente substituídos como descrito anteriormente tendo 1-7 átomos de carbono;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que

Y é -CRR'- no qual R e R' são hidrogénio;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um

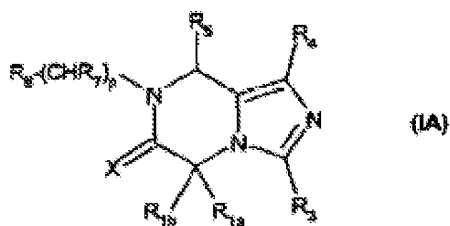
seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2 em que

m e n são zero;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3 de fórmula IA



em que

X é oxigénio ou H₂;

R_{1a} é alquilo inferior, arilo ou heteroarilo contanto que R_{1a} não seja 9H-carbazol-2-il quando R₆ é metilo, p é zero, X é H₂, e R_{1b}, R₃, R₄ e R₅ são hidrogénio;

R_{1b} é hidrogénio, alquilo inferior, aralquilo ou heteroaralquilo;

R₆ é cicloalquilo, arilo ou heteroarilo;

R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior;

p é zero ou um inteiro de 1 ou 2;

R_3 , R_4 e R_5 são hidrogénio;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

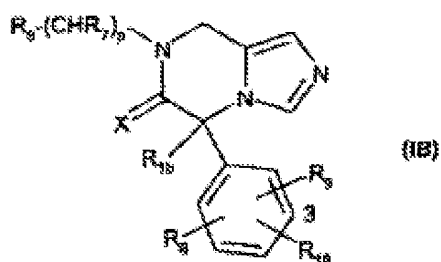
5. Composto de acordo com a reivindicação 4 em que

R_{1a} é arilo monocíclico;

R_{1b} é hidrogénio, alquilo inferior ou aralquilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5 de fórmula IB



em que

X é oxigénio ou H_2 ;

R_{1b} é hidrogénio, alquilo inferior ou aralquilo;

R_6 é cicloalquilo, arilo ou heteroarilo;

R_7 é hidrogénio ou alquilo inferior;

p é zero ou um inteiro de 1 ou 2;

R_8 , R_9 e R_{10} são independentemente hidrogénio, hidroxí,

halogénio, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo opcionalmente substituído, cicloalquilo, amino opcionalmente substituído, alcoxi, alquiltio, carboxi, sulfonilo, carbamoilo, arilo, ariloxi, ariltio ou heterociclilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6 em que

X é oxigénio ou H₂;

R_{1b} é hidrogénio, alquilo inferior ou aralquilo;

R₆ é cicloalquilo, arilo, ou heteroarilo;

R₇ é hidrogénio, ou alquilo inferior;

p é um inteiro de 1;

R₈ é hidrogénio;

R₉ é hidrogénio, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

R₁₀ é halogénio, ciano ou trifluorometilo;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7 em que

X é oxigénio;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu

diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

9. Composto de acordo com a reivindicação 7 em que

R₆ é C₃₋₆cicloalquilo, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

10. Composto de acordo com reivindicação 7 em que

R₁₀ está localizado na posição 3:

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1 o qual é seleccionado a partir de:

4-(7-Ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-Benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-Alil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(6-Oxo-7-propil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-Isopropil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-{7-[2-(4-Fluoro-fenil)]etil}-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il}-benzonitrilo;

4-[7-(3-Morfolin-4-il-propil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

7-(4-Metoxi-benzil)-5-(4-tiofen-3-il-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

4-[7-(4-Metil-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[7-(4-Cloro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[6-Oxo-7-(4-trifluorometil-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[6-Oxo-7-(3-metil-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[6-Oxo-7-(4-fluoro-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[6-Oxo-7-(3-trifluorometil-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-[6-Oxo-7-(3,4-dicloro-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

4-(7-Ciclopropil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;

4-(7-Ciclohexil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-

a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
4-(7-Ciclopentil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
4-[7-(2-Metoxietil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[7-(3-Metoxipropil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-(6-Oxo-7-piridin-4-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
7-Benzil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-Metil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-Benzil-5-(4-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclohexil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-Benzil-5-(3-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-trifluorometil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-metil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenetil)-7,8-dihidro-

imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-cloro-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metil-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-fenetil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-furan-2-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-tiofen-3-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-furan-3-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-3-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-2-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclohexilmetil-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
Éster t-butílico de ácido 4-[5-(3-Bromo-fenil)-6-oxo-5,6-
dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]piperidina-1-
carboxílico;
5-(3-Bromo-fenil)-7-piperidin-4-ilmetil-7,8-dihidro-

imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
(R)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
(S)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
(R)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
(S)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
(R)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
(S)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
(R)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
(S)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
4-[(R)-6-Oxo-7-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;
4-[(S)-6-Oxo-7-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-dihidro-
imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
7-Benzil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-(4-Metil-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-(4-Fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-
ona;
3-(7-Benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-
5-il]benzonitrilo;
3-[7-(4-Metil-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-[7-(4-Fluoro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-[7-(4-Cloro-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-[7-(4-Metoxi-benzil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-[7-(4-Fluoro-fenetil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-(7-Fenetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

3-(7-Ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

5-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-7-(4-metoxi-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-(4-Metoxi-benzil)-5-(4-tiofen-3-il-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-Ciclopropilmetil-5-(4-tiofen-3-il-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-Benzil-5-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-Bifenil-4-il-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

7-Benzil-5-bifenil-3-il-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

4-(7-benzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzoato de metilo;

4-(7-Benzil-5-metil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo;

5-(4-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

4-[7-(4-Fluoro-benzil)-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]benzonitrilo;

4-{(R)-7-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il}-benzonitrilo;

4-{(S)-7-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il}-benzonitrilo;

5-Benzil-5-(4-fluoro-fenil)-7-(4-fluoro-benzil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

4-(5,7-Dibenzil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo;

4-(5-Benzil-7-ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)benzonitrilo;

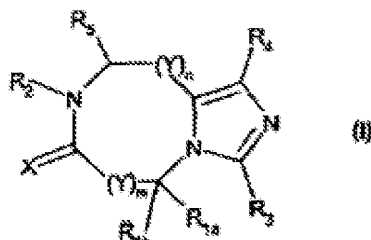
5-(4-Bromofenil)-7-(4-metoxi-benzil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina;

4-(8-Benzil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo; e

4-(8-Ciclopropilmetil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos.

12. Utilização de um composto de fórmula I



em que

X é oxigénio ou H₂;

Y é -CRR'- no qual

R e R' são independentemente hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo ou heteroaralquilo;

R_{1a} é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heterociclilo ou heteroaralquilo contanto que R_{1a} não seja 9H-carbazol-2-il quando R₂ é metilo, m é zero ou um inteiro de 1, n é zero, X é H₂, e R_{1b}, R₃, R₄ e R₅ são hidrogénio;

R_{1b} é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo ou heteroarilo; ou

R₂ é R₆-(CHR₇)_p- em que

R₆ é opcionalmente susbtituído por alquilo, cicloalquilo, arilo ou heterociclio;

R₇ é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, arilo, heteroarilo ou aralquilo;

p é zero ou um inteiro de 1 a 4;

R₃ e R₄ são independentemente hidrogénio, halogénio, opcionalmente substituído por aquilo, arilo ou heteroarilo;

ou

R_4 -C pode ser substituído por azoto;

R_5 é hidrogénio, opcionalmente substituído por alquilo, arilo heteroarilo aralquilo ou heteroaralquilo;

m e n são independentemente zero ou um inteiro de 1 contando que a soma de m e n não seja 2;

em que

- grupos substituídos por alquilo são grupos alquilo substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de grupos que consistem em halo, hidroxí, cicloalquilo, alcanoilo, alcoxi, alquiloxialcoxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, arilo, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, guanidino, heterociclilo, incluindo indolilo, imidazoilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, piperidinilo, e morfolinilo;

- o termo "cicloalquilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos de 3-12 átomos de carbono, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos opcionalmente substituídos, cada um dos quais pode ser substituído por um ou mais substituintes, seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo, halo, oxo, hidroxí, alcoxi, alcanoilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo e heterociclilo.

- o termo "arilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos que têm 6-12 átomos de carbono na porção de anel, cada um dos quais pode ser

opcionalmente substituído por 1-4 substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo opcionalmente substituído, trifluorometilo, cicloalquilo, halo, hidroxí, alcoxi, acilo, alcanoiloxi, ariloxi, amino opcionalmente substituído, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido e heterociclilo.

- o termo "heteroarilo" refere-se a um heterociclo aromático, opcionalmente substituído por alquilo, alcoxi inferior ou halo;

- grupos heterociclilo podem ser substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo, hidroxí ou protegidos por hidroxí; halo; oxo, isto é, =O; opcionalmente substituído por amino, alquilamino ou dialquilamino; alcoxi; cicloalquilo; carboxi; heterociclooxi; alcóxicarbonilo; mercapto; nitro; ciano; sulfamoilo ou sulfonamido; arilo; alcanoiloxi; aroiloxi; ariltio; ariloxi; alquiltio; formilo; carbamoilo; aralquilo; e arilo substituído por alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxí, amino, acilamino, alquilmino, dialquilamino ou halo;

- o termo "amino opcionalmente substituído" refere-se a um grupo amino primário ou secundário que pode ser opcionalmente substituído por um substituinte seleccionado a partir do grupo que consiste em acilo, sulfonilo, alcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, heteroarilóxicarbonilo, aralcóxicarbonilo, heteroaralcóxicarbonilo, e carbamoilo;

- o termo "alquilo inferior" refere-se aos grupos alquilo opcionalmente substituídos como descrito anteriormente tendo 1-7 átomos de carbono; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou um seu diastereómero; ou uma sua mistura de diastereómeros; ou um seu isómero óptico; ou uma sua mistura de isómeros ópticos, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de doenças associadas a actividade síntese aldosterona.

13. Composto de fórmula I como definido na Reivindicação 12, para utilização como um medicamento, com a condição de que quando $m=0$ e $n=0$, R_5 , R_4 , R_3 , R e R' sejam hidrogénio, R_2 é CH_3 , X é H_2 , R_{1a} é hidrogénio, então R_{1b} não é carbazolilo; ou quando $m=0$ e $n=0$, R_5 , R_4 , R_3 , R e R' são hidrogénio, R_2 é CH_3 , X é H_2 , R_{1a} é hidrogénio, então R_{1b} não é fluorenilo; ou quando $n=0$ e $m=1$, R_{1b} , R_{1a} , R , R' , R_3 e R_4 são hidrogénio, R_2 é CH_3 , X é H_2 , então R_5 não é carbazolilo.

14. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto de fórmula I como definido na reivindicação 12, em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, com a condição de que quando $m=0$ e $n=0$ ou $m=1$ e $n=0$, R_5 , R_4 , R_3 , R e R' sejam hidrogénio, R_2 é CH_3 , X é H_2 , R_{1a} é hidrogénio, então R_{1b} não é carbazolilo; ou quando $m=0$ e $n=0$, R_5 , R_4 , R_3 , R e R' sejam hidrogénio, R_2 é CH_3 , X é H_2 , R_{1a} é hidrogénio, então R_{1b} não é fluorenilo; ou quando $n=0$ e

$m=1$, R_{1b} , R_{1a} , R , R' , R_3 e R_4 sejam hidrogénio, R_2 é CH_3 , X é H_2 , então R_5 não é carbazolilo.

15. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto de fórmula I como definido na reivindicação 12 em combinação com uma quantidade terapeuticamente efectiva de um agente anti-obesidade, agente anti-hipertensor, agente inotrópico ou agente hipolipidémico.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14 ou 15 para o tratamento de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, doenças coronárias do coração, infarto do miocárdio posterior, restenose, aumento da formação de colagénio, fibrose, hipertensão seguida de remodelação e disfunção endotelial, insuficiência renal, nefropatia, síndrome X e obesidade.

17. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 14 e 15, para utilização como medicamento.

18. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16 para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças associadas a actividade da aldosterona sintase.

19. Utilização de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efectiva de

um composto de fórmula I como definido na reivindicação 12, em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente acitáveis, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças associadas a actividade aldosterona sintase.

20. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 ou 18 a 19 em que as doenças associadas a actividade síntese aldosterona seja seleccionada a partir de hipocaliemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose, doenças coronárias do coração, infarto pos miocardio posterior, restenose, aumento da formação de colagénio, fibrose, hipertensão seguida de remodelação e disfunção endotelial, insuficiência renal, nefropatia, síndrome X e obesidade.

Lisboa, 6 de Novembro de 2006