



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 270 143**

⑮ Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 5/40 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 241/00 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 243/00 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03784194 .7**

⑯ Fecha de presentación : **06.08.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1537114**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2005**

⑭ Título: **Compuestos orgánicos como agentes para el tratamiento de condiciones mediadas por aldosterona.**

⑩ Prioridad: **07.08.2002 US 401693 P**

⑬ Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

⑭ Inventor/es: **Mc Kenna, Jeffrey**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

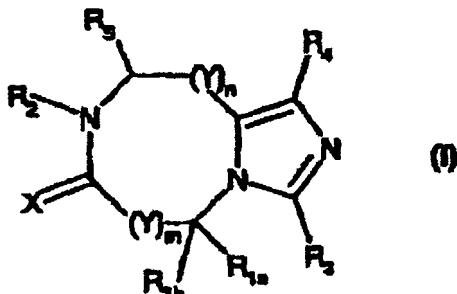
⑭ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos como agentes para el tratamiento de condiciones mediadas por aldosterona.

5 La presente invención provee compuestos de fórmula I



20

en donde

25 X es oxígeno o H_2 ;

Y es -CRR'- en el cual

R y R' son independientemente hidrógeno, alquil, aralquil o heteroaralquil opcionalmente sustituidos;

³⁰ R_{1a} es hidrógeno, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril, aralquil, heterociclit o heteroaralquil opcionalmente sustituidos

dado que R^{1a} no es 9H-carbazol-2-il cuando R_2 es metil, m es cero o un entero de 1, n es cero, X es H_2 , y R_{1b} ,

35 R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno:

R_{1b} es hidrógeno, alquil, aralquil, heteroaralquil, aril o heteroaril opcionalmente sustituidos; o

40 R_{1a} y R_{1b} combinados son alquilo que tomados juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de 3 a 6 miembros;

R₂ es R₆-(CHR₇)p- en el cual

⁴⁵ R₆ es alquil, cicloalquil, aril o heterociclico opcionalmente sustituidos;

R₇ es hidrógeno, alquil, aril, heteroaril o aralquil opcionalmente sustituidos;

p es cero o un entero de 11 a 4;

⁵⁰ R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquil, aril o heteroaril opcionalmente sustituidos; o

R₄-C puede ser reemplazado por nitrógeno:

R_5 es hidrógeno, alquil, aril, heteroaril, aralquil o heteroaralquil opcionalmente sustituidos;

m y n son independientemente cero o un entero de 1 si la suma de m y n no es 2; teniendo en cuenta que cuando R_3, R_4, R_5, R, R' , R_{1b} y R_{1a} son hidrógeno, X es H, m=0 y n=1, entonces R_2 no es

-CH₂-CH=CMe₂, o no es -CH₂-Ph; o cuando m=1 y n=0, R_{1a}, R_{1b}, R, R', y R₅ son hidrógeno, X es H₂, R₂ es CH₃,

entonces R_3 no es hidrógeno cuando R_4 es hidrógeno o R_3 no es Me cuando R_4 es i-Pro, o R_3 no es n-Pr cuando R_4 es Et o

65 R_3 no es i-Pr cuando R_4 es Et o R_3 no es i-Pr cuando R_4 es n-Pr, o R_3 no es i-Pr cuando R_4 es i-Pr; o cuando $m=0$
 y $n=0$

o m=1 y n=0, R₅, R₄, R₃, R y R' son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, R_{1a} es hidrógeno, R_{1b} no es carbazolil; o

ES 2 270 143 T3

cuando m=0 y n=0, R₅, R₄, R₃, R y R' son hidrógeno, R² es CH₃, X es H₂, R_{1a} es hidrógeno, R_{1b} no es fluorenil;

o cuando n=0 y m=1, R_{1b}, R_{1a}, R, R', R₃ y R₄ son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, R₅ no es carbazolil; en vista de lo cual todas las definiciones son como se establece en la reivindicación 1,

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

10 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la enzima aldosterona sintasa, y, así, pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones mediadas por la aldosterona. De acuerdo con ello, los compuestos de fórmula I pueden ser empleados para la prevención, retardo de la progresión, o tratamiento de hipocalémia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post infarto de miocardio, enfermedades coronarias del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial. Se prefieren los compuestos de fórmula I los cuales son inhibidores selectivos de la aldosterona sintasa desprovistos de efectos colaterales indeseables debidos a la inhibición general de las enzimas del citocromo P450.

15 En la lista de más abajo se definen los diversos términos usados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la especificación a menos que se limiten de otra manera en casos específicos bien individualmente o como parte de un grupo más grande.

20 El término “alquil opcionalmente sustituido” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada no sustituidos o sustituidos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 1-7 átomos de carbono. Grupos alquilo no sustituidos de ejemplo incluyen metil, etil, propil, isopropil, n-butil, t-butil, isobutil, pentil, hexil, isohexil, heptil, 25 4,4-dimetilpentil y octil. Grupos alquilo sustituidos son grupos grupos sustituidos por uno o más de los siguientes: halo, hidroxi, cicloalquil, alcanoil, alcoxi, alquioxialcoxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoil, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonil, sulfonamido, sulfamoil, nitro, ciano, carboxi, alcoxcarbonil, aril, alquenil, alquinil, aralcoxi, guanidino, heterocicil including indolil, imidazolil, fural, tienil, tiazolil, pirrolidil, piridil, pirimidil, piperidil y morfolinil.

30

El término “alquil inferior” se refiere a aquellos grupos alquilo opcionalmente sustituidos descritos más arriba y que tienen de a 1-7, preferiblemente de 1-4 átomos de carbono.

35

El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

35

El término “alquenil” se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores que tienen al menos dos átomos de carbono y contienen adicionalmente un doble enlace carbono a carbono en el punto de enlace. Se prefieren grupos que tienen de 2-4 átomos de carbono.

40

El término “alquinil” se refiere a cualquiera de los anteriores grupos alquilo que tienen al menos dos átomos de carbono y que contienen además un triple enlace carbono a carbono en el punto de enlace. Se prefieren grupos que tienen de 2-4 átomos de carbono.

45

El término “alquileno” se refiere a un puente en cadena recta de 2-5 átomos de carbono conectados por enlaces sencillos, por ejemplo, -(CH₂)_x-, en donde x es 2 a 5, los cuales pueden ser interrumpidos por uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, S, S(O), S(O)₂ o NR”, en donde R” puede ser hidrógeno, alquil, cicloalquil, aril, acil, carbamoil, sulfonil, sulfamoil, alcoxcarbonil, ariloxicarbonil o aralcoxicarbonil, o el alquileno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquil, cicloalquil, oxo, halógeno, hidroxi, carboxi, alcoxi y alcoxcarbonil.

50

El término “cicloalquil” se refiere grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos 3-12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre alquil, halo, oxo, hidroxi, alcoxi, alcanoil, acilamino, carbamoil, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxcarbonil, sulfonil, sulfamoil y heterocicil.

55

Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil y ciclohexenil.

60

Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bromil, indil, hexahidroindil, tetrahidronaftil, decahidronaftil, biciclo[2.1.1]hexil, biciclo[2.2.1]heptil, biciclo[2.2.1]heptenil, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptil 2,6,6-trimetilbiciclo [3.1.1]heptil y biciclo[2.2.2]octil.

Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantil.

65

El término “alcoxi” se refiere a alquil-O-.

El término “alcanoil” se refiere a alquil-C(O)-.

ES 2 270 143 T3

El término “alcanoiloxi” se refiere a alquil-C(O)-O-.

Los términos “alquilamino” y “dialquilamino” se refieren a alquil-NH- y (alquil)₂N-, respectivamente.

5 El término “alcanoilamino” se refiere a alquil-C(O)-NH-.

El término “alquiltio” se refiere a alquil-S-.

10 El término “alquilaminotiocarbonil” se refiere a alquil-NHC(S)-.

El término “trialquilsilil” se refiere a (alquil)₂Si-.

15 El término “trialquilsililoxi” se refiere a (alquil)₃SiO-.

El término “alquiltiono” se refiere a alquil-S(O)-.

20 El término “alquilsulfonil” se refiere a alquil-S(O)₂-.

El término “alcoxicarbonil” se refiere a alquil-O-C(O)-.

25 El término “alcoxicarboniloxi” se refiere a alquil-O-C(O)O-.

El término “carboxicarbonil” se refiere a HO-C(O)C(O)-.

25 El término “carbamoil” se refiere 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)- y alquil(aralquil)-NC(O)-.

30 El término “sulfamoil” se refiere a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, aralquil-NHS(O)₂- y heteroaralquil-NHS(O)₂-.

30 El término “sulfonamido” se refiere a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aralquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaralquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aralquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)- y heteroaralquil-S(O)₂-N(alquil)-.

35 El término “sulfonil” se refiere a alquilsulfonil, arilsulfonil, heteroarilsulfonil, aralquilsulfonil y heteroaralquilsulfonil.

40 El término “amino opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo amino primario o secundario que puede ser opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre acil, sulfonil, alcoxicarbonil, cicloalcoxicarbonil, ariloxcarbonil, heteroariloxicarbonil, aralcoxicarbonil, heteroaralcoxicarbonil y carbamoil.

45 El término “aril” se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como fenil, bifenil, naftil y tetrahidronaftil, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes, seleccionados de entre alquil, trifluorometil, cicloalquil, halo, hidroxi, 45 alcoxi, acil, alcanoiloxi, ariloxi, opcionalmente sustituidos, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonil, carbamoil, alquiltiono, sulfonil, sulfonamido y heterociclo.

El término “aril monocíclico” se refiere a fenil opcionalmente sustituido según se describe bajo aril.

50 El término “aralquil” se refiere a un grupo aril enlazado directamente a través de un grupo alquil, tal como bencil.

El término “aralcanoil” se refiere a aralquil-C(O)-.

55 El término “aralquiltio” se refiere a aralquil-S-.

El término “aralcoxi” se refiere a un grupo aril enlazado directamente a través de un grupo alcoxi.

El término “arilsulfonil” se refiere a aril-S(O)₂-.

60 El término “ariltio” se refiere a aril-S-.

El término “aroil” se refiere a aril-C(O)-.

65 El término “aroiloxi” se refiere a aril-C(O)-O-.

El término “aroilamino” se refiere a aril-C(O)-NH-.

El término “ariloxicarbonil” se refiere a aril-O-C(O)-.

ES 2 270 143 T3

El término “heterociclic” o “heterociclo” se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, e.g., el cual es un sistema anular de 4 a 7 miembros monocíclico, de 7 a 12 miembros bicíclico o de 10 a 15 miembros tricíclico, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene al menos un átomo de carbono. Cada grupo heterocíclico que contienen un heteroátomo contiene puede

5 tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden también ser oxidados opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono.

10 Grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinil, pirrolil, pirazolil, oxetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, triazolil, oxazolil, oxazolidinil, isoxazolinil, isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, isotiazolil, isotiazolidinil, furil, tetrahidrofuril, tienil, oxadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolodinil, 2-oxoazepinil, azepinil, 4-piperidonil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropiranyl, morfolinil, tiamorfolinil, tiarnorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolan tetrahidro-1,1-dioxotienil y 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il.

15 Grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolil, dihidroindolil, benzotiazolil, benzoxazinil, benzoxazolil, benzotienil, benzotiazinil, quinuclidinil, quinolinil, tetrahidroquinolinil, decahidroquinolinil, isoquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, decahidroisoquinolinil, benzimidazolil, benzopiranil, indolizinil, benzofuril, cromonil, coumarinil, benzopiranil, cinnolinil, quinoxalinil, indazolil, pirrolopiridil, furopiridinil (tal como furo[2,3-c]piridinil, furo[3,2-b]piridinil] o furo[2,3-b]piridinil), dihidroisoindolil, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il, dihidroquinazolinil (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinil) y ftalazinil.

20 Grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolil, dibenzoazepinil, ditienoazepinil, benzindolil, fenantrolinil, acridinil, fenantridinil, fenoxazinil, fenotiazinil, xantenil, y carbolinil.

25 El término “heterociclic” incluye grupos heterocíclicos sustituidos. Grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a grupos heterocíclicos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes:

- (a) alquil;
- (b) hidroxi (o hidroxi protegido);
- (c) halo;
- 35 (d) oxo, i.e., =O;
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituidos;
- (f) alcoxi;
- 40 (g) cicloalquil;
- (h) carboxi;
- 45 (i) heterociclooxi;
- (j) aloxicarbonil, tal como aloxicarbonil inferior no sustituido;
- (k) mercapto;
- 50 (l) nitro;
- (m) ciano;
- 55 (n) sulfamoil o sulfonamido;
- (o) aril;
- (p) alcanoiloxi;
- 60 (q) aroiloxi;
- (r) ariltio;
- 65 (s) ariloxi;
- (t) alquiltio;

(u) formil;

(v) carbamoil;

5 (w) aralquil; y

(x) aril sustituido con alquil, cicloalquil, alcoxi, hidroxi, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino o halo.

10 El término “heterocicloxi” denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno.

15 El término “heteroaryl” se refiere a heterociclo aromático, e.g., aril monocíclico o bicíclico, tal como pirrolil, pirazolil, imidazolil, triazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, furil, tienil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzotienil, quinolinil, isoquinolinil, benzimidazolil y benzofuril, con sustitución opcional con alquil inferior, alcoxi inferior o halo.

20 El término “heteroarilsulfonil” se refiere a heteroaryl-S(O)₂⁻.

El término “heteroaroil” se refiere a heteroaryl-C(O)-.

25 El término “heteroaroilamino” se refiere a heteroaryl-C(O)NH-.

El término “heteroaralquil” se refiere al grupo heteroaryl enlazado a través de un grupo alquil.

30 El término “heteroaralcanoil” se refiere a heteroaralquil-C(O)-.

35 El término “heteroaralcanoilamino” se refiere a heteroaralquil-C(O)NH-.

El término “acil” se refiere a alcanoil, aroil, heteroaroil, aralcanoil y heteroaralcanoil.

40 El término “acilamino” se refiere a alcanoilamino, aroilamino, heteroaroilamino, aralcanoilamino y heteroaralquenoilamino.

45 Sales farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de la presente invención se refieren a sales formadas con ácidos, denominadas sales de adición ácidas, tales como de mineral ácido, ácidos orgánicos, carboxílicos y sulfónicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico.

50 De la misma forma, sales formadas con bases, denominadas sales catiónicas, tales como sales de metales alcalinos y alacalinotéreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, así como sales de amonio, tales como sales de amoniaco, trimetilamonio, dietilamonio, y tris (hidroximetil) metilamonio y sales con aminoácidos, son posibles dado que un grupo ácido constituye parte de la estructura.

55 La presente invención provee compuestos bicíclicos, más específicamente derivados bicíclicos de imidazol y triazol de fórmula I, composiciones farmacéuticas que los contienen, métodos para preparar dichos compuestos, y métodos para tratar condiciones mediadas por la aldosterona por administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos.

Se prefieren los compuestos de fórmula I en donde

60 Y es -CRR'- en el cual R y R' son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

65 Adicionalmente se prefieren los compuestos de fórmula I en donde

m y n son cero;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

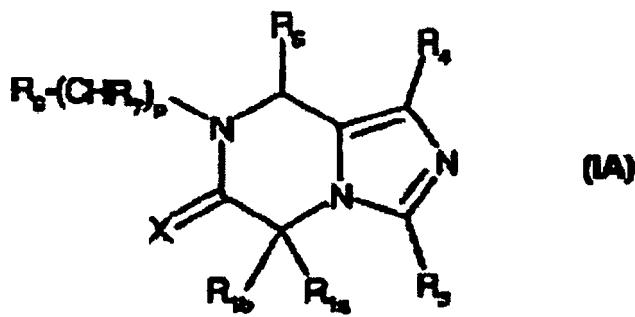
60

65

ES 2 270 143 T3

Se prefieren más los compuestos de fórmula IA

5



10

15

en donde

20

X es oxígeno o H₂;

R_{1a} es alquil inferior, aril o heteroaril dado que R_{1a} no es 9H-carbazol-2-il cuando R₆ es metil, p es cero, X es H₂,

y R_{1b}, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;

25

R_{1b} es hidrógeno, alquil inferior, aralquil o heteroaralquil;

R₆ es cicloalquil, aril o heteroaril;

30

R₇ es hidrógeno o alquil inferior;

p es cero o un entero de 1 o 2;

35 R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;

35

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Se prefieren los compuestos de fórmula IA en donde

40

R_{1a} es aril monocíclico;

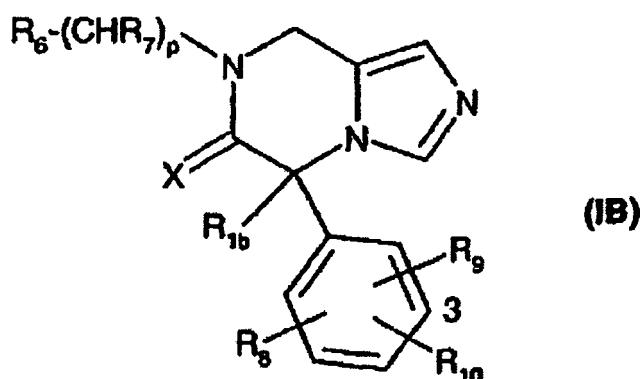
R_{1b} es hidrógeno, alquil inferior o aralquil;

45

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Adicionalmente se prefieren los compuestos de fórmula IA de fórmula IB

50



55

60

en donde

65

ES 2 270 143 T3

X es oxígeno o H₂;

R_{1b} es hidrógeno, alquil inferior o aralquil;

5 R₆ es cicloalquil, aril o heteroaril;

R₇ es hidrógeno o alquil inferior;

10 p es cero o un entero de 1 o 2;

15 R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, alquil, cicloalquil opcionalmente sustituidos, amino, alcoxi, alquiltio, carboxi, sulfonil, carbamoil, aril, ariloxi, ariltio o heterocicil opcionalmente sustituidos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Se prefieren los compuestos de fórmula IB en donde

X es oxígeno o H₂;

20 R_{1b} es hidrógeno, alquil inferior o aralquil;

R₆ es cicloalquil, aril o heteroaril;

25 R₇ es hidrógeno o alquil inferior;

p es un entero de 1;

30 R₈ es hidrógeno;

R₉ es hidrógeno, halógeno, ciano o trifluorometil;

R₁₀ es Halógeno, ciano o trifluorometil;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Adicionalmente se prefieren los compuestos de fórmula IB en donde

40 X es oxígeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

45 Adicionalmente se prefieren también los compuestos de fórmula IB en donde

R₆ es C₃₋₆ cicloalquil, aril monocíclico o monocíclico heteroaril;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

Adicionalmente se prefieren también los compuestos de fórmula IB en donde

55 R₁₀ está localizado en la posición 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

60 Modalidades particulares de la invención son:

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;

65 4-(7-Bencil-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;

ES 2 270 143 T3

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;
5 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;
10 7-(4-Metoxi-bencil)-5-(4-tiofen-3-il-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
4-[7-(4-Metil-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
15 4-[7-(4-Cloro-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[6-Oxo-7-(4-trifluorometil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
20 4-[6-Oxo-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[6-Oxo-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
25 4-[6-Oxo-7-(3-trifluorometil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[6-Oxo-7-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo
30 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;
35 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;
40 7-Bencil-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;
45 5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-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-Bencil-5-(4-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
50 5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-bencil)-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;
55 5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-fenetyl)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
60 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;
65 5-(3-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-Bencil-5-(3-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

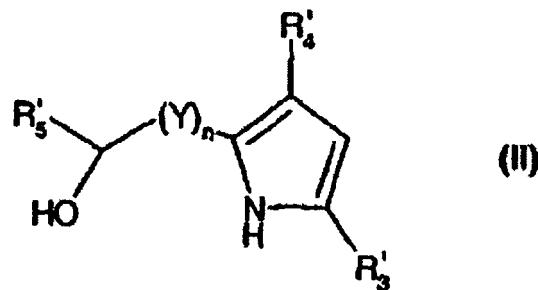
ES 2 270 143 T3

5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metil-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-trifluorometil-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-metil-bencil)-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;
4-[5-(3-Bromo-fenil)-6-oxo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-piperidina-1-carboxilic acid t-butil éster;
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-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;

ES 2 270 143 T3

7-Bencil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-(4-Metil-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5 7-(4-Fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
3-(7-Bencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
10 3-[7-(4-Metil-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
3-[7-(4-Fluoro-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
15 3-[7-(4-Cloro-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
3-[7-(4-Metoxi-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
20 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;
25 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-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
30 7-(4-Metoxi-bencil)-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;
35 7-Bencil-5-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-Bifenil-4-il-7-(4-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-Bencil-5-bifenil-3-il-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
40 Metil4-(7-bencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzoato;
4-(7-Bencil-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;
45 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-bencil)-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
4-[7-(4-Fluoro-bencil)-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;
50 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-Bencil-5-(4-bromo-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
4-(5,7-Dibencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
55 4-(5-Bencil-7-ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
5-(4-Bromofenil)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]-pirazina;
4-(8-Bencil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo; y
60 4-(8-Ciclopropilmetil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.
65 Los compuestos de la invención dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, puede poseer uno o más centros asimétricos. Los diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros geométricos, y mezclas de los mismos, son abarcados por la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de alcoholes de fórmula II

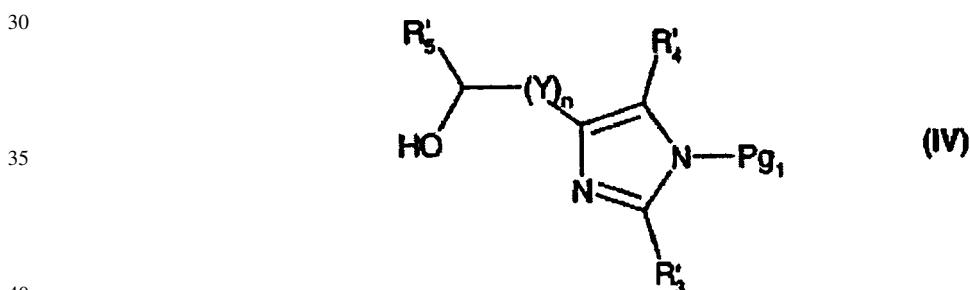


15 en donde Y y n tienen significados como se define aquí más arriba, y R'3, R'4 y R'5 representan R₃, R₄ y R₅ como se define aquí más arriba, o R'3, R'4 y R'5 son grupos convertibles a R₃, R₄ y R₅, respectivamente. Los alcoholes de fórmula II pueden prepararse como se ilustra aquí en los Ejemplos, o modificaciones de los mismos, o usando métodos bien conocidos en la técnica. De acuerdo con ello, los compuestos de fórmula II pueden primero ser tratados con compuestos de fórmula III

20

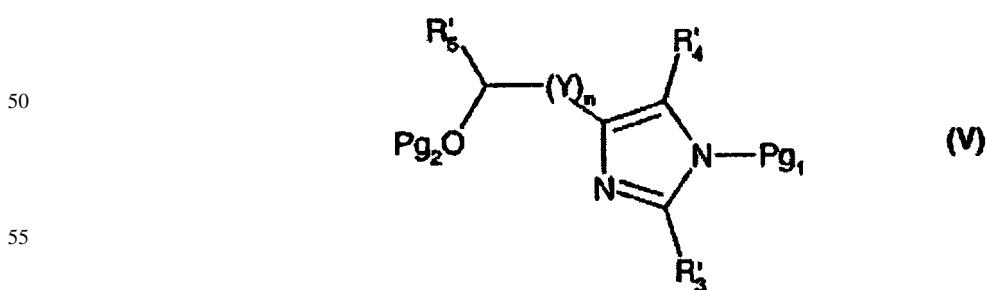
Pg1-Lg1 (III)

25 en donde Lg1 representa un grupo saliente, tal como yoduro, bromuro o cloruro, y Pg1 es un grupo N-protector apropiado, tal como tritil, benciloximetil, metoximetil o (2-trimetilsililethoxi) metil, preferiblemente tritil, en presencia de una base, tal como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA) o N-metilmorfolina (NMM) en un solvente orgánico, tal como tetrahidrofuran (THF) o N,N-dimetilformamida (DMF) a una temperatura, preferiblemente a temperatura ambiente (RT), para producir compuestos de fórmula IV



en donde Pg1, Y, n, R'3, R'4 y R'5 tienen significados como se define para la fórmula II.

45 Los compuestos de fórmula IV en donde Pg1, Y, n, R'3, R'4 y R'5 tienen significados como se define aquí más arriba, pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula V



60 en donde Pg2 es un grupo protector de O adecuado, tal como un grupo trialquilsilil o acil, preferiblemente un grupo t-butildimetilsilil o acetil, y Pg1, Y, n, R'3, R'4 y R'5 tienen significados como se define aquí más arriba, usando métodos descritos aquí en los Ejemplos, o modificaciones de los mismos, o usando condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, compuestos de fórmula IV pueden ser tratados a TA con un compuesto de fórmula VI

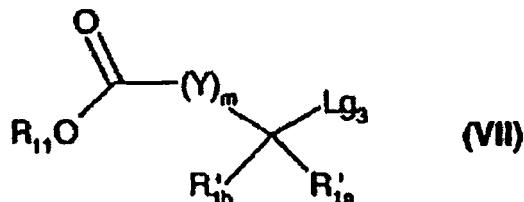
Pg2-Lg2 (VI)

65 en donde Lg2 representa un grupo saliente, tal como yoduro, bromuro, cloruro o trifluorometanosulfonato, y Pg2 es un grupo protector de O tal como trialquilsilil, e.g., t-butildimetilsilil, en un solvente orgánico, tal como THF, DMF

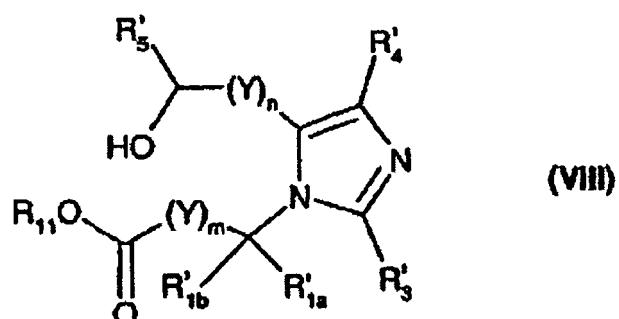
o diclorometano (DCM) en presencia de una base tal como TEA, DIEA, NMM, imidazol o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), para producir compuestos de fórmula V, en donde Pg1, Pg2, Y, n, R'₃, R'₄ y R'₅ tienen significados como se define aquí más arriba.

5 Alternativamente, compuestos de fórmula IV pueden ser convertidos en compuestos de fórmula V, en donde Pg2 es un grupo protector de O, tal como un grupo acil, e.g., acetil, mediante el tratamiento con acil anhídrido o acil cloruro, e.g., anhídrido acético o cloruro de acetilo, en presencia de una base, tal como piridina.

10 Compuestos de fórmula V, en donde Pg1, Pg2, Y, n, R'₃, R'₄ y R'₅ tienen significados como se define aquí más arriba pueden ser tratados primero a una temperatura, preferiblemente a TA, con un agente alquilante de fórmula VII



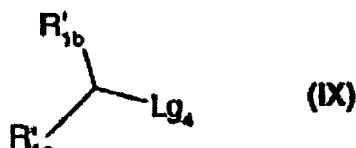
20 en donde m es cero, Lg3 representa un grupo saliente, tal como bromuro, cloruro, metanosulfonato o p-toluenosulfonato, preferiblemente bromuro, R₁₁ es alquil inferior, tal como metil o etil, Y tiene un significado como se define aquí más arriba, R'_{1b} es hidrógeno, y R'_{1a} representa R_{1a} como se define aquí, o R'_{1a} es un grupo convertible a R_{1a}, en un solvente orgánico, tal como etil acetato (EtOAc) o acetonitrilo. La subsecuente remoción de los grupos protectores 25 Pg1 y Pg2 produce entonces compuestos de fórmula VIII



40 en donde m es cero, R'_{1b} es hidrógeno, y R₁₁, Y, n, R'_{1a}, R'₃, R'₄ y R'₅ tienen significados como se define aquí más arriba. Los grupos protectores pueden ser removidos usando condiciones ilustradas aquí en los Ejemplos, o modificaciones de los mismos, o usando métodos bien conocidos en la técnica. En particular, cuando Pg1 es un trilit y Pg2 es un grupo t-butildimetilsilil ambos grupos protectores pueden ser removidos simultáneamente mediante el tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico o un ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico, en presencia de un solvente orgánico prótico, tal como un alcohol inferior, preferiblemente metanol o etanol. Grupos protectores (Pg2), tal como un grupo acil, en particular, grupo acetil, pueden ser removidos mediante el subsecuente tratamiento con una base acuosa, tal como hidróxido de sodio, litio o potasio en un solvente orgánico, tal como THF o un alcohol inferior, preferiblemente THF. Los agentes alquilantes de fórmula VII pueden ser preparados usando métodos descritos aquí en los Ejemplos, o modificaciones de los mismos, o usando condiciones bien conocidas 45 en la técnica.

50

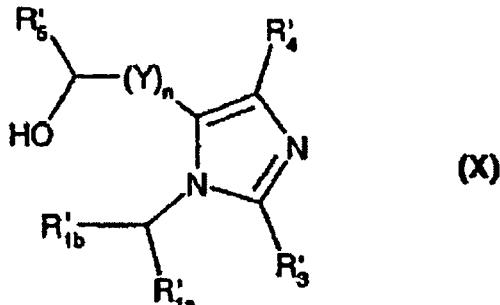
Alternativamente, compuestos de fórmula VIII en donde m es cero o un entero de 1, R₁₁, Y, n, R'_{1a}, R'₃, R'₄ y R'₅ tienen significados como se define aquí más arriba, y R'_{1b} representa hidrógeno, alquil, aralquil, heteroaralquil, aril o heteroaril opcionalmente sustituidos, pueden obtenerse tratando primero compuestos de fórmula V a una temperatura, preferiblemente a una temperatura cercana al punto de ebullición del solvente, con un agente alquilante de fórmula IX



65 en donde Lg4 representa un grupo saliente, tal como bromuro, cloruro, metanosulfonato, p-toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato, preferiblemente bromuro, y R'_{1a} y R'_{1b} representan R_{1a} y R_{1b} como se define aquí, o R'_{1a} y R'_{1b} son grupos convertibles en R_{1a} y R_{1b}, respectivamente, en un solvente orgánico tal como EtOAc o acetonitrilo.

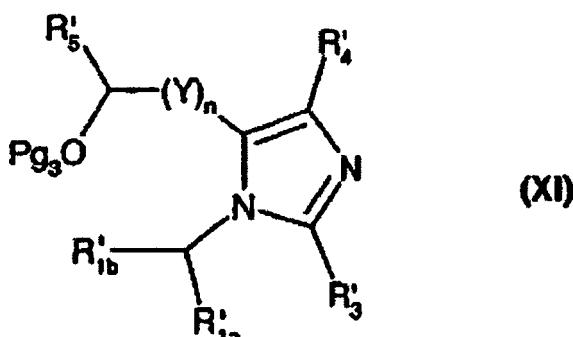
ES 2 270 143 T3

La subsecuente remoción de los grupos protectores Pg1 y Pg2 usando condiciones descritas aquí más arriba para la preparación de compuestos de fórmula VIII producen entonces compuestos de fórmula X



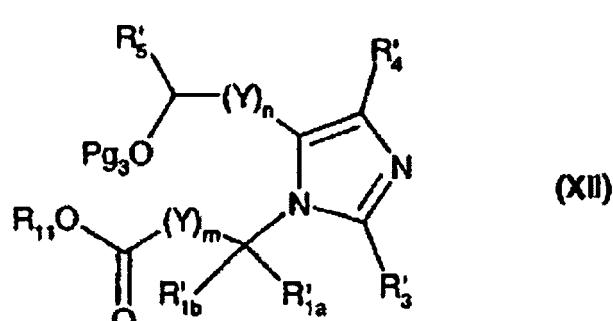
en donde Y, n, R'1a, R'1b, R'3, R'4 y R'5 tienen significados como se define aquí más arriba.

20 El grupo hidroxilo libre en compuestos de fórmula X, en donde Y, n, R'1a, R'1b, R'3, R'4 y R'5 tienen significados como se define aquí más arriba, pueden ser protegidos entonces con un grupo protector de O apropiado, tal como trialquilisilil, preferiblemente t-butildimethylsilyl, usando condiciones como se describen aquí más arriba para la preparación de compuestos de fórmula V, para obtener compuestos de fórmula XI



en donde Pg3 representa el grupo protector de O antes definido, y Y, n, R'1a, R'1b, R'3, R'4 y R'5 tienen significados como se definió aquí más arriba.

40 Los compuestos de fórmula XI, en donde Pg3, Y, n, R'1a, R'1b, R'3, R'4 y R'5 tienen significados como se define aquí más arriba, pueden ser convertidos entonces en compuestos de fórmula XII



en donde R11, Pg3, Y, m, n, R'1a, R'1b, R'3, R'4 y R'5 tienen significados como se define aquí más arriba, primero desprotonando compuestos de fórmula XI en presencia de una base, tal como litio diisopropilamida (LDA), o litio, sodio o potasio bis (trimetilsilil) amida, preferiblemente litio bis (trimetilsilil) amida (LHMDS), en un solvente orgánico, tal como THF a una temperatura que varía de 1-45°C a -100°C. El anión resultante puede entonces hacerse reaccionar con un agente acilante o un agente alquilante de fórmula XIII

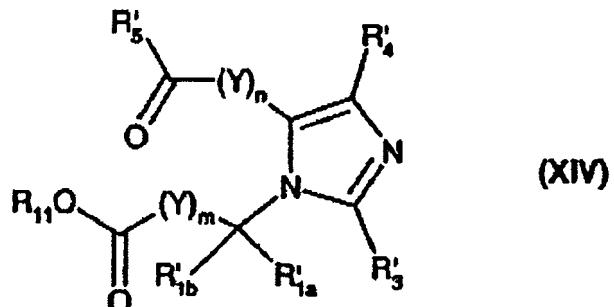


en donde m es cero (un agente acilante) o un entero de 1 (un agente alquilante), Lg5 es un grupo saliente, tal como cloruro o cianuro cuando m es cero, o Lg5 es un grupo saliente, tal como bromuro o cloruro cuando m es un entero de 1, y R11 tiene un significado como se define aquí más arriba, para producir compuestos de fórmula XII.

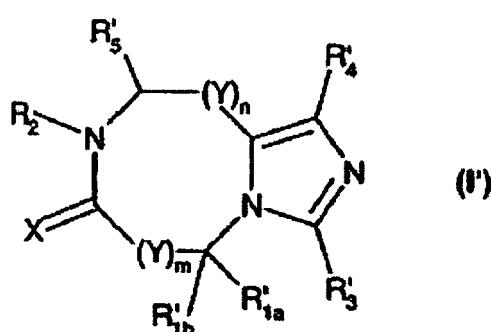
ES 2 270 143 T3

Los compuestos de fórmula VIII, en donde R_{11} , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{1b} , R'_{3} , R'_{4} y R'_{5} tienen significados como se define aquí más arriba pueden entonces ser obtenidos a partir compuestos de fórmula XII por remoción del grupo protector, Pg3, usando condiciones como se describe aquí más arriba o modificaciones de las mismas.

- 5 Los compuestos de fórmula VIII, en donde R_{11} , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{1b} , R'_{3} , R'_{4} y R'_{5} tienen significados como se define aquí más arriba pueden ser oxidados a compuestos de fórmula XIV



- 25 Finalmente, los compuestos de fórmula XIV, en donde R_{11} , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{1b} , R'_{3} , R'_{4} y R'_{5} tienen significados como se definen aquí más arriba pueden ser ciclizados a una temperatura que varía de RT hasta el punto de ebullición del solvente para producir compuestos de fórmula I'

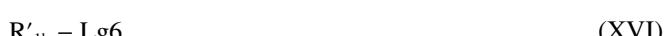


- 45 en donde X representa oxígeno, y R^2 , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{1b} , R'_{3} , R'_{4} y R'_{5} tienen significados como se define aquí más arriba, bajo condiciones de afinación reductiva, por ejemplo, compuestos de fórmula XIV pueden ser tratados con aminas de fórmula XV



- 50 O sales de adición ácida de los mismos, en donde R^2 tiene un significado como se define aquí más arriba, en presencia de un agente reducto, tal como borohidruro de sodio o litio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente orgánico, tal como THF, DCM o DCE para producir compuestos de fórmula I', en donde X, R^2 , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{1b} , R'_{3} , R'_{4} y R'_{5} tienen significados como se define aquí más arriba. La ciclización puede efectuarse en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido acético o trifluoroacético.

- 55 Los compuestos de fórmula I', en donde X representa oxígeno; R'_{1b} es hidrógeno y R^2 , Y, m, n, R'_{1a} , R'_{3} , R'_{4} y R'_{5} tienen significados como se define aquí más arriba, pueden ser convertidos en compuestos de fórmula I', en donde R'_{1b} es alquil, aralquil o heteroaralquil opcionalmente sustituidos, por tratamiento con un agente alquilante de fórmula XVI



- 60 65 en donde R'_{1b} es alquil, aralquil o heteroaralquil opcionalmente sustituidos, y Lg6 representa un grupo saliente, tal como bromuro, cloruro, metanosulfonato, p-toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato, preferiblemente bromuro, en presencia de una base, tal como sodio hidruro, LDA o LHMDS, en un solvente orgánico, tal como THF o DMF.

ES 2 270 143 T3

De la misma forma, compuestos de fórmula I', en donde X representa oxígeno, R' _{1a} y R' _{1b} son hidrógeno, y R^2 , Y, m, n, R' ₃, R' ₄ y R' ₅ tienen significados como se define aquí más arriba, pueden ser convertidos en compuestos de fórmula I', en donde R' _{1a} y R' _{1b} combinados son alquileno, por tratamiento con un agente alquilante de fórmula XVII

$$5 \quad \quad \quad \mathbf{Lg7} - \mathbf{R'}_{1a} - \mathbf{R'}_{1b} - \mathbf{Lg7} \quad \quad \quad (\text{XVII})$$

en donde R' _{1a} y R' _{1b} combinados son alquieno, y $Lg7$ representa un grupo saliente, tal como bromuro o cloruro, preferiblemente bromuro, en presencia de una base, tal como sodio hidruro, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un solvente orgánico, tal como dimetilsulfóxido o DMF.

Además, compuestos de fórmula I', en donde X representa oxígeno, y R₂, Y, m, n, R'_{1a}, R'_{1b}, R'₃, R'₄ y R'₅ tienen significados como se define aquí más arriba, pueden ser reducidos a compuestos de fórmula I', en donde X representa H₂ por tratamiento con un agente reductor, preferiblemente borano, en un solvente inerte, tal como THF.

15 Los procesos que se describen aquí más arriba pueden ser conducidos bajo atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno.

Al empezar con compuestos e intermedios que son convertidos en los compuestos de la invención de forma como la descrita aquí, los grupos funcionales presentes, como grupos amino, tiol, carboxil e hidroxi, son protegidos opcionalmente mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxyl e hidroxil protegidos son los que pueden ser convertidos bajo condiciones suaves en grupos amino, tiol, carboxil e hidroxil libres sin que se destruya el marco molecular o sucedan otras reacciones colaterales indeseadas.

25 El propósito de introducir grupos protectores es proteger los grupos funcionales de reacciones indeseadas con componentes de reacción bajo las condiciones usadas para ejecutar una transformación química deseada. La necesidad y escogencia de grupos protectores para una reacción particular son conocidas para los expertos en la técnica y dependen de la naturaleza del grupo funcional que se va a proteger (grupo hidroxil, grupo amino), de la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente hace parte y de las condiciones de reacción.
30

Grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones y su introducción y remoción se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); y Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, Inc., NY (1999).

35 Las reacciones arriba mencionadas se ejecutan de acuerdo con métodos estándar, en presencia o ausencia de diluyente, preferiblemente, tal como son inertes a los reactivos y solventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas, preferiblemente en o cerca del punto de ebullición de los solventes usados, y a presión atmosférica o superatmosférica. Estos solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se establecen en

La invención incluye opcionalmente cualquier variante del presente proceso, en la cual un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se usa como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo, o en las cuales los materiales de partida se forman en situ bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de la reacción se introducen en la etapa de reacción.

Compuestos de la invención e intermediarios también pueden ser convertidos uno en otro de acuerdo con métodos en general conocidos por se.

La invención también se relaciona con cualquier material de partida, intermedios y procesos novedosos para su

55 Dependiendo de la escogencia de los materiales de partida y métodos, los nuevos compuestos pueden estar en forma de los isómeros posibles o mezclas de los mismos. Los antedichos isómeros posibles o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros, (cis o trans) isómeros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos. Los antedichos posibles isómeros o mezclas de los mismos

60 Cualesquieras mezclas resultantes de isómeros pueden ser separadas con base en las diferencias fisicoquímicas de sus constituyentes, en los isómeros geométricos puros u ópticos, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

65 Cualesquieras racematos resultantes de productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodas ópticos por métodos conocidos, e.g., por separación de las sales diaesteroméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activos y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, las unidades estructurales imidazolil y triazolil pueden ser empleadas para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, e.g., por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, e.g., ácido

tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido di-O, O'-p-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden ser resueltos por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral.

5 Finalmente, los compuestos de la invención son obtenidos bien en forma libre, como una sal de los mismos o como profármacos derivados de los mismos.

Los compuestos de la invención que tienen grupos básicos, en particular, la unidad estructural imidazolil o triazolil, 10 pueden ser convertidos en sales de adición ácida, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido, un ácido fosfórico o hidrohálico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos C₁-C₄-alcanocarboxílicos los cuales, por ejemplo, son no sustituidos o sustituidos con halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, malélico o fumárico, tales como las hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o con ácidos orgánico 15 sulfónicos, tales como ácidos (C₁-C₄)-alquilsulfónicos, por ejemplo, ácido metano sulfónico, o ácidos arilsulfónicos que son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo con halógeno). Se prefieren sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido malélico.

20 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden ser convertidos en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, tales como por ejemplo sales de trimetilamina, sales, de dietilamina, sales de tris (hidroximetil) metilamina, sales de diciclohexilamina y sales de N-metil-D-glutamina; sales con aminoácidos como arginina y lisina. Las sales pueden formarse usando métodos convencionales, ventajosamente en presencia de arginina y lisina. Las sales pueden formarse 25 utilizando métodos convencionales, ventajosamente en presencia de un solvente etéreo o acuoso, tal como un alanol inferior. De una de estas soluciones pueden hacerse precipitar las sales con éteres, por ejemplo, dietil éter. Las sales resultantes pueden ser convertidas en los compuestos libres por tratamiento con ácidos. Éstas u otras sales también pueden ser usadas para la purificación de los compuestos obtenidos.

30 Los profármacos derivados de cualquier compuesto de la invención son derivados de dichos compuestos que después de la administración liberan el compuesto original en vivo a través de ciertos procesos químicos o fisiológicos, por ejemplo, un profármaco que es llevado al pH fisiológico o a través de acción enzimática es convertido en el compuesto original. Ejemplos de derivados profármacos son, e.g., ésteres de ácidos carboxílicos libres, y derivados S-acil y O-acil de tioles, alcoholes o fenoles, en donde acil tiene un significado como se define aquí. Se prefieren derivados 35 de éteres farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilos inferiores, esteres de alquenilos inferiores, bencil ésteres, ésteres de alquilos mono o disustituidos inferiores, tales como los ésteres de ω -(amino, mono- o di-alquil inferioramino, carboxi, alcoxcarbonil inferior)-alquil inferior, los ésteres de α -(alcanoiloxi inferior, alcoxcarbonil inferior o di-alquil inferior aminocarbonil)-alquil inferior, tal como el éster pivaloiloiximetil y similares convencionalmente usados en la técnica.

40 En vista de la cercana relación entre los compuestos libres, los derivados profármaco y los compuestos en forma de sus sales, siempre que se haga referencia a un compuesto en este contexto, se sobreentienden también un derivado profármaco y una sal correspondiente, ya que es posible o apropiado obtenerlos bajo las circunstancias.

45 Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden ser obtenidos en forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes usados para su cristalización.

50 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para inhibir la aldosterona sintasa, y para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la aldosterona sintasa. Tales condiciones incluyen hipocalémia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post infarto de miocardio, enfermedades coronarias del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial. Las 55 dichas composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

60 Así, en un aspecto adicional la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de agente anti-obesidad, agente anti-hipertensión, agente inotrópico o agente hipolipídico.

Una composición farmacéutica según se describe más arriba para uso como medicamento.

65 Uso de una composición farmacéutica o combinación según se describe más arriba para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la aldosterona sintasa.

ES 2 270 143 T3

Una composición farmacéutica según se describe más arriba para el tratamiento de condiciones asociadas con actividad de la aldosterona sintasa, preferiblemente hipocalemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, aterosclerosis, enfermedades cardíacas coronarias, post infarto del miocardio, restenosis, formación incrementada de colágeno, fibrosis, remodelación post hipertensión y disfunción epitelial, fallo renal, neuropatía, síndrome X y obesidad.

5 Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la manufactura de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de los mismos en conjunción o mezcla con excipientes o vehículos adecuados para aplicación enteral o parenteral. Se prefieren tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con:

- 10 a) diluyentes, e.g., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, e.g., sílica, talco, ácido esteárico, sus sales de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también
- 15 c) enlazantes, e.g., aluminio sílico de magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, e.g., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- 20 e) absorbentes, colorantes, saborizantes y endulzantes.

Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y se preparan su-
25 positorios ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas suspensiones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustan-
cias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen 0.1-75%, preferiblemente 1-50%, del ingrediente activo.

30 Formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto la invención con un vehículo. Vehículos ventajosos incluyen solventes farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel en el huésped. De forma característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que tiene un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera para el control de la tasa de liberación del compuesto desde la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las formulaciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió más arriba, bien solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno en una dosis terapéutica efectiva según se reporta en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen agentes anti-obesidad, tales como orlistat, agentes anti-hipertensión, agentes inotrópicos y agentes hipolipídicos, e.g., diuréticos de bucle, tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), tal como benazapril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa, tales como el digoxin; inhibidores de la neutralendopeptida (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tal como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de la angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; bloqueadores del receptor K-adrenérgicos, tal como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tal como digoxin, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal del calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; e inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), tales como lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalcavastatin, atorvastatin, rosuvastatin y rivas-
50 statin. Un compuesto de la presente invención puede ser administrado bien simultáneamente, antes o después de los demás ingredientes activos, bien separadamente por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.

55 Una dosis unitaria para un mamífero de 50-70 kg puede contener entre aproximadamente 1 y 1000 mg, ventajosamente entre 5-500 mg del ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I depende de la especie del animal de sangre caliente (mamífero) el peso corporal, edad y condición individual, de la forma de administración y del compuesto involucrado.

60 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de aldosterona sintasa, y pueden así ser empleados para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la aldosterona sintasa, como se describe aquí, por ejemplo, hipocalemia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post infarto de miocardio, enfermedades coronarias del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial.

Así, en una modalidad adicional, la presente invención se relaciona con;

ES 2 270 143 T3

- Un compuesto de la invención para uso como medicamento.

- El uso de un compuesto de la invención para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la con aldosterona sintasa.

5 De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee en aun un aspecto adicional

10 - una combinación terapéutica, e.g. un kit, kit de partes e.g. para uso en cualquier método como se define aquí, que comprende un compuesto de fórmula I, en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables, para ser usado en secuencia o concomitantemente con al menos una composición farmacéutica que comprende un agente anti-obesidad, un agente anti-hipertensión, un agente inotrópico o un agente hipolipidémico. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

15 - Un kit de partes que comprende

20 (i) una composición farmacéutica de la invención, (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un agente anti-obesidad, un agente anti-hipertensión, un agente inotrópico o un agente hipolipidémico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

25 Un método como el descrito en la presente invención puede comprender co-administración, e.g. concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia farmacológica, siendo dicha segunda sustancia farmacológica un agente anti-obesidad, un agente anti-hipertensión, un agente inotrópico o un agente hipolipidémico, por ejemplo, como se indicó anteriormente.

Preferiblemente el compuesto de la invención se administra a un mamífero que así lo requiere.

30 Preferiblemente el compuesto de la invención se usa para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de aldosterona sintasa.

35 Preferiblemente las condiciones asociadas con la actividad de la aldosterona sintasa se seleccionan entre hipocalémia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, fallo renal, en particular, fallo renal crónico, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post infarto de miocardio, enfermedades coronarias del corazón, formación incrementada de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial.

40 - Un uso de acuerdo con la invención que comprende la administración de dicho compuesto en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-obesidad, un agente anti-hipertensión, un agente inotrópico o un agente hipolipidémico.

45 - Un uso de acuerdo con la invención que comprende la administración de dicho compuesto en la forma de una composición farmacéutica según se describe aquí.

Según se usa a través de la especificación y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las 45 diferentes formas o modos de tratamiento según son conocidas por los experimentados en la técnica pertinente y en particular incluye el tratamiento de preventivo, curativo, de retardo de la progresión y paliativo.

50 Las propiedades antes citadas son demostrables en pruebas en vitro e en vivo usando ventajosamente mamíferos, e.g., ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aislados de los mismos. Dichos compuestos pueden ser aplicados en vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e en vivo, bien enteralmente, parenteralmente, de forma ventajosa por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o una solución acuosa. La dosis en vitro puede variar entre concentraciones aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva en vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre 0.1 y 500 mg/kg, preferiblemente entre 1 y 100 mg/kg.

55 La actividad de un compuesto de acuerdo con la invención puede ser establecida mediante los siguientes métodos o mediante métodos bien establecidos en la técnica:

60 La actividad inhibidora de la aldosterona sintasa en vitro puede ser determinada como sigue:

Ratas macho adultas Sprague-Dawley con pesos entre 125-150 g se obtienen de Harlan Farms. Todos los animales son enjaulados en parejas y mantenidos bajo condiciones estándar de luz y temperatura. Los animales son puestos bajo un dieta disminuida en sodio (0.01-0.02%) de Harlan Teklad, Madison WI (cat# TD90228) y mantenidos con consumo normal de agua *ad libitum*. Los animales se mantienen con esta dieta de dos a cuatro semanas antes de de recolectar las células adrenales de glomerulosa cells. Las rata son muertas por inhalación de $C=2$ y las adrenales se retiran de inmediato y se colocan en el mismo regulador enfriado con hielo que se usó durante la homogenización y preparación de la enzima de prueba. Las adrenales son desencapsuladas para obtener el tejido de glomerulosa. El tejido es homogeneizado en un homogeneizador de vidrio que contienen el regulador Tris de la prueba (8.5 mM MgCl₂,

ES 2 270 143 T3

2.7 mM CaCl₂, 3.13 mM KCl, 7.59 mM NaCl, 0.1% TEA y 50 mM Tris HCl ajustado a pH 7.4). El homogenizado es diluido de forma que haya 37.5 mg de tejido de glomerulosa en cada mL de regulador. El homogenizado es centrifugado a 4°C a 900 x g por 10 min. Para iniciar el ensayo, se añaden alícuotas de 200 PL (450-550 Pg de proteína) de la preparación citoplasmática adrenal a cada tubo de vidrio que contiene 2.5 x 10⁻⁴ M NADPH, 4 x 10⁻⁶ M de corticosterona. La concentración final de corticosterona consistía en 4 x 10⁻⁶ M de corticosterona (C-2505, Sigma Chemical Co, St. Louis, MO) y 1 x 10⁻⁸ M [1,2,6,7-3H] corticosterona (70 Ci/mM; NET 399; NENTTM Life Sciences Product, Inc., Boston, MA) y diversas concentraciones del inhibidor de aldosterona sintasa putativo como se indica. El volumen final de la mezcla de incubación fue de 0.5 mL La mezcla se incubó durante 1 h a 25°C en un incubador de agitación Dubnoff a 1 atm de 95% O₂ / 5% CO₂. La reacción se detiene mediante la adición de 7 mL EtOAc, y los esteroides se extrajeron después de someter a vórtex. La fase acuosa es extraída de nuevo con 3 mL de EtOAc. Los extractos combinados se secan bajo nitrógeno, se reconstituyen en EtOAc, y se siembran sobre placas de sílica gel TLC (LK6F; cat. # 4866-820; Whatman, Inc. Clifton, NJ). Los cromatogramas son desarrollados en un sistema de solventes de tolueno: acetona: agua (120:80:0.8 v/v) durante 60 min. Las placas son barridas en busca de radioactividad con un Bioscan System 200 Imaging Scanner (Bioscan, Ish. DC). Los dos productos de la aldosterona sintasa, 18-OH-corticosterona y aldosterona son raspados y leídos en un contador de centelleo (Beckman LS6000TA, Beckman Instr., Palo Alto, CA).

20 Se determinan los IC₅₀s de la gráfica logit-log (gráfica pseudo-Hill) de acuerdo con la ecuación (véase Pratt y Tailor, Eds, "Principles of Drug Action", Churchill Livingstone Inc, NY (1990)):

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

25 Donde P es el porcentaje de competición del enlace específico en presencia de una concentración dada del inhibidor (I). La pendiente (Coeficiente de Hill) y el intercepto x (IC₅₀) son determinados por regresión lineal de los datos experimentales. Se calcula Km (app) mediante un programa de ordenador de acuerdo con la ecuación de Hanes (véase Cornish-Bowden, Ed., "Principles of Enzyme Kinetics", Butterworth & Co., Boston, MA (1976)):

$$s/v = Km/V + s/V$$

30 donde Km = constante de Michaelis, V = velocidad máxima, s = concentración de sustrato, v = velocidad.

35 La actividad inhibidora de la aromatasa en vitro puede ser determinada como sigue:

30 Se prepara una fracción de microsoma de placenta humana a partir de una placenta humana terminal recién obtenida, como se ha descrito previamente con ligeras (véase Steele *et al.*, Steroids, Vol. 50, pp. 147-161 (1987)). El tejido es liberado de membranas y vasos mayores y enjuagado repetidamente con 0.15 M KCl (4°C). Es triturado entonces en sacarosa 0.25 M y homogeneizado. El homogeneizado es centrifugado a 20,000 x g por 30 min. El sobrenadante es centrifugado entonces a 148,000 x g por 60 min. La pella microsómica obtenida es resuspendida en regulador de fosfato de potasio 0.05 M pH 7.4 y centrifugada de nuevo a 148,000 x g por 60 min. La pella resultante es resuspendida en regulador de fosfato, dividida en alícuotas y almacenada a -40°C.

45 El ensayo de la aromatasa de placenta humana se lleva a cabo en una mezcla de incubación que consiste de: regulador de fosfato de 12.5 mM (12.5 mM KH₂PO₄, 1 mM EDTA, 1.6 mM ditiotreitol y 1.0 g/L de albumina; pH 7.5), NADPH (2.4 x 10⁻⁴ M), 1^β-³H androstenodiona (1 x 10⁻⁷ M) y la concentración apropiada del inhibidor apropiado. La prueba se inicia pipeteando la cantidad apropiada de 50-500 µg de la preparación de microsomas de placenta humana en la mezcla de incubación. La mezcla se incuba a 37°C por 20 min y se detiene por adición de 6 volúmenes de cloroformo. Las muestras son sometidas inmediatamente a vórtex y centrifugación. La capa acuosa es removida cuidadosamente de manera que se evite la contaminación con cloroformo. La fracción acuosa es tratada con un volumen igual de una suspensión al 5% de carbón para remover cualquier sustrato que no haya sido extraído por el cloroformo. Después de la centrifugación, una alícuota de la fase acuosa es leída en un contador de centelleo de líquidos. La actividad enzimática para cada concentración de inhibidor se calcula como un porcentaje del vehículo de control, el cual es fijado arbitrariamente en 100%. Por lo tanto, la inhibición relativa de la enzima se expresa como un porcentaje: 100% menos el % de actividad de la enzima con inhibidor presente.

55 La actividad inhibidora de la aldosterona sintasa para la reducción del daño cardiaco en vivo puede ser evaluada como sigue:

60 El protocolo es casi idéntico al descrito previamente (véase Rocha *et al.*, Endocrinology, Vol. 141, pp. 3871-3878 (2000)) con modificaciones menores. Las ratas son alojadas en jaulas individuales y se les da NaCl al 0.9% como fluido de bebida *ad libitum* a lo largo del experimento. Tres días después las ratas son colocadas bajo uno de los tres protocolos de dosificación. El Grupo 1 (control) recibe L-NAME por 14 días y en el día 11 del tratamiento L-NAME, una mini-bomba osmótica que contiene solamente solución salina es implantada en cada animal de forma subcutánea (s.c.). El Grupo 2 (L-NAME/Ang II) recibió L-NAME por 14 días, y en el día 11 del tratamiento, se implantó en cada animal una mini-bomba osmótica L-NAME que contenía Ang II s.c. El Grupo 3 (LNAME/Ang II/compuesto de prueba) es tratado de forma similar al Grupo 2 pero recibe el compuesto de prueba (4 mg/kg/día) oralmente una vez al día. El compuesto de prueba se disuelve en agua destilada y se da por sonda; mientras tanto, los Grupos 1 y 2 reciben

el vehículo. El experimento es concluido en el día 14 del tratamiento con L-NAME. El L-NAME (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) es administrado en el agua de beber con NaCl al 0.9% a una concentración de 60 mg/100 mL lo cual resulta en un consumo diario de aproximadamente 60 mg/kg. El Ang II se administra vía mini-bombas osmóticas Alzet (Modelo 2001; Alza Corp, Palo Alto, CA).

5 La mini-bomba se implanta s.c. en el nacimiento del cuello. La Ang II (humana, 99% de pureza de péptidos) se adquirió en Sigma Chemical Co., St. Louis, MO y se administró a una dosis de 225 μ g/kg/día en solución salina. La concentración de Ang II usada para llenar las bombas se calcula con base en (a): la rata media de bombeo suministrada por el fabricante; (b) el peso corporal de los animales en el día antes de la implantación de las bombas; y (c) las dosis planeadas. Las ratas son sacrificadas en el día 14. Se retiran sus corazones y se seccionan a través del ventrículo/atrio en forma de "tajada de pan", produciendo tres muestras de las siguientes regiones cardíacas mayores: superior, media e inferior. Las muestras se fijan en formalina al 10% regulada. Las secciones en parafina son cortadas y teñidas con hematoxilina/eosina. Un investigador separado que desconoce los grupos experimentales observa las placas. Una placa de lavado de las tres muestras de las regiones cardíacas se analiza por cada rata. Los sitios cardíacos (ventrículos izquierdo y derecho y el septum) son evaluados separadamente. La sección completa es definida histológicamente en cuanto a la presencia de daño del miocardio (con independencia de la severidad) según es evidente por la presencia de necrosis de mitocitos, células inflamatorias, hemorragia y perturbación general de los tejidos. La evaluación de los datos histológicos se hace por comparación de los Grupos 2 y 3, esto es, ANG II con o sin compuesto de prueba.

10

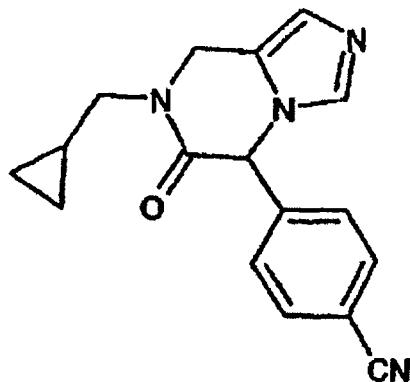
15

20 Como ilustración de la invención, los compuestos de Ejemplos 1, 3 y 32 inhiben la actividad de la aldosterona sintasa con un valor de IC₅₀ valor de aproximadamente 12 nM, 4 nM y 9 nM, respectivamente.

25 Los siguientes Ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben considerarse como limitantes de los mismos. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 10 y 100 mmHg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, los intermedios y los materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, disolución (p.f.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales de la técnica. La concentración para las determinaciones de $[\alpha]$ D se expresa en mg/mL.

30 Ejemplo 1

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



50 A. 1-Tritil-4-hidroximetil-1H-imidazol

55 A una solución agitada de 4 (5)-hidroximetilimidazol (15.7 g, 117 mmol) en DMF (200 mL) se añade TEA (40.0 mL, 287 mmol) seguido por tritil cloruro (34.3 g, 123 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA por 8 h antes de ser vertida en agua. El sólido recogido es lavado sucesivamente con agua y dietil éter y secado bajo presión reducida. El sólido es entonces recristalizado desde 11,4-dioxano para producir 1-tritil-4-hidroximetil-1H-imidazol: p.f. 228-230°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 7.37 (9H, m), 7.35 (1H, s), 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%).

60 B. 4-Acetoximetil-1-tritil-1H-imidazol

65 A una suspensión del compuesto del título 1-tritil-4-hidroximetil-1H-imidazol (34.5 g, 101 mmol) en piridina (200 mL) se añade acético anhídrido (28.6 mL, 303 mmol) gota a gota y la reacción se agita hasta que se haga clara. La mezcla de reacción se vierte sobre EtOAc y luego se lava con HCl 0.5N acuoso, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhídrido y luego se filtran a través de un lecho de sílica produciendo un sólido después de la eliminación del solvente al vacío. El sólido es triturado con dietil éter para dar 4-acetoximetil-1-tritilimidazol: p.f. 133-134°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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. 4-(5-Acetoximetil-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo hidrobromuro

El compuesto del título B 4-acetoximetil-1-tritilimidazol (35.4 g, 92.7 mmol) y 4-cianobencilbromuro (18.3 g, 93.3 mmol) son combinados en EtOAc y se calientan a reflujo por 16 h, se filtra el precipitado sólido, y se lava exhaustivamente con EtOAc. El filtrado combinado es evaporado hasta 30 mL y se calienta a reflujo por 1 h y el precipitado se filtra de nuevo y se lava con EtOAc. Esto se repite calentando el EtOAc (10 mL) por 1 h y filtrando. Los sólidos combinados son disueltos en metanol y se calientan a reflujo por 1 h antes de evaporar el solvente en vacuo. El residuo es triturado con dietil éter para producir 4-(5-acetoximetil-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo hidrobromuro: ¹HRMN (DMSO-d6) 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-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo

Al compuesto del título C 4-(5-acetoximetil-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo hidrobromuro (28.9 g, 86.0 mmol) en THF: agua (3:1, 400 mL) a 0°C se añade hidróxido de litio (10.8 g, 258 mmol) y la reacción se calienta durante 3 h y se agita subsecuentemente a TA por 12 h. El volumen de reacción es reducido en vacuo y el residuo se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado acuoso. Después de lavar con salmuera las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran en vacuo para producir un sólido que se tritura con dietil éter para dar 4-(5-hidroximetil-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo: p.f. 162-164°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo

A una solución del compuesto del título D compuesto 4-(5-hidroximetil-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo (13.6 g, 63.8 mmol) en DMF (30 mL) se añade imidazol (6.8 g, 100 mmol) seguido por TBDMSiCl (10.0 g, 66.3 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA por 2 h, luego se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado acuoso. La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y la remoción del solvente en vacuo produce un sólido que es sometido a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con EtOAc para dar 4-(5-t-butil-dimetilsilaniloximetil-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo: p.f. 77-79°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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; e/z (ES) 328 (M+1, 100%).

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

A una solución del compuesto del título E 4-(5-t-butil-dimetilsilaniloximetil-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo (10.4 g, 31.8 mmol) en THF (100 mL) a -78°C se añade gota a gota 1.0 M LHMDS (67.0 mL, 67.0 mmol) y se agita por 10 min. Metil cianoformato (2.55 mL, 31.8 mmol) se añade y la solución se agita por R₁₀ min antes de detener la reacción con ácido acético calentando la mezcla de reacción se somete a partición entre cloruro de amonio y EtOAc, después de lo cual las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y la remoción del solvente en vacuo produce un aceite viscoso. La mezcla cruda de reacción se somete a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:0.1) para dar el material deseado el cual es recristalizado desde dietil éter: hexano para dar metil[5-(t-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-(4-ciano-fenil)-acetato como un 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, 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. Metil 1-(4-ciano-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acetato

El compuesto del título F metil[5-(t-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-(4-cianofenil)-acetato (9.65 g, 25.06 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (6.0 g, 31.50 mmol) se agitan en MeOH (100 mL) a TA por 24 h. La mezcla de reacción se evapora hasta un aceite y se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran en vacuo para producir un sólido, el cual es triturado con dietil éter para dar metil 1-(4-ciano-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acetato: ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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. Metil 1-(4-ciano-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acetato

A una solución del compuesto del título G metil 1-(4-ciano-fenil)-(5-hidroximetil-imidazol-1-il)-acetato (5.60 g, 20.7 mmol) en DCM (100 mL) se añade peryodinano de Dess-Martin (solución al 15% en peso 65 mL, 30 mmol) y la reacción se agita por 3 h. La mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio-tiosulfato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan (sulfato de sodio anhidro) y se evaporan hasta dar un sólido. La recristalización desde EtOAc:hexano da metil 1-(4-ciano-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acetato: p.f. 148-150°C; ¹H-RMN (CDCl₃) 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); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 180.0, 168.4, 165.0, 144.5, 143.3138.5, 133.6, 131.1, 129.6, 118.1, 114.3,

ES 2 270 143 T3

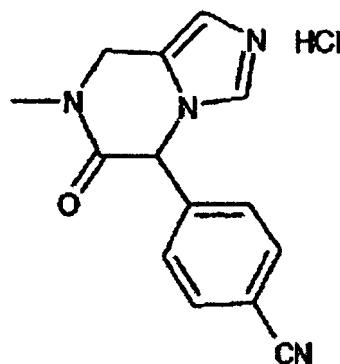
62.2, 53.9; e/z (ES) 270 (M+1, 100%); calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_3$, C 62.45 H 4.12 N 15.61, encontrado C 62.13 H 4.20 N 15.33.

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

5 A una solución del compuesto del título H metil 1-(4-ciano-fenil)-(5-formil-imidazol-1-il)-acetato (0.135 g, 0.50 mmol) en DCE (4 mL) se añade ciclopropilmetilamina (0.060 mL, 0.70 mmol) seguido por sodio triacetoxiborohidruro (0.300 g, 1.41 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA por 16 h. La reacción se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado acuoso y la solución orgánica se lava con salmuera antes del secado (sulfato de sodio anhidro). El sólido obtenido después de la remoción del solvente en vacuo se recristaliza desde acetona: dietil éter para producir 4-(7-ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo: p.f. 146-147°C; 1H -RMN ($CDCl_3$) 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, 15 9.2, 3.6, 3.3; e/z (ES) 293 (M+1, 100%); calculado para $C_{17}H_{16}N_4O$ 0.15 H_2O , C 69.21 H 5.57 N 18.99, encontrado C 69.10 H 5.50 N 19.27.

Ejemplo 2

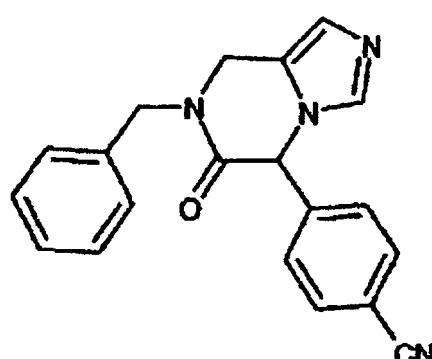
20 4-(7-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo clorhidrato



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 1, i.e., 4-(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo, obtenido análogamente al Ejemplo 1, se disuelve en acetona, luego se trata con Et_2O -HCl (g) para producir la sal de clorhidrato: 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, J = 8.2), 6.46 (1H, s), 4.83 (2H, s), 3.03 (3H, s); ^{13}C -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 $C_{14}H_{12}N_4O$ HCl 0.4 H_2O , C 56.82 H 4.70 N 18.93, encontrado C 56.88 H 4.54 N 18.89.

Ejemplo 3

45 4-(7-Bencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 1: p.f. 163-165°C; 1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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 $C_{20}H_{16}N_4O$, C 73.15 H 4.91 N 17.06, encontrado C 72.83 H 4.71 N 17.07.

ES 2 270 143 T3

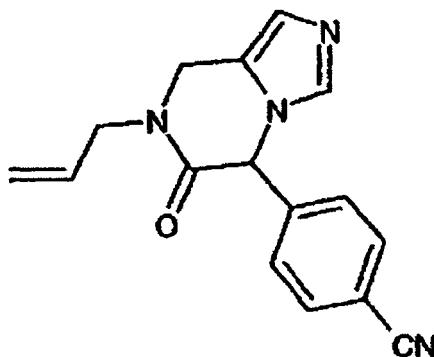
Ejemplo 4

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

5

10

15



20 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 1: p.f. 107-109°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) 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); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d6) 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.

25

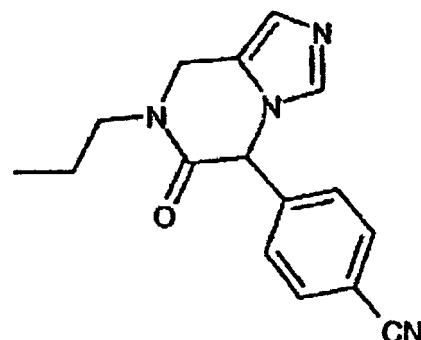
Ejemplo 5

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

30

35

40



45 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 1: p.f. 97-98°C; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) 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); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d6) 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.

50

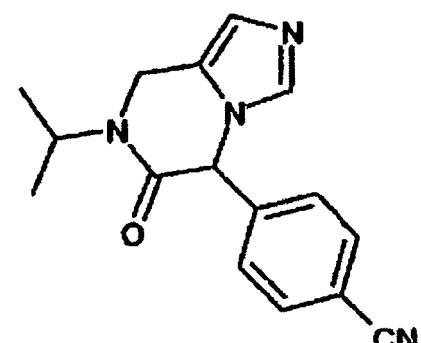
Ejemplo 6

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

55

60

65



ES 2 270 143 T3

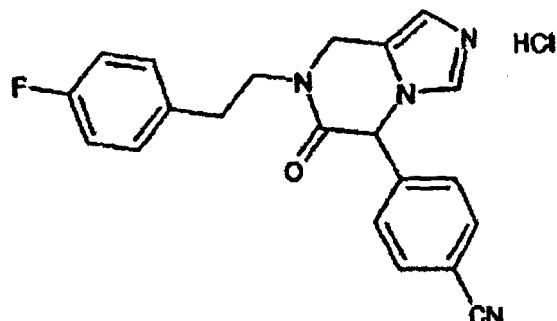
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 1: p.f. 122-124°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 7.87 (2H, d, J = 8.3), 7.64 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.3), 6.97 (1H, s), 6.28 (1H, s), 4.69 (1H, d, J = 16.1), 4.65 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 16.1), 1.12 (3H, d, J = 6.8), 1.07 (3H, d, J = 6.8); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₁₆H₁₆N₄O, C 68.55 H 5.75 N 19.99, encontrado C 68.17 H 5.73 N 19.89.

Ejemplo 7

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

10

15



20

25

30

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 2: p.f. 160-162°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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), 112.3, 61.1, 48.3, 41.4, 31.7; e/z (ES) 361 (M+1, 100%); calculado para C₂₁H₁₇N₄OF HCl 0.1 H₂O, C 63.27 H 4.35 N 14.05, encontrado C 63.04 H 4.46 N 14.02.

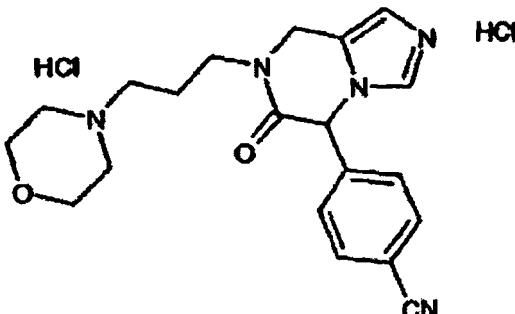
Ejemplo 8

35 4-(7-(3-Morfolin-4-il-propil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo diclorhidrato

40

45

50



60

65

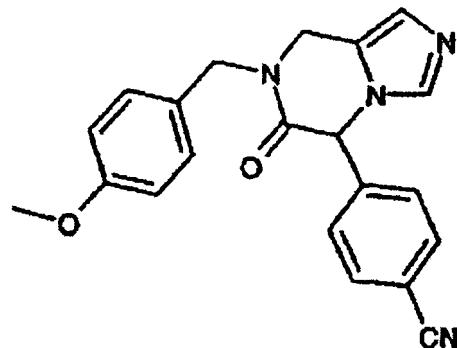
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 2: p.f. 246-248°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.13 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.3), 7.78 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.3), 6.53 (1H, s), 4.91 (2H, s), 3.85 (4H, m), 3.57 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.00 (4H, m), 2.06 (2H, m); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 163.1, 140.2, 134.3, 133.5, 129.0, 125.2, 118.6, 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 C₂₀H₂₃N₅O₂ 2 HCl 0.2 H₂O, C 54.35 H 5.34 N 15.85, encontrado C 54.25 H 5.68 N 15.84.

ES 2 270 143 T3

Ejemplo 9

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

5



10

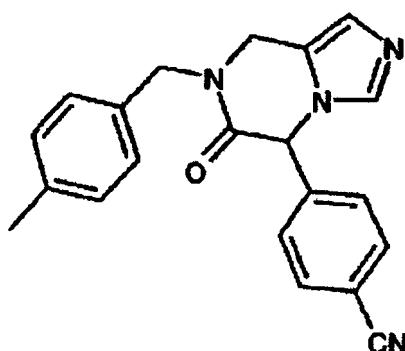
15

20 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 1: p.f. 155-157°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₁H₁₈N₄O₂, C 70.38 H 5.06 N 15.63, encontrado C 69.98 H 5.15 N 15.50.

25 Ejemplo 10

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

30



35

40

45

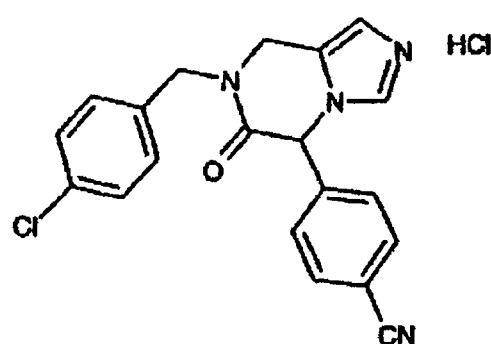
50

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 1: p.f. 168-170°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 7.88 (2H, d, 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₁H₁₈N₄O, C 73.67 H 5.30 N 16.36, encontrado C 73.54 H 5.22 N 16.46.

Ejemplo 11

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

55



60

65

ES 2 270 143 T3

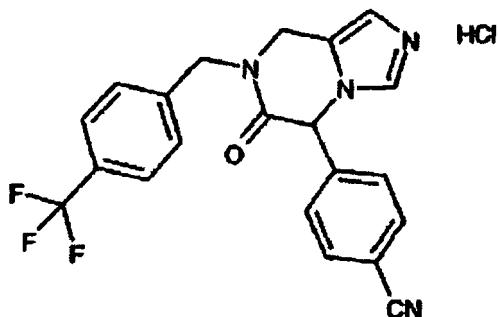
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 2: p.f. 245-246°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 9.13 (1H, s), 7.94 (2H, d, *J* = 8.3), 7.70 (1H, s), 7.52 (2H, d, *J* = 8.3), 7.41 (2H, d, *J* = 8.4), 7.29 (2H, d, *J* = 8.4), 6.59 (1H, s), 4.77 (1H, d, *J* = 15.1), 4.74 (1H, d, 16.8), 4.72 (1H, d, *J* = 16.8), 4.59 (1H, d, *J* = 15.1); ¹³C-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) 5 363 (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.

Ejemplo 12

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

10

15



20

25

30

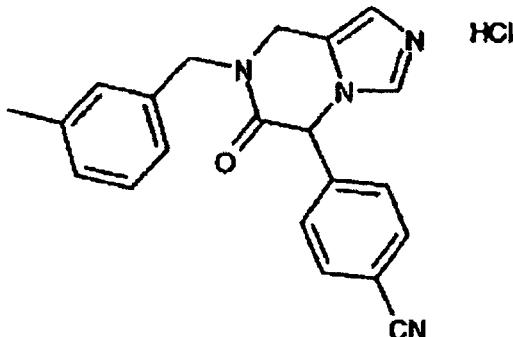
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 2: p.f. 234-236°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.16 (1H, s), 7.94 (2H, d, *J* = 8.3), 7.72 (2H, d, *J* = 8.0), 7.71 (1H, s), 7.55 (2H, d, *J* = 8.3), 7.48 (2H, d, *J* = 8.0), 6.63 (1H, s), 4.90 (1H, d, 15.5), 4.79 (2H, s), 4.70 (1H, d, *J* = 15.5); ¹³C-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, encontrado C 58.06 H 3.70 N 12.93.

Ejemplo 13

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

35

40



45

50

55

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 2: p.f. 275-277°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C (DMSO-d6) 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) 5 343 (M+1, 100%); calculado para C₂₁H₁₈N₄O HCl, C 66.57 H 5.05 N 14.67, encontrado C 66.38 H 5.02 N 14.84.

60

65

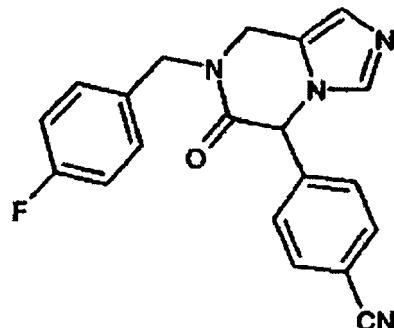
Ejemplo 14

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

5

10

15



20

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 1: p.f. 132-135°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6): 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 347 (M+1, 100%); calculado $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$ 0.1 H_2O , C 69.00 H 4.40 N 16.09, encontrado C 68.72 H 4.35 N 16.10.

25

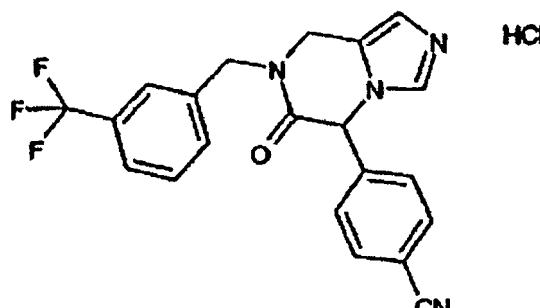
Ejemplo 15

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

30

35

40



45

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 2: p.f. 250-252°C; ^1H -RMN (MeOH-d4) 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-d4) 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.

50

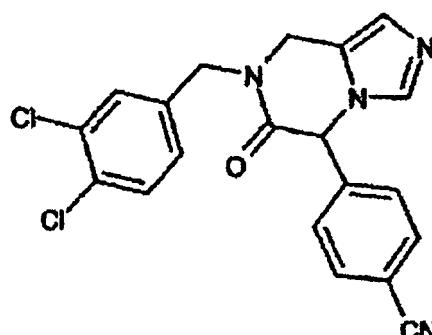
Ejemplo 16

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

55

60

65



ES 2 270 143 T3

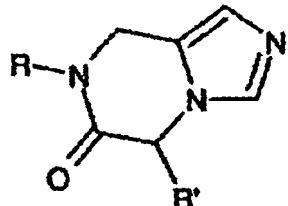
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 1: p.f. 175-176°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 7.89 (2H, d, J = 8.0), 7.60 (2H, m), 7.34 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.2), 6.94 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.64 (4H, m); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 164.3, 142.0, 137.5, 134.9, 132.9, 131.1, 130.7, 130.1, 129.5, 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 C₂₀H₁₄N₄OCl₂, C 60.47 H 3.55 N 14.10, encontrado C 60.18 H 3.64 N 14.07.

Ejemplo 17

Los siguientes compuestos son preparados análogamente al Ejemplo 1.

10

15



20

25

30

35

40

45

Ejemplo	R	R'	e/z (M+1)	p.f. (°C)
17-1	ciclopropil	4- CN- fenil	279	
17-2	ciclohexil	4- CN- fenil	321	
17-3	ciclopentil	4- CN- fenil	307	
17-4	2- metoxietil	4- CN- fenil	297	
17-5	3- metoxipropil	4- CN- fenil	311	

50

55

60

65

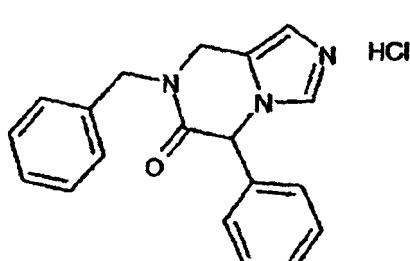
ES 2 270 143 T3

(Continuación)

Ejemplo	R	R'	e/z (M+1)	p.f. (°C)
17-6	4- piridilmetil	4- CN- fenil	330	
17-7	4- F- bencil	4- CF ₃ -fenil	390	257-258
17-8	ciclopropilmetil	3- CF ₃ -fenil	336	240-242
17-9	4- F- bencil	4- MeO- fenil	352	205-206
17-10	4- F- bencil	2- MeO- fenil	351	134-135
17-11	4- F- bencil	2- Cl- fenil	356	160
17-12	4- F- bencil	1- naftil	371	
17-13	4- F- bencil	2- naftil	371	
17-14	4- F- bencil	2- tienil	327	95-97
17-15	4- F- bencil	3- tienil	327	

Ejemplo 18

7-Bencil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato



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

- A una suspensión del compuesto del título en el Ejemplo 1,1-tritil-4-hidroximetil-imidazol (21.8 g, 101 mmol) en DMF (200 mL) se añade imidazol (13.1 g, 192.4 mmol), DMAP (0.20 g) seguido por TBDMSCl (10.6 g, 70.3 mmol). La mezcla de reacción se agita por 18 h a TA antes de ser sometida a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sulfato de sodio anhídrico y luego se filtran a través de un lecho de sílica para producir 4-(*t*-butildimetilsilanoximetil)-1-tritil-¹H-imidazol como un sólido después de la remoción del solvente en vacío: p.f. 90-91°C; ¹H-RMN (CDCl₃) 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%).

10

B. Metil[5-hidroximetil]-imidazol-1-il]-fenil-acetato

- Bajo una atmósfera de nitrógeno se mezcla el compuesto del título B, 4-(*t*-butildimetil-silanoximetil)-1-tritil-1H-imidazol (5.0 g, 11.0 mmol) y sulfato de sodio (2.0 g, 14.0 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y stirred a TA. A esta mezcla se añade a solución de metil α -bromo-fenilacetato (2.53 g, 11.0 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y la reacción se agita por 18 h. La mezcla se filtra al vacío, se trata con solución saturada de HCl en MeOH (20 mL) y la mezcla se agita por 3 h. La solución se concentra en vacío y el residuo se pone en agua y se lava con EtOAc. La solución acuosa es basicificada con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con salmuera y se secan (sulfato de sodio anhídrico). El solvente es eliminado para producir metil[5-hidroximetil]-imidazol-1-il]-fenil-acetato como un semi-sólido: ¹H-RMN (CDCl₃) 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%).

20

C. Metil(5-formil-imidazol-1-il)-fenil-acetato

- El compuesto del título B metil[5-hidroximetil]-imidazol-1-il]-fenil-acetato (3.14 g, 12.8 mmol) en DCM (30 mL) se añade a una solución de Dess-Martin periodinano (solución al 15% en peso, 35 mL, 30 mmol) y la reacción se agitó por 18 h. La mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio-tiosulfato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan (sulfato de sodio anhídrico) y se evaporan hasta un aceite volátil el cual se somete a cromatografía (sílica gel) eluyendo con hexano:EtOAc (1:1) para producir metil (5-formil-imidazol-1-il)-fenil-acetato como un sólido: p.f. 106-109°C; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9.78 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.37-7.52 (6H, m), 6.71 (1H, s), 3.82 (3Hs, s); e/z (ES) 245 (M+1, 100%).

25

D. 7-Bencil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

- A una solución del compuesto del título C, metil 1-fenil-(5-formil-imidazol-1-il)-acetato (0.45 g, 1.80 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se añade bencilamina (0.21 g, 2.0 mmol) seguida por sodio triacetoxiborohidruro (0.850 g, 4.00 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40°C por 16 h. La reacción se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la solución orgánica se lava con salmuera antes del secado (sulfato de sodio anhídrico). El producto obtenido después de la remoción del solvente *in vacuo* se disuelve en acetona, se trata con EtO-HCl (g) para producir 7-bencil-5-fenil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato: p.f. 249-251°C; ¹H (DMSO-d6) 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); ¹³C (DMSO-d6) 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 C₁₉H₁₇N₃OHCl, C 67.15 H 5.34 N 12.37, encontrado C 66.88 H 5.29 N 12.12.

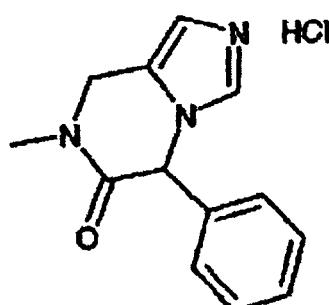
35

Ejemplo 19

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

50

55



60

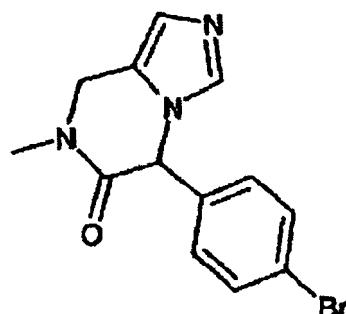
- El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 252-254°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.16 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.42 (3H, m), 7.27 (2H, m), 6.34 (1H, s), 4.83 (2H, s), 3.04 (3H, s); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 163.2, 135.7, 134.1, 129.6, 129.5, 127.3, 125.1, 115.4, 61.3, 43.1, 34.8; e/z (ES) 228 (M+1, 100%); calculado para C₁₃H₁₃N₃O HCl, C 59.21 H 5.35 N 15.93, encontrado C 58.85 H 5.02 N 15.76.

ES 2 270 143 T3

Ejemplo 20

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

5



10

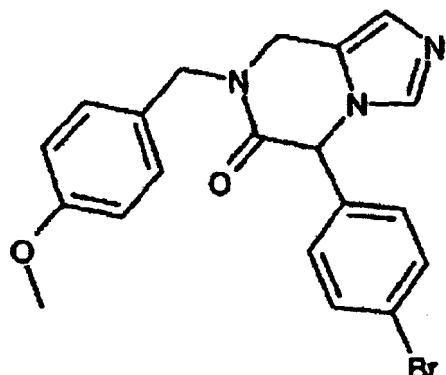
15

20 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 143-144°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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.

Ejemplo 21

25 5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

30



35

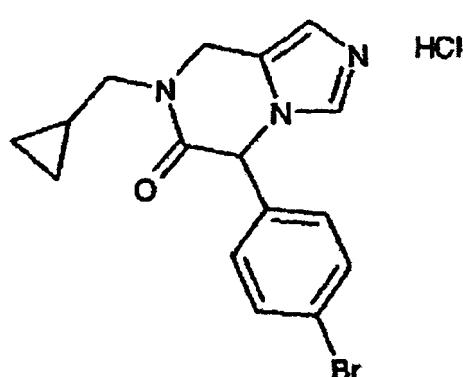
40

45 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 123-124°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) 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 = 16.1), 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$, C 58.20 H 4.40 N 10.19, encontrado C 58.08 H 4.43 N 10.09.

Ejemplo 22

50 5-(4-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

55



60

65

ES 2 270 143 T3

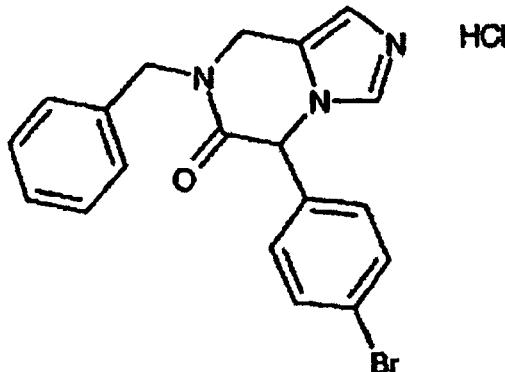
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 223-225°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.18 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.4), 7.27 (2H, d, J = 8.4), 6.39 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 16.6), 4.81 (1H, d, J = 16.6), 3.45 (1H, dd, J = 13.8, 7.0), 3.32 (1H, dd, J = 13.8, 7.0), 1.05 (1H, m), 0.47 (2H, m), 0.27 (2H, m); ¹³C-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.

Ejemplo 23

7-Bencil-5-(4-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

10

15



20

25

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 250°C (dec.); ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.02 (1H, s), 7.67 (3H, m), 7.30 (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.

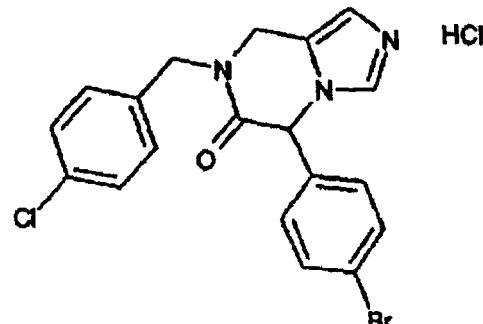
Ejemplo 24

35 5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

40

45

50



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 158-159°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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 = 15.0), 4.62 (1H, d, J = 16.0), 4.54 (1H, d, J = 15.0), 4.53 (1H, d, J = 16.0); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 162.6, 134.4, 133.3, 132.8, 130.8, 129.8, 127.5, 126.5, 126.4, 120.9, 120.0, 119.7, 57.4, 46.8, 39.5; e/z (ES) 418/420 (M+1, 100%); calculado para C₁₉H₁₅N₃OBrCl, C 54.76 H 3.63 N 10.08, encontrado C 54.87 H 3.64 N 9.99.

60

65

Ejemplo 25

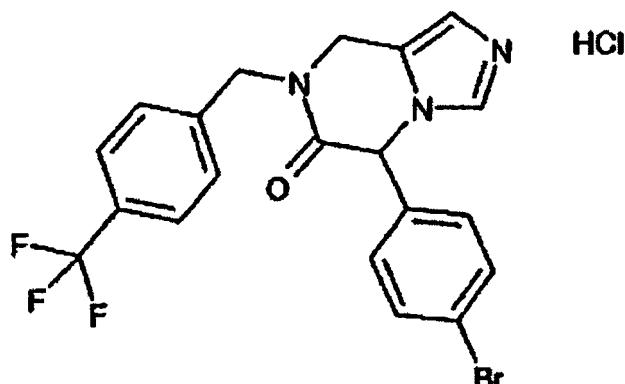
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

5

10

15

20



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 113-114°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 8164.8, 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 9.33, encontrado C 53.25 H 3.29 N 9.22.

30 Ejemplo 26

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

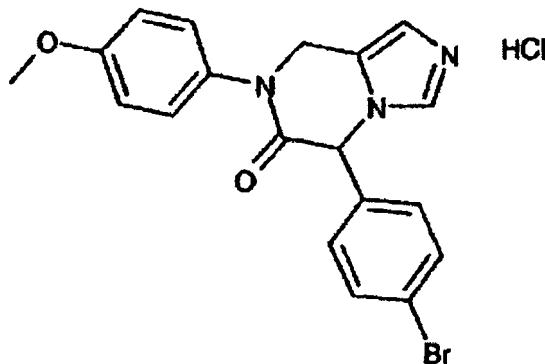
35

40

45

50

55



60

65

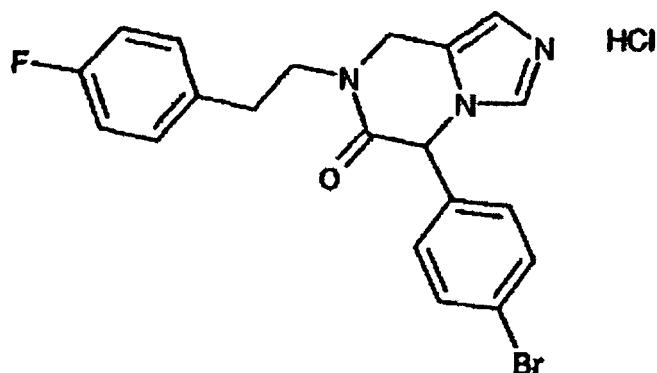
Ejemplo 27

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

5

10

15



20 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 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); ¹³C-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.

25

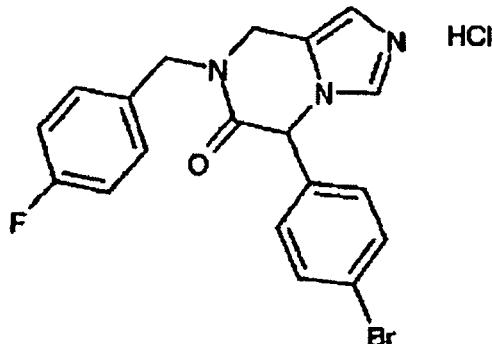
Ejemplo 28

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

30

35

40



45

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 205-207°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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), 6.44 (1H, s), 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₁₉H₁₅N₃OB₂F HCl, C 52.26 H 3.69 N 9.62, encontrado C 52.53 H 3.75 N 9.50.

50

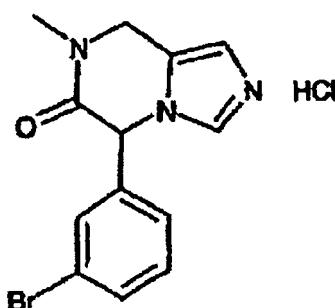
Ejemplo 29

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

55

60

65



ES 2 270 143 T3

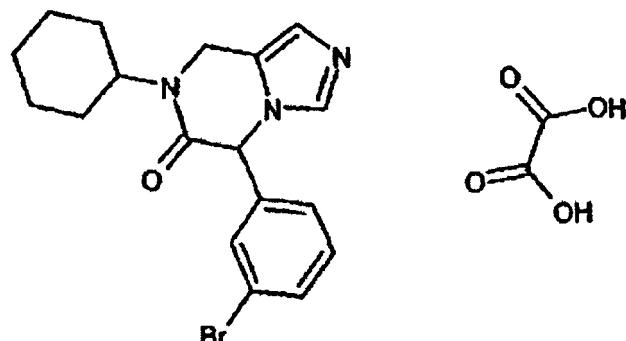
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 265°C (dec.); ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.12 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.0), 7.57 (1H, s), 7.39 (1H, t, J = 8.0), 7.24 (1H, d, J = 8.0), 6.36 (1H, s), 4.83 (2H, m), 3.04 (3H, s); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 162.3, 137.6, 133.7, 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 C₁₃H₁₂N₃OBr HCl, C 45.57 H 3.83 N 12.26, encontrado C 45.72 H 3.98 N 11.78.

5 Ejemplo 30

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

10

15



20

25

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 129-131°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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) 374/376 (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.

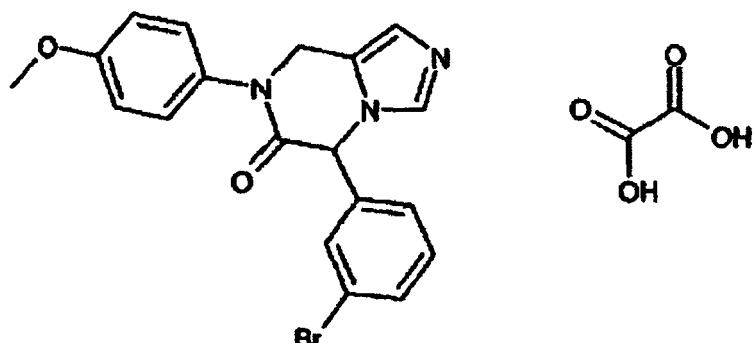
Ejemplo 31

35 5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona oxalato

40

45

50



55 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 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); ¹³C-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 3.62 N 8.40.

60

65

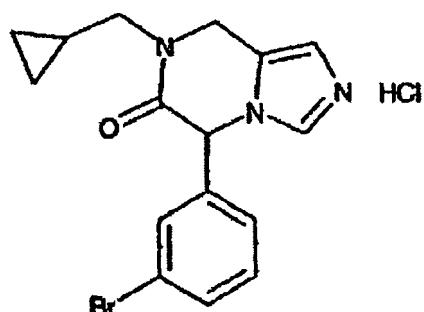
Ejemplo 32

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

5

10

15



20 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 249-250°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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.

25 La separación de enantiómeros de base libre puede lograrse usando una columna Chiraldak AD HPLC bajo condiciones isocráticas (isopropanol:hexano - 20:80); Tiempos de retención 18.5 y 27.6 min.

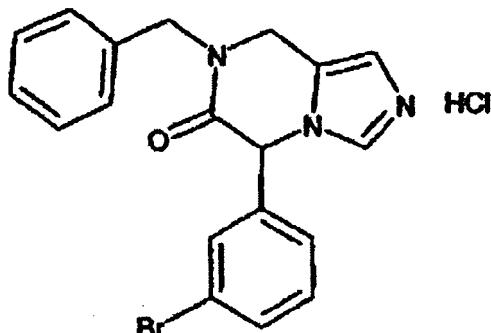
30 Ejemplo 33

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

35

40

45



50 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 249-251°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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.

55 La separación de los enantiómeros puede lograrse usando una columna Chiraldak AD HPLC bajo condiciones isocráticas (isopropanol:hexano - 20:80); Tiempos de retención 26.8 y 29.6 min.

60

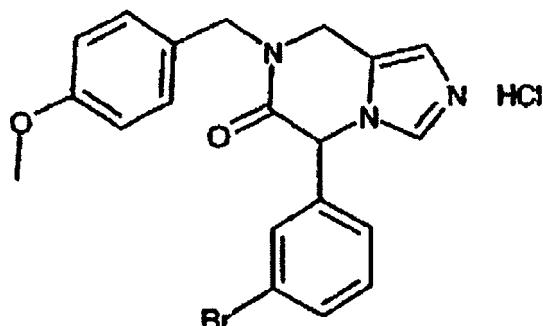
65

ES 2 270 143 T3

Ejemplo 34

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

5



10

15

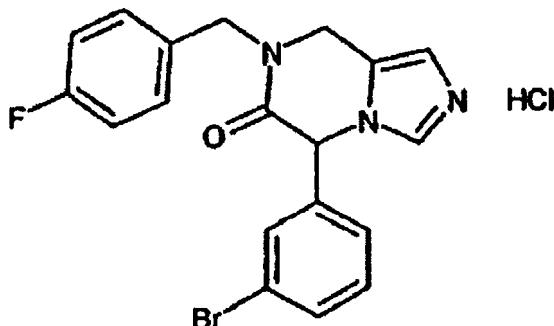
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 246-248°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.16 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 7.9), 7.56 (1H, s), 7.40 (1H, t, J = 7.9), 7.25 (1H, d, J = 7.9), 7.22 (2H, d, J = 8.8), 6.90 (2H, d, J = 8.8), 6.45 (1H, s), 4.73 (1H, d, J = 16.6), 4.71 (1H, d, J = 14.6), 4.64 (1H, d, J = 16.6), 4.58 (1H, d, J = 14.6), 3.74 (3H, s); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₀H₁₈N₃O₂Br HCl, C 53.53 H 4.27 N 9.36, encontrado C 53.22 H 4.38 N 9.16.

20

Ejemplo 35

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

30



35

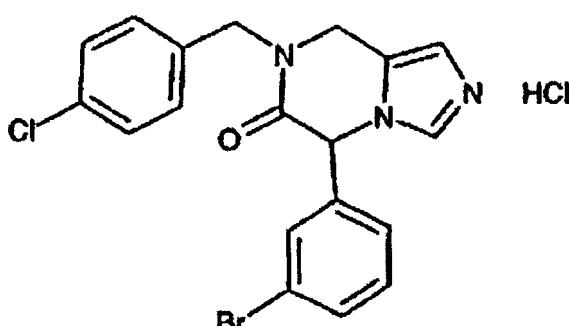
40

45

Ejemplo 36

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

55



60

65

ES 2 270 143 T3

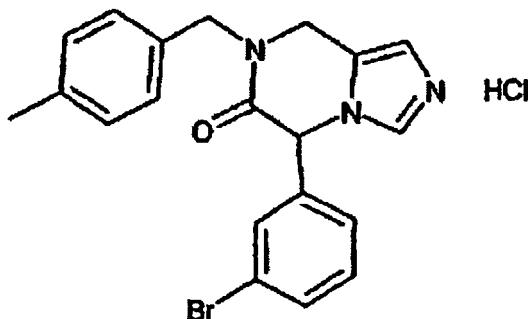
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 268-270°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.13 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.33 (6H, m), 6.45 (1H, s), 4.80 (1H, d, J = 15.1), 4.74 (2H, s), 4.62 (1H, d, J = 15.1); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 163.3, 137.6, 135.2, 134.3, 132.7, 132.6, 131.7, 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.

Ejemplo 37

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

10

15



20

25

30

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 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); ¹³CRMN (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.

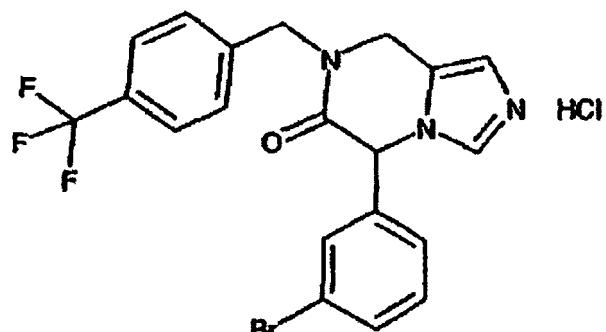
Ejemplo 38

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

40

45

50



55

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 269-271°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₁₉H₁₅N₃OBrF₃ HCl, C 49.35 H 3.31 N 8.63, encontrado C 49.32 H 3.34 N 8.51.

60

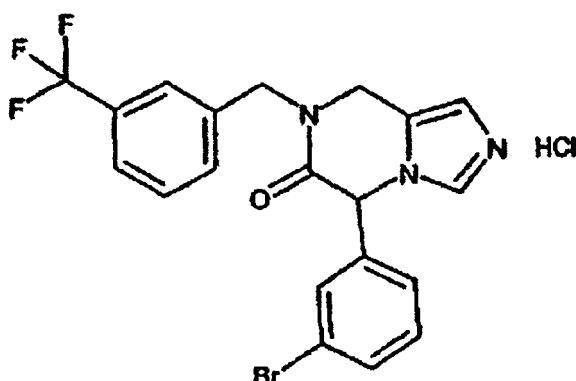
65

ES 2 270 143 T3

Ejemplo 39

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

5



10

15

20

25

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 246-248°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) δ 9.10 (1H, s), 7.63 (7H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.9), 7.26 (1H, d, J = 7.9), 6.46 (1H, s), 4.80 (4H, m); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) δ 163.5, 137.8, 137.7, 134.4, 132.6, 132.2, 131.7, 130.6, 130.1, 129.9, 127.8 (q, 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrF}_3$ o HCl C, 49.35 H 3.31 N 8.63, encontrado C 49.33 H 3.19 N 8.54.

30

Ejemplo 40

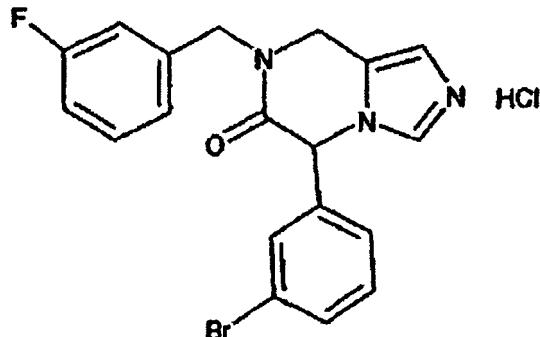
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

35

40

45

50



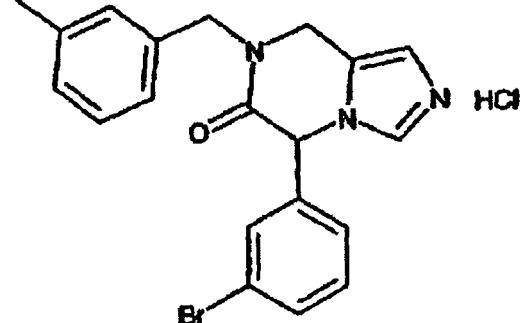
55

Ejemplo 41

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

60

65

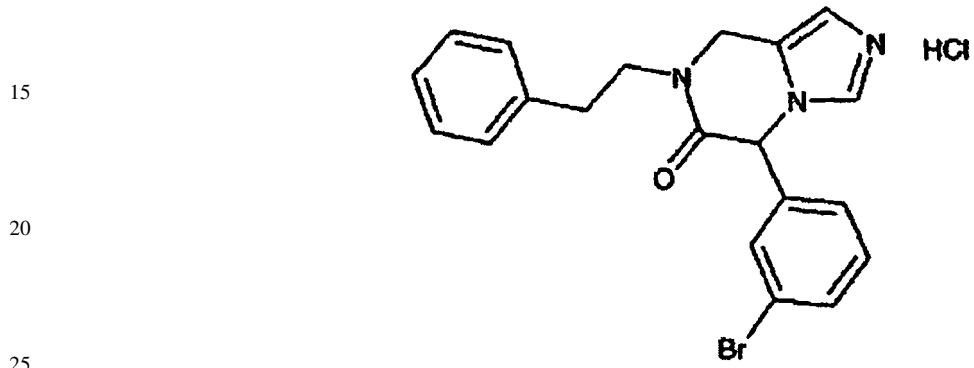


ES 2 270 143 T3

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 248-249°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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, J = 16.5), 4.68 (2H, s), 4.66 (1H, d, J = 16.5), 2.25 (3H, s); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 163.1, 138.2, 137.8, 136.0, 134.4, 132.6, 131.7, 130.4, 128.9, 5 128.7, 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.

Ejemplo 42

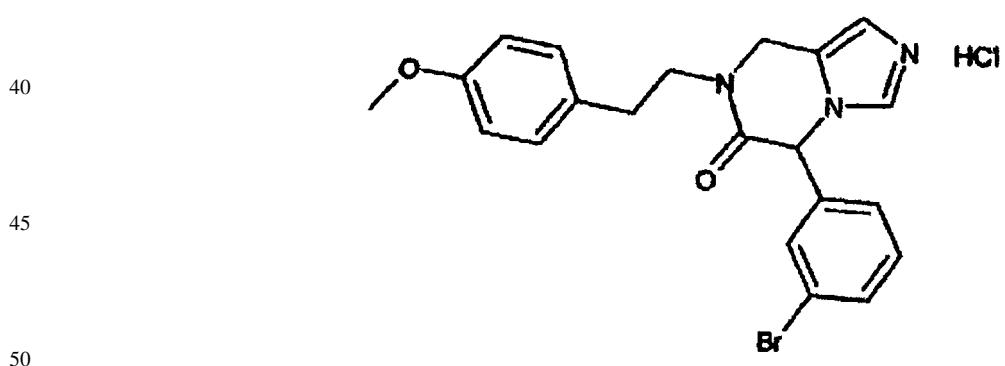
10 5-(3-Bromo-fenil)-7-(fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 162.8, 30 138.6, 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.

Ejemplo 43

35 5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 202-204°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 162.7, 158.1, 137.5, 134.3, 132.4, 131.7, 130.3, 130.2, 130.0, 126.1, 55 125.2, 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 C₂₁H₂₀N₃O₂Br HCl 0.25 H₂O, C 53.98 H 4.64 N 8.99, encontrado C 53.92 H 4.47 N 8.93.

60

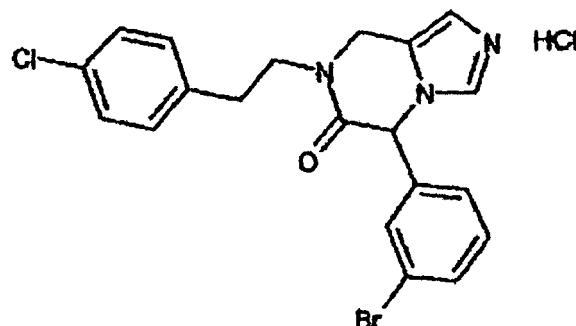
65

ES 2 270 143 T3

Ejemplo 44

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

5



10

15

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 225-226°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 9.12 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 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); ¹³CRMN (DMSO-d6) 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 C₂₀H₁₇N₃OB₂Cl HCl, C 51.42 H 3.88 N 8.99, encontrado C 51.14 H 3.55 N 8.98.

20

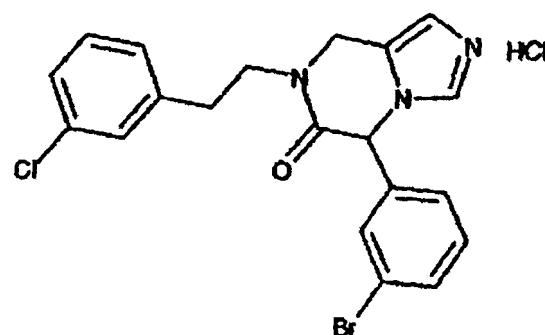
Ejemplo 45

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

30

35

40



45

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 184-186°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₀H₁₇N₃OB₂Cl HCl, C 51.42 H 3.88 N 8.99, encontrado C 51.33 H 3.70 N 8.85.

50

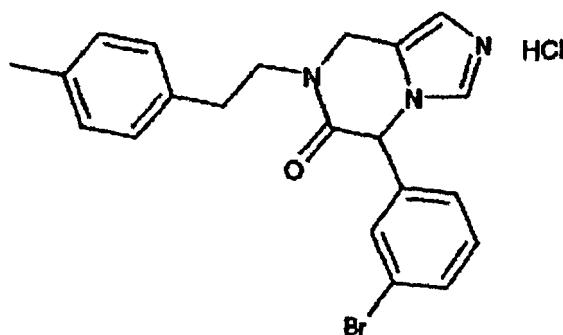
Ejemplo 46

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

55

60

65

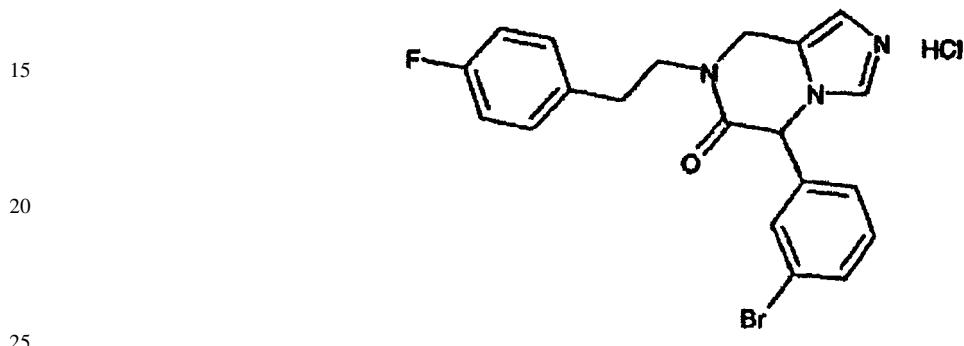


ES 2 270 143 T3

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 197-199°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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, 5 60.8, 48.8, 41.6, 32.2, 21.0; e/z (ES) 410/412 (M+1, 100%); calculado para C₂₁H₂₀N₃OBr HCl, C 56.46 H 4.74 N 9.41, encontrado C 56.36 H 4.50 N 9.29.

Ejemplo 47

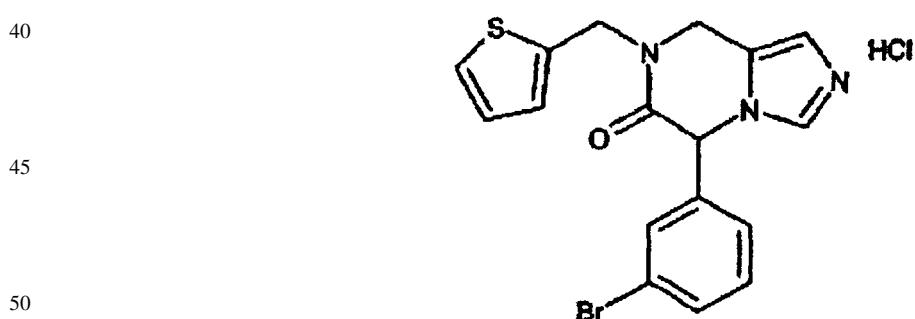
10 5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-fenetil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 179-180°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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, 30 122.1, 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 C₂₀H₁₇N₃OBrF HCl, C 53.29 H 4.02 N 9.32, encontrado C 53.02 H 3.73 N 9.32.

Ejemplo 48

35 5-(3-Bromo-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 233-235°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₁₇H₁₄BrN₃OS HCl, C 48.07 H 3.56 N 9.89, encontrado C 48.12 H 3.44 N 9.81.

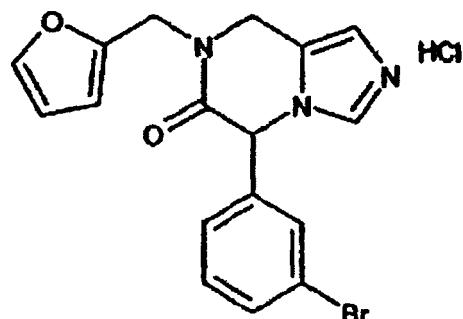
60

65

Ejemplo 49

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

5



10

15

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 215-218°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³CRMN (DMSO) δ 162.44, 148.86, 143.22, 137.11, 133.88, 132.13, 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 C₁₇H₁₄BrN₃O₂ HCl, C 49.96, H 3.70, N 10.28, encontrado C 50.16, H 3.66, N 10.32.

Ejemplo 50

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

25

30

35

40

45

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 43-45TC; ¹H-RMN (CDCl₃) 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); ¹³C-RMN (CDCl₃) 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 C₁₇H₁₄BrN₃OS, C 52.59 H 3.63 N 10.82, encontrado C 52.34 H 3.71 N 10.57.

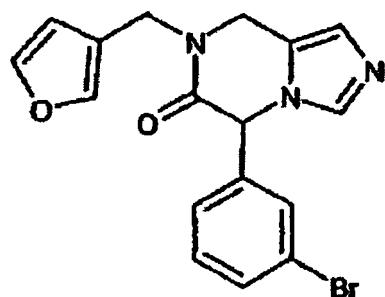
Ejemplo 51

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

50

55

60

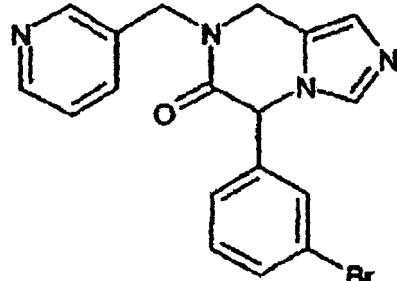


El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 7.63-7.56 (m, 4H), 7.36 (d, J = 7.9, 1H), 7.31 (d, J = 2.5, 1H), 7.06 (d, J = 7.9, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.68-4.41 (m, 4H); ¹³CRMN (DMSO-d6) δ 164.1, 143.8, 141.1, 139.6, 134.8, 131.3, 131.1, 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 C₁₇H₁₄BrN₃O₂, C 54.86 H 3.79 N 11.29, encontrado C 54.77 H 3.91 N 11.11.

Ejemplo 52

25 *5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-3-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona*

5



10

15

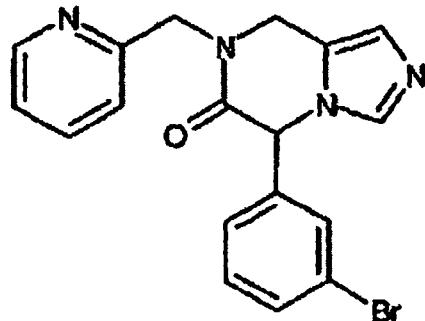
20

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 50-54TC; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8.56 (dd, $J = 4.8, 1\text{H}$), 8.50 (d, $J = 2.1, 1\text{H}$), 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, $J = 15.0, 1\text{H}$), 4.60 (d, $J=15.0, 1\text{H}$), 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.

Ejemplo 53

25 *5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-2-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona*

30



35

40

45

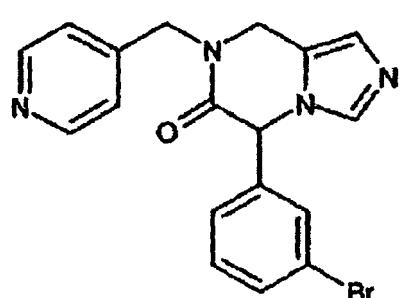
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 52-56TC; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 4.8, 1\text{H}$), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 15.0, 1\text{H}$), 4.76-4.69 (m, 3H); ^{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.

Ejemplo 54

50 *5-(3-Bromo-fenil)-7-piridin-4-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona*

55

60



65

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: p.f. 50-54TC; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 4.5, 1\text{H}$), 8.54 (d, $J = 4.5, 1\text{H}$), 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, $J = 15.3, 1\text{H}$), 4.62 (d, $J = 15.3, 1\text{H}$), 4.51 (d, $J = 15.6, 1\text{H}$), 4.44 (d, $J = 15.6, 1\text{H}$); ^{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.

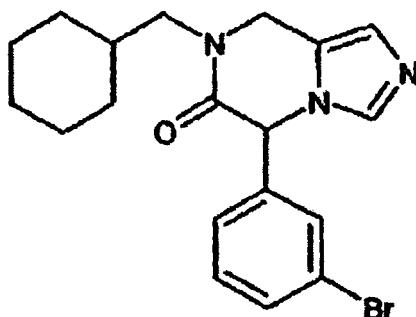
Ejemplo 55

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

5

10

15



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: ^1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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.

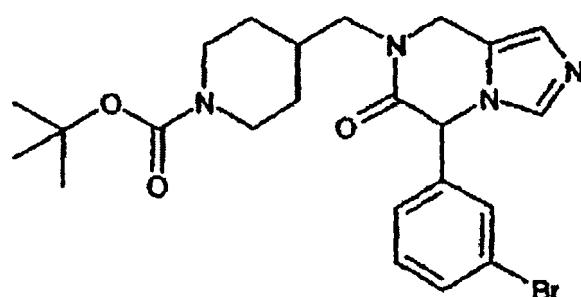
25 Ejemplo 56

Ácido 4-[5-(3-Bromo-fenil)-6-oxo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-piperidina-1-carboxílico *t*-butil éster

30

35

40



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 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); ^{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.

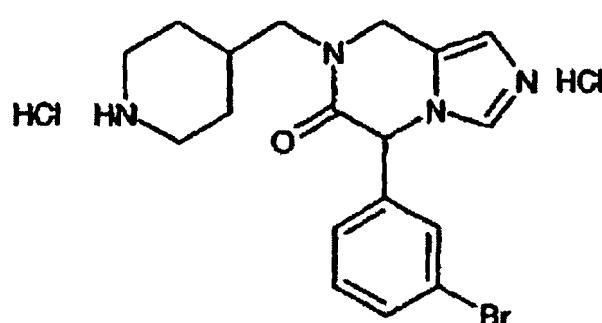
50 Ejemplo 57

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

55

60

65



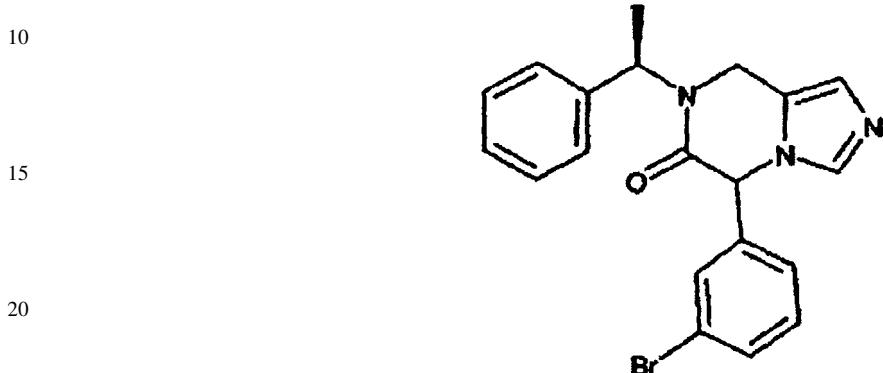
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18: ^1H -RMN (DMSO-d6) δ 9.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.82 (s,

ES 2 270 143 T3

2H), 3.50-1.20 (m, 9H); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) 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.

5 Ejemplo 58

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



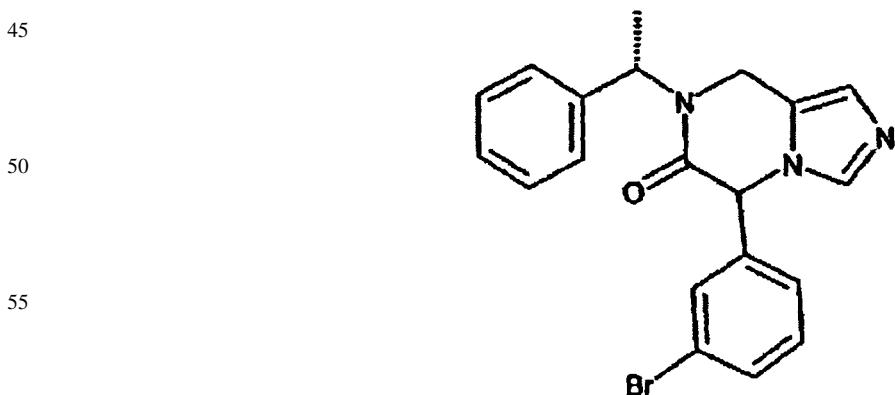
25 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18. El producto es obtenido como una mezcla 3:2 de diastereómeros con predominio del diastereoisómero más polar. Los diastereómeros pueden ser separados usando cromatografía sobre sílica.

30 Diastereómero 1 (menos polar): p.f. 45-50°C; $[\alpha]\text{D} +25.7$ (c 1.01, MeOH); ^1H -RMN (DMSO-d6) 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, 16.2), 1.49 (3H, d, J = 7.2); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$ 0.4 H_2O , C 59.53 H 4.70 N 10.41, encontrado C 59.67 H 4.68 N 10.14.

35 Sal de clorhidrato de diastereoisómero 2 (más polar): p.f. 199-202°C; $[\alpha]\text{D} +150.0$ (c 1.01, MeOH); ^1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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.

40 Ejemplo 59

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



60 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18. El producto es obtenido como una mezcla 3:2 de diastereómeros con predominio del diastereoisómero más polar. Los diastereómeros pueden ser separados usando cromatografía sobre sílica.

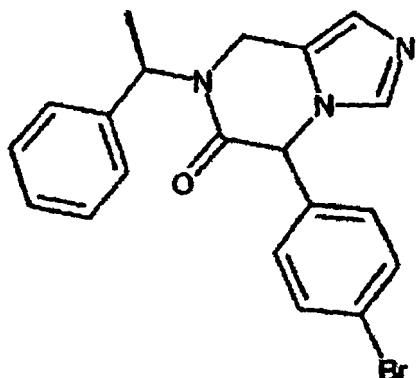
65 Diastereómero 1 (menos polar): p.f. 55-70°C; $[\alpha]\text{D} -24.8$ (c 0.533, MeOH); ^1H -RMN (DMSO-d6) δ 7.69 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 7.9), 7.34 (7H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.0), 6.85 (1H, s), 6.30 (1H, s), 5.82 (1H, q, J = 7.2), 4.49 (1H, d, J = 16.2), 4.27 (1H, d, 16.2), 1.49 (3H, d, J = 7.2); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) 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%);

ES 2 270 143 T3

calculado para $C_{20}H_{18}BrN_3O$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, encontrado C 60.52 H 4.57 N 10.27. [0266] Diastereoisómero 2 (más polar): p.f. 199-202°C; $[\alpha]D$ -156.3 (c 1.121, MeOH); 1H -RMN (DMSO-d6) 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), 5.85 (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-d6) 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 $C_{20}H_{18}BrN_3O$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, encontrado C 60.39 H 4.61 N 10.47.

Ejemplo 60

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



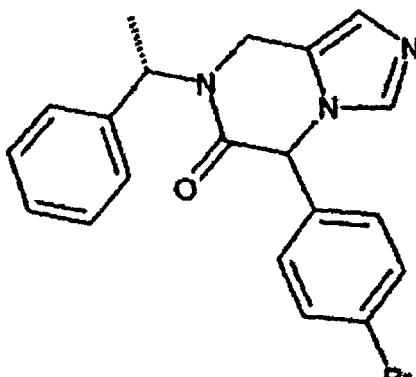
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18. El producto es obtenido como a 3:1 mezcla de diastereómeros con predominio del diastereoisómero más polar. Los diastereómeros pueden ser separados usando cromatografía sobre sílica.

Distereómero 1 (menos polar): p.f. 130-135°C; 1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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 (más polar): p.f. 147-148°C; $[\delta]D$ +179.4 (c 0.93, MeOH); 1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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 $C_{20}H_{18}BrN_3O$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, encontrado C 60.68 H 4.52 N 10.62.

Ejemplo 61

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



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18. El producto es obtenido como a 3:1 mezcla de diastereómeros con predominio del diastereoisómero más polar. Los diastereómeros pueden ser separados usando cromatografía sobre sílica.

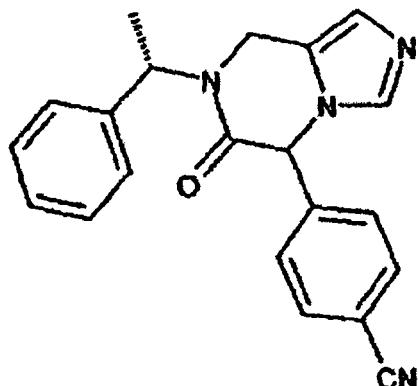
5 Diastereoisómero 1 (menos polar): p.f. 167-168°C; $[\alpha]D$ -16.1 (c 0.29, MeOH); 1H -RMN (DMSO-d6) δ 7.67 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.4), 7.32 (5H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.4), 6.84 (1H, s), 5.82 (1H, q, J = 7.1), 4.45 (1H, d, J = 15.9), 4.26 (1H, d, J = 15.9), 1.48 (3H, d, J = 7.1); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) δ 164.4, 139.4, 136.1, 134.9, 131.9, 128.5, 128.3, 127.5, 126.7, 122.9, 122.3, 121.7, 59.7, 50.8, 36.3, 15.6; e/z (ES) 394/396 (M+1, 100%); calculado para $C_{20}H_{18}N_3OBr$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, encontrado C 60.55 H 4.61 N 10.61.

10 Diastereoisómero 2 (más polar): p.f. 146-147°C; $[\alpha]D$ -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); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) δ 164.5, 139.0, 135.9, 134.7, 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 $C_{20}H_{18}N_3OBr$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, encontrado C 60.28 H 4.70 N 10.61.

Ejemplo 62

15 (-)-4-[6-Oxo-7-((S)-1-fenil-etyl)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo

20



25

30

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 18. El producto es obtenido como una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros pueden ser separados usando cromatografía sobre sílica.

35

Distereómero 1 (menos polar): p.f. 157-158TC; $[\alpha]D$ -13.8 (c 0.94, MeOH); 1H RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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, 51.0, 36.3, 15.6; MS (m/z) 343.1 (M+1, 100%); calculado para $C_{21}H_{18}N_4O$, C 73.67 H 5.30 N 16.36, encontrado C 73.48 H 5.24 N 16.31.

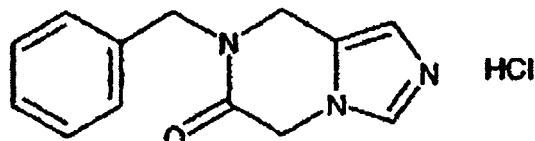
40

Distereómero 2 (más polar): p.f. 75-77TC; $[\alpha]D$ -213.0 (c 1.00, MeOH); 1H RMN (DMSO-d6) 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), 5.81 (q, J = 7.1, 1H), 4.63 (d, J = 16.0, 1H), 3.81 (d, J = 16.0, 1H), 1.54 (d, J = 7.1, 3H); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) 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) 343.1 (M+1, 100%); calculado para $C_{21}H_{18}N_4O \cdot 0.1 H_2O$, C 73.06 H 5.28 N 16.24, encontrado C 72.84 H 5.46 N 16.01.

Ejemplo 63

50 7-Bencil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

55



A. Etil (5-hidroxi-imidazoil-1-il)-acetato

60

A una solución del compuesto del título en el Ejemplo 18, 4-(t-butildimetilsilanoxi-metil)-1-tritil-1H-imidazol (18.16 g, 40.0 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añade etil bromoacetato (6.68 g, 40.0 mmol) y la mezcla se agitó 18 h. La mezcla es filtrada al vacío, el filtrado es concentrado *in vacuo* y tratados con EtOH/HCl (g) solución (35 mL) y la mezcla se agita por 4 días. La suspensión resultante es filtrada al vacío y lavada con EtOH fresco para dar un filtrado claro. La solución es concentrada hasta un volumen más pequeño y tratado con óxido de propileno (25 mL) y se agita durante la noche a TA. De nuevo se filtran los sólidos y contra vacío y se concentra el filtrado *in vacuo*. El residuo es sometido a cromatografía a través de una columna de sílica y se eluye con EtOAc:MeOH:NH₄OH (95:5:1) para dar etil(5-hidroxi-imidazoil-1-il)-acetato como un aceite: 1H -RMN (CDCl₃) δ 7.45 (1H, s), 6.90 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.59

ES 2 270 143 T3

(2H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2), 3.73 (1H, br s), 1.29 (3H, 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. Etil(5-formil-imidazoil-1-il)-acetato

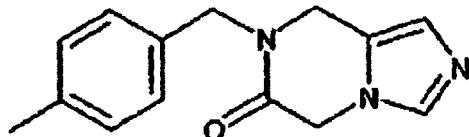
5 El compuesto del título B se prepara de forma análoga al compuesto del título C en el Ejemplo 18: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9.75 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.69 (1H, s), 5.05 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.2), 1.29 (3H, t, J = 7.2); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 179.9, 167.4, 143.5, 131.6, 62.5, 48.4, 14.4; e/z (ES) 183 (M+1, 100%).

10 C. 7-Bencil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

15 El compuesto del título C se prepara de forma análoga al compuesto del título D en el Ejemplo 18: p.f. 201-204°C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9.12 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.35 (5H, m), 5.04 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.59 (2H, s); ^{13}C -RMN (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.

Ejemplo 64

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

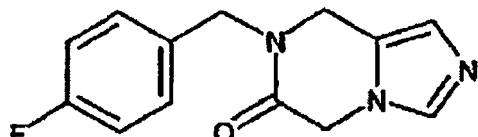


25

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 63: p.f. 105-108TC; ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 4H), 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O-0.1 H}_2\text{O}$, C 69.11 H 6.17 N 17.28, encontrado C 68.95 H 6.39 N 17.07.

Ejemplo 65

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

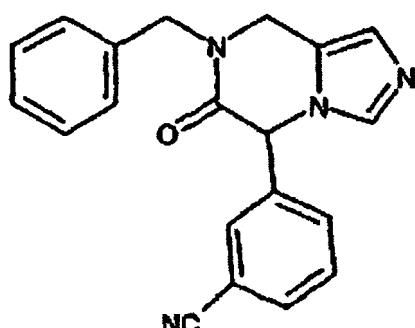


40

45 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 63: p.f. 112-114TC; ^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.

Ejemplo 66

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



55

60

65

A una solución del compuesto del título compuesto de Ejemplo 33, 7-bencil-5-(3-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0.550 g, 1.44 mmol) en DMF (2 mL) se añade zinc (II) cianuro (0,100 g, 0.85 mmol)

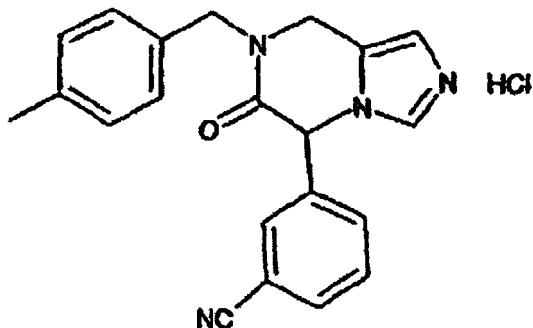
seguido por tetrakistrifenifosfina paladio (0) (0.100 g, 6 mol%). La mezcla de reacción es desgasificada, purgada con nitrógeno y luego se calienta a 90°C por 1 h. La mezcla de reacción se somete a partición entre hidróxido de amonio (2N) y EtOAc. Siguiendo al lavado de las fases orgánicas combinadas con salmuera, el secado (sulfato de sodio anhidro) y la remoción del solvente, el residuo es sometido a cromatografía instantánea (sílica) eluyendo con

- 5 EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para dar el material deseado el cual se recristaliza desde dietil éter para producir 3-(7-bencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo: p.f. 163-165°C; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.66
10 (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),
15 4.78 (1H, d, J = 14.7), 4.60 (1H, d, J = 14.7), 4.50 (1H, d, J = 15.7), 4.41 (1H, d, J = 15.7); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 164.1,
20 137.4, 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 C₂₀H₁₆N₄O, C 73.15 H 4.91 N 17.06, encontrado C 72.81 H 4.95 N 16.90.

Ejemplo 67

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

15

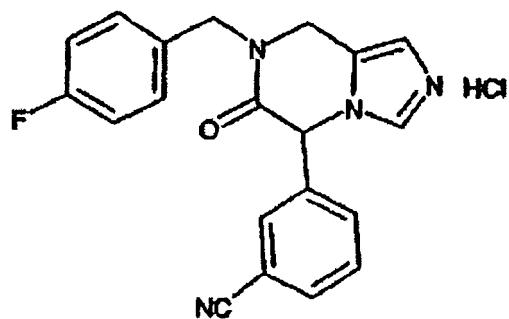


- 30 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 66: p.f. 260-263°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.11 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 6.8), 7.81 (1H, s), 7.67 (3H, m), 7.16 (4H, s), 6.52 (1H, s), 4.74 (1H, d, J = 14.7), 4.72 (2H, s), 4.58 (1H, d, J = 14.7), 2.28 (3H, s); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 162.9, 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 C₂₁H₁₈N₄O HCl, C 66.57 H 5.05 N 14.79, encontrado C 66.23 H 4.94 N 14.43.

35 Ejemplo 68

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

40



50

- 55 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 66: p.f. 260-263°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₀H₁₅N₄OF HCl, C 62.75 H 4.21 N 14.64, encontrado C 62.40 H 3.86 N 14.28.

60

65

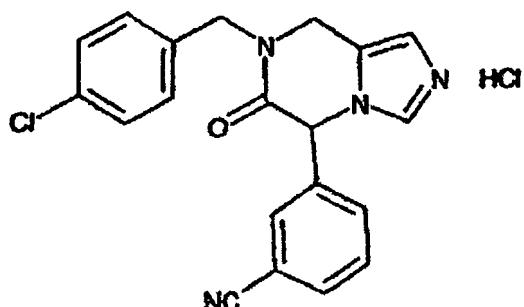
ES 2 270 143 T3

Ejemplo 69

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

5

10



15

20

25

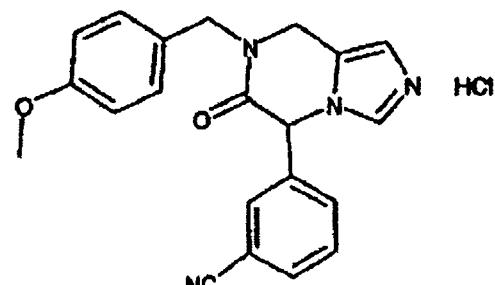
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 66: p.f. 236-238°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.08 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.2), 7.83 (1H, s), 7.69 (3H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.7), 7.32 (2H, d, J = 8.7), 6.52 (1H, s), 4.81 (1H, d, J = 15.1), 4.79 (1H, d, J = 16.2), 4.73 (1H, d, J = 16.2), 4.59 (1H, d, J = 15.1); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₀H₁₅N₄O HCl 0.2 H₂O, C 59.62 H 3.85 N 13.91, encontrado C 59.69 H 3.97 N 13.83.

Ejemplo 70

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

30

35



40

45

50

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 66: p.f. 246-248°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₁H₁₈N₄O₂, C 63.88 H 4.85 N 14.19, encontrado C 63.61 H 4.73 N 13.95.

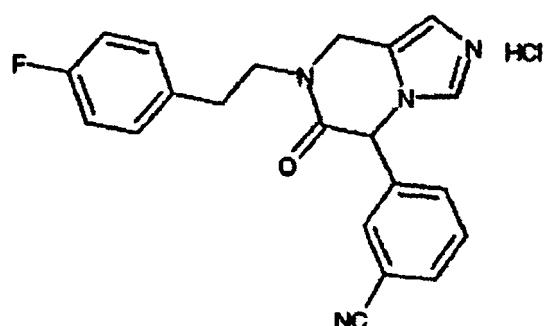
Ejemplo 71

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

55

60

65

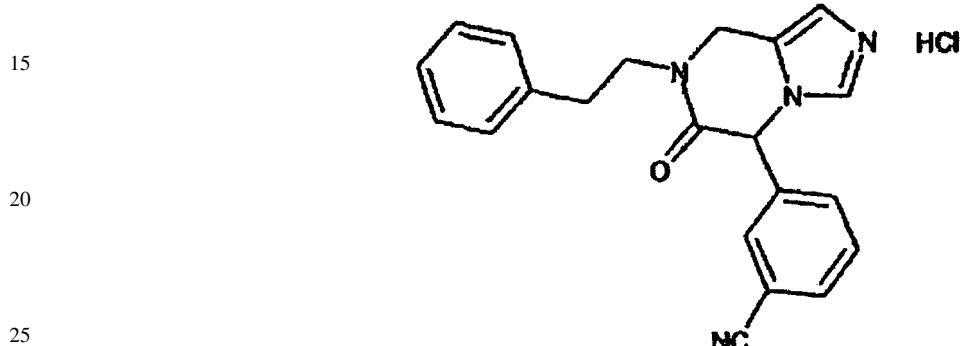


ES 2 270 143 T3

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 66: p.f. 221-223°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₁H₁₇N₄OF HCl, C 63.56 H 4.57 N 14.12, encontrado C 63.28 H 4.44 N 14.01.

Ejemplo 72

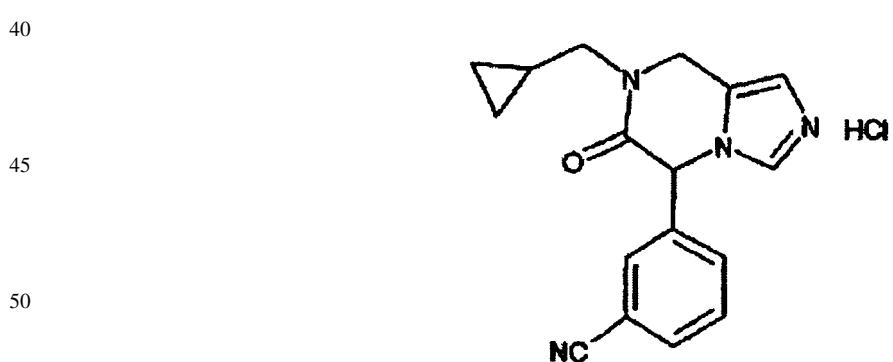
10 3-[7-Fenetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo clorhidrato



30 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 66: p.f. 203-205°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₁H₁₈N₄O HCl, C 66.57 H 5.05 N 14.79, encontrado C 66.27 H 4.91 N 14.62.

35 Ejemplo 73

3-[7-Ciclopropilmethyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo clorhidrato



55 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 66: p.f. 225-227°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₁₇H₁₆N₄O HCl, C 62.10 H 5.21 N 17.04, encontrado C 62.02 H 5.05 N 17.11.

60

65

Ejemplo 74

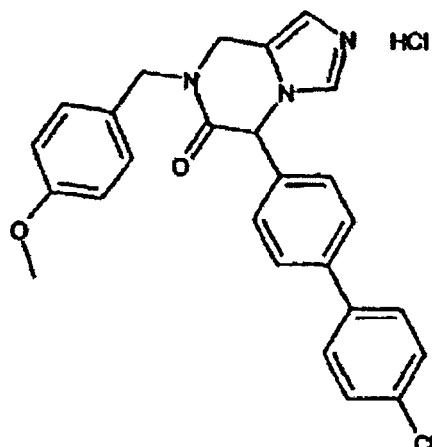
5-(4'-Clorobifenil-4-il)-7-(4-metoxi-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

5

10

15

20



A una solución del compuesto del título compuesto de Ejemplo 21, 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-metoxibencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0.125 g, 0.30 mmol) en DMF (2 mL) se añade fosfato de potasio (0.129 g, 0.61 mmol) y ácido 4-clorofenil borónico (0.057 g, 0.36 mmol) seguido por [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropalladio (II) (0.025 g, 10 mol%). La mezcla de reacción es desgasificada, purgada con nitrógeno y luego calentada a 95°C por 5 h. La mezcla de reacción se somete a partición entre agua y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secaron (sulfato de sodio anhídrico) y se concentraron. El residuo es sometido a cromatografía instantánea (sílica) eluyendo con EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para dar 5-(4'-clorobifenil-4-il)-7-(4-metoxi-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona el cual se disuelve en dietil éter y se trata con HCl (g)-MeOH y el producto precipitado, 5-(4'-clorobifenil-4-il)-7-(4-metoxi-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato es recogido por filtración y secado: 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₆H₂₂N₃O₂Cl HCl, C 65.01 H 4.83 N 8.75, encontrado C 64.64 H 4.78 N 8.74.

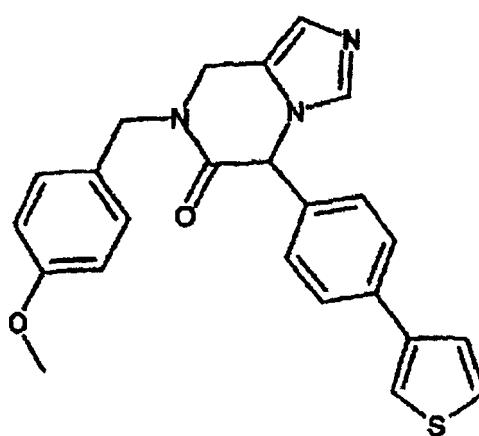
Ejemplo 75

40 7-(4-Metoxi-bencil)-5-(4-tiofen3-il-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona

45

50

55



60 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 74: p.f. 162-164°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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%); calculado para C₂₄H₂₁N₃O₂S, C 69.37 H 5.09 N 10.11, encontrado C 69.19 H 5.08 N 9.91.

65

ES 2 270 143 T3

Ejemplo 76

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

5

10

15

20

25

30

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 74: p.f. 217-219°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 163.3, 162.7, 140.8, 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 C₂₀H₁₉N₃OS HCl, C 62.25 H 5.22 N 10.89, encontrado C 61.89 H 5.26 N 10.73.

Ejemplo 77

35 7-Bencil-5-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona clorhidrato

40

45

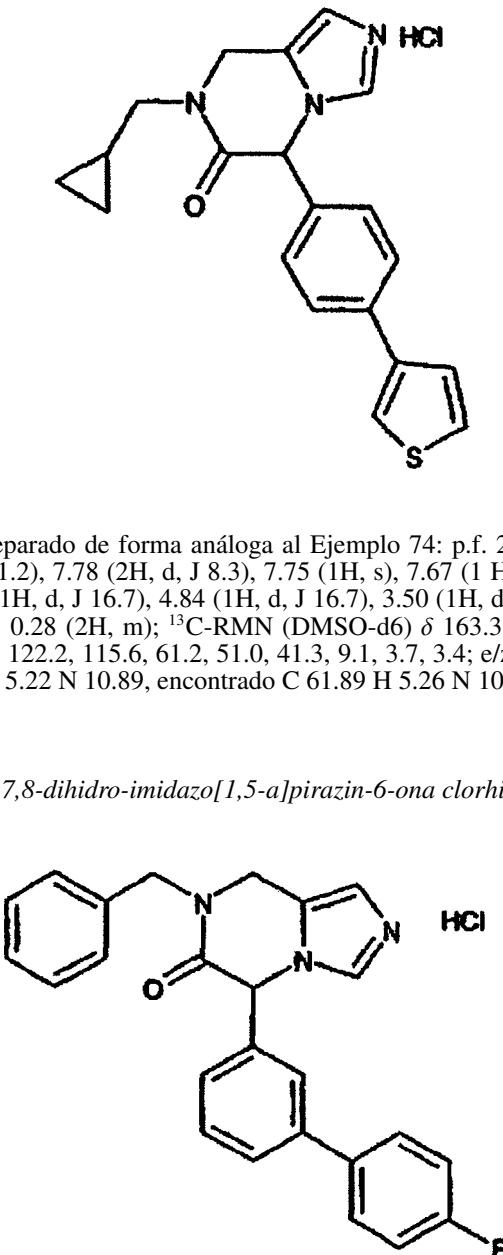
50

55

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 74: p.f. 235-237°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 163.61, 162.75, 160.85, 140.46, 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 C₂₅H₂₀FN₃O HCl 0.2 H₂O, C 68.63, H 4.93, N 9.60, encontrado C 68.35, H 4.73, N 9.66.

60

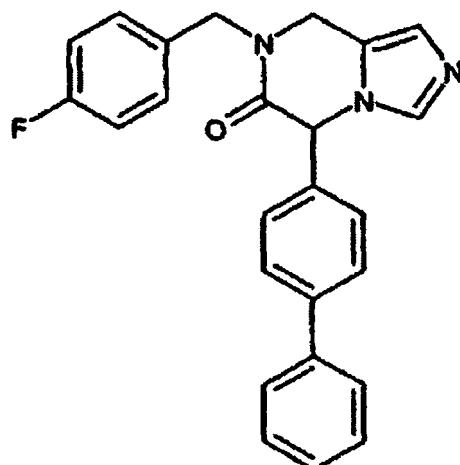
65



Ejemplos 78

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

5



10

15

20

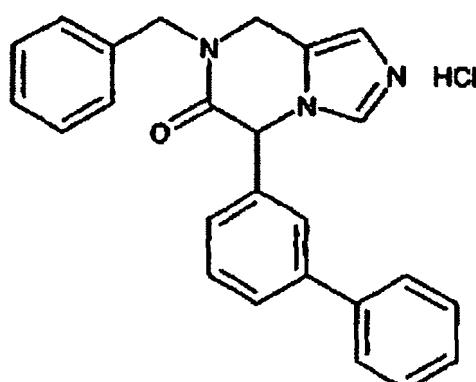
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 74: p.f. 189-190°C; e/z (ES) 398 (M+1, 100%).

25

Ejemplo 79

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

30



35

40

45

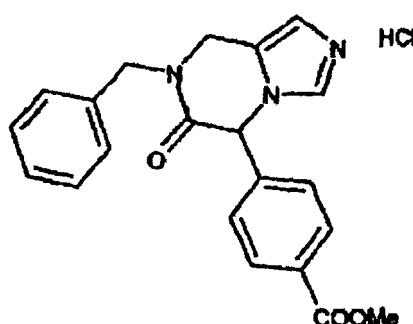
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 74: p.f. 232-234°C; e/z (ES) 380 (M+1, 100%).

Ejemplo 80

50 Metil 4-(7-bencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzoato clorhidrato

55

60



65 A una solución del compuesto del título compuesto de Ejemplo 23, 7-bencil-5-(4-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0.202 g, 0.53 mmol) en DMSO:MeOH (2 mL; 5:1) se añaden trietilamina (0.147 mL, 1.06 mmol), difenilposfinopropano (0.044 g, 20 mol%), y acetato de paladio (II) (0.024 g, 20 mol%). La mezcla de reacción es desgasificada, purgada con monóxido de carbono y luego calentada a 70°C por 16 h. La mezcla de reacción

ES 2 270 143 T3

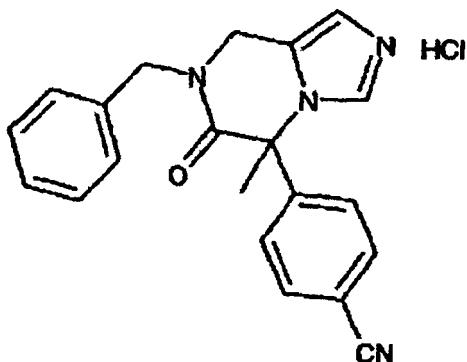
es enfriada, luego se somete a partición entre agua y EtOAc. Siguiendo al lavado de las fases orgánicas combinadas con salmuera, secado (sulfato de sodio anhidro) el residuo es sometido a cromatografía instantánea (sílica) eluyendo con EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para dar la base libre deseada como un aceite, el cual se disuelve en metanol y HCl (g) en dietil éter se añade para producir metil 4-(7-bencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-

5 benzoato clorhidrato: 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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 C₂₁H₁₉N₃O₃ HCl 0.2 H₂O, C 62.82 H 5.06 N 10.50, encontrado C 62.82 H 5.06 N 10.47.

10 Ejemplo 81

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

15



20

25

30

35

40

45

50

55

60

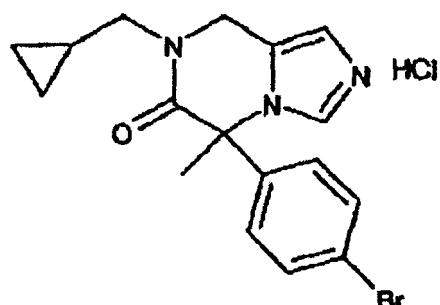
65

A una solución del compuesto del título compuesto de Ejemplo 3, 4-(7-bencil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo (0.24 g, 0.63 mmol) en 5 mL de THF a -78°C se añade LHMDS (0.70 mL, 0.70 mmol) y la solución resultante se agita por 15 min. A esta solución se añade metil yoduro (0.040 mL, 0.67 mmol) y la solución es agitada por 15 min, luego calentada gradualmente hasta TA. La mezcla de reacción de por adición de NH₄Cl y extraída con EtOAc. La solución orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio anhidro) y se evapora hasta un aceite.

La purificación por cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con EtOAc:MeOH:NH₄OH (95:5:0.5) da la base libre la cual se disuelve en acetona y HCl (g) en dietil éter se añade para producir 4-(7-bencil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo clorhidrato: 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, 124.0, 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.

46 Ejemplo 82

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

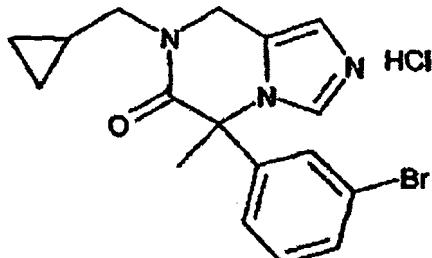


El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 81: p.f. 228-230°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 9.35 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.4), 6.74 (2H, d, J = 8.4), 4.63 (1H, d, J = 16.5), 3.99 (1H, d, J = 16.5), 3.31 (1H, dd, J = 13.8, 7.0), 2.95 (1H, dd, J = 13.8, 7.0), 1.91 (3H, s), 0.71 (1H, m), 0.18 (2H, m), 0.0 (2H, m); ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ 165.4, 162.7, 137.9, 134.3, 132.6, 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 C₁₇H₁₈BrN₃O HCl, C 51.47 H 4.83 N 10.59, encontrado C 51.15 H 4.76 N 10.38.

Ejemplo 83

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

5



10

15

20

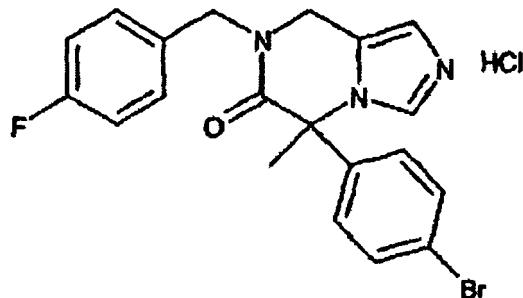
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 81: p.f. 234-236°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) δ 0.20-0.34 (2H, m), 0.41-0.49 (2H, m), 0.92-1.04 (1H, m), 2.15 (3H, s), 3.22 (1H, dd, J = 13.8, 7.2), 3.55 (1H, dd, J = 13.8, 7.2), 4.27 (1H, d, J = 16.3), 4.86 (1H, d, J = 16.3), 7.00 (1H, d, J = 8.0), 7.27 (1H, s), 7.39 (1H, t, J = 8.0), 7.62 (1H, d, J = 8.0), 7.74 (1H, s), 9.46 (1H, s); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) δ 3.26, 3.49, 9.04, 25.05, 40.86, 51.71, 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 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O HCl}$, C 51.47 H 4.83 N 10.59, encontrado C 51.11 H 4.87 N 10.48.

Ejemplo 84

25

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

30



35

40

45

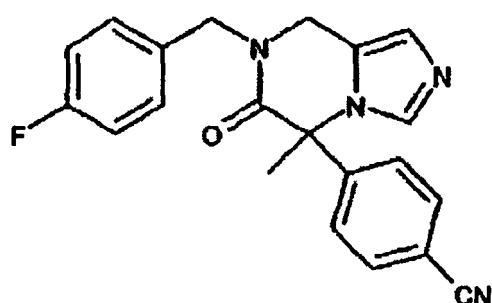
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 81: p.f. 235-237°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) δ 9.54 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.7), 7.25 (2H, dd, J = 8.7, 5.7), 7.14 (2H, app t, J = 8.9), 6.95 (2H, d, J = 8.7), 4.72 (1H, d, J = 16.6), 4.67 (2H, s), 4.11 (1H, d, J = 16.6), 2.2 (3H, s); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrFN}_3\text{O HCl}$, C 53.29 H 4.02 N 9.32, encontrado C 53.39 H 3.73 N 9.28.

Ejemplo 85

50

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

55



60

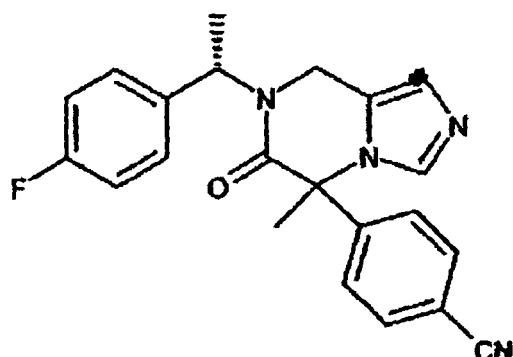
El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 81: p.f. 66-70TC; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3, 2H), 7.11-6.94 (m, 7H), 4.63 (app. t, J = 15.0, 2H), 4.32 (d, J = 15.5, 1H), 4.00 (d, J = 15.7, 1H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 167.4, 162.9 (d, J = 245.2), 145.5, 134.2, 133.2, 131.4 (d, J = 3.0), 130.0 (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.

Ejemplo 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

5

10



15

20 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 81. El producto es obtenido como una mezcla de diastereómeros.

Los diastereómeros pueden ser separados usando cromatografía sobre sílica.

25 Distereómero 1 (menos polar): p.f. 78-82TC; $[\alpha]_D$ -3.3 (c 1.00, MeOH); ^1H -RMN (DMSO-d6) 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-d6) 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, 52.0, 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.

30

Distereómero 2 (más polar): p.f. 72-75TC; $[\alpha]_D$ -147.0 (c 1.00, MeOH); ^1H -RMN (DMSO-d6) δ 8.02 (s, 1H), 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); ^{13}C RMN (DMSO-d6) 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, 49.7, 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.

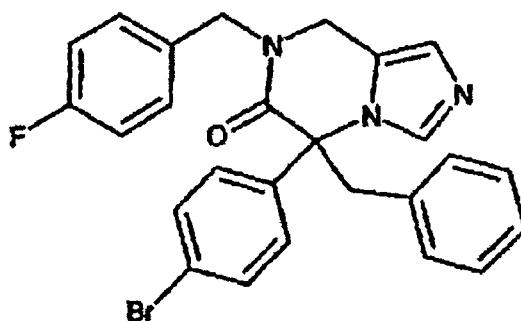
35

Ejemplo 87

5-Bencil-5-(4-bromo-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-*a*]pirazin-6-ona

40

45



50

60

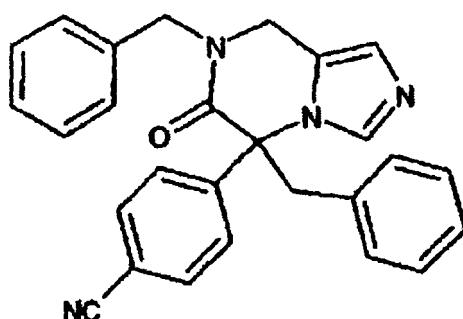
55 El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 81: p.f. 166-168°C; ^1H -RMN (DMSO-d6) δ 7.81 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.6), 7.14 (7H, m), 7.04 (2H, app t, J = 7.5), 6.79 (2H, d, J = 7.2), 6.73 (1H, s), 4.75 (1H, d, J = 14.5), 4.40 (1H, d, 16.1), 4.28 (1H, d, J = 14.5), 4.18 (1H, d, J = 13.7), 3.73 (2H, m); ^{13}C -RMN (DMSO-d6) 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 (E/S) 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, encontrado C 63.68 H 4.34 N 8.45.

65

Ejemplo 88

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

5



10

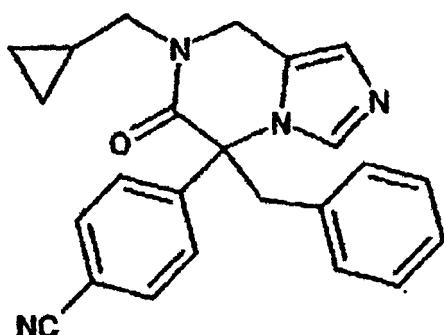
15

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 81: p.f. 246-248°C.

20 Ejemplo 89

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

25



30

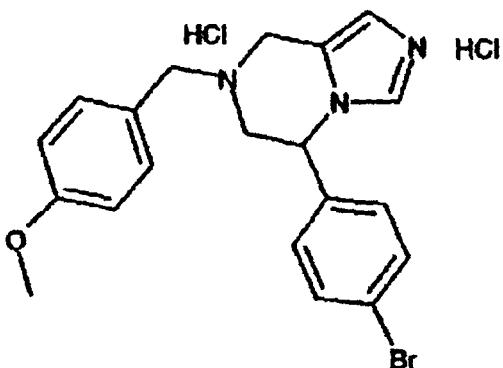
35

El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 81: p.f. 156-158°C.

40 Ejemplo 90

5-(4-Bromofenil)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]-pirazina diclorhidrato

45



50

55

55

A una solución del compuesto del título compuesto de Ejemplo 21, 5-(4-bromo-fenil)-7-(4-metoxibencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0.471 g, 1.14 mmol) en THF (5 mL) a TA se añade borano (6.85 mL, 6.85 mmol). La reacción se agita por 18 h y se detiene con MeOH. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad, se somete a partición entre agua y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (sulfato de sodio anhídrico), se concentran y el residuo es sometido a cromatografía instantánea (sílica) eluyendo con EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para dar el material deseado. Este material se disuelve en dietil éter, HCl (g)-MeOH se añade y el clorhidrato cristaliza para producir 5-(4-bromofenil)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]-pirazina diclorhidrato: p.f. 270-273°C.

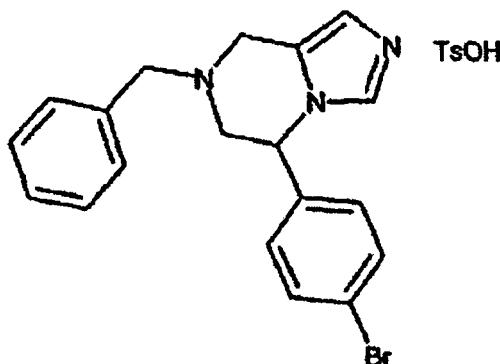
Ejemplo 91

5-(4-Bromofenil)-7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina p-tolueno sulfonato

5

10

15



20 A una solución del compuesto del título compuesto de Ejemplo 23, 5-(4-bromo-fenil)-7-bencil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona (0.471 g, 1.14 mmol) en THF (5 mL) a TA se añade borano (6.85 mL, 6.85 mmol). La reacción se agita por 18 h y se detiene con MeOH. La mezcla de reacción es evaporada a sequedad, se somete a partición entre agua y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secaron (sulfato de sodio anhidro), se concentraron y el residuo se disuelve en acetona, p-tolueno sulfónico acid se añade y el deseado 5-(4-bromofenil)-7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina p-toluenosulfonato crystallizes: p.f. 223-225°C; ¹H-RMN (DMSO-d6) 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); ¹³C-RMN (DMSO-d6) 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, 125.3, 121.8, 114.7, 59.9, 57.5, 55.7, 46.7, 20.7; e/z (ES) 368/370 (M+1, 100%); calculado para C₁₉H₁₈N₃ C₇H₈SO₃, C 57.78 H 4.85 N 7.77, encontrado C 57.79 H 4.85 N 7.73.

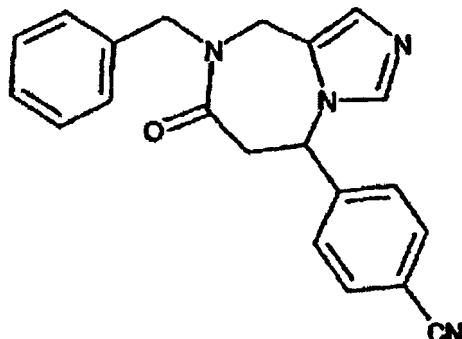
Ejemplo 92

35 4-(8-Bencil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo

40

45

50



A. Metil 3-[5-(t-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato

55 A una solución del compuesto del título E compuesto en Ejemplo 1,4-(5-t-butil-dimetilsilaniloxi-metil-imidazoil-1-ilmetil)-benzonitrilo (3.15 g, 9.63 mmol) en THF (30 mL) a -78°C se añade gota a gota 1.0 M LHMDS (10.0 mL, 10.0 mmol) y se agita por 10 min. Se añade metil bromoacetato (0.91 mL, 9.63 mmol) y la solución se agita por 10 min, deteniéndose luego con cloruro de amonio. Calentando la reacción se somete a partición entre EtOAc y salmuera después de lo cual las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y la remoción del solvente en vacuo produce un aceite viscoso. El residuo se somete a cromatografía instantánea (sílica gel) eluyendo con EtOAc:MeOH:NH₄OH (95:5:0.5) para dar metil 3-[5-(t-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato: 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, -5.0, -5.1; e/z (ES) 400 (M+1, 100%).

65 B. Metil 3-[5-(hidroximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato

El compuesto del título, metil 3-[5-(t-butil-dimetilsilaniloximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-cianofenil)-propionato (0.98 g, 2.46 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0.55 g, 2.9 mmol) se agitan en MeOH (10 mL) a TA por 24 h. La mezcla de

ES 2 270 143 T3

reacción se evapora hasta formar un aceite y se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y la remoción del solvente en vacuo produce metil 3-[5-(hidroximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato como un aceite: ^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. Metil 3-[5-formil-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato

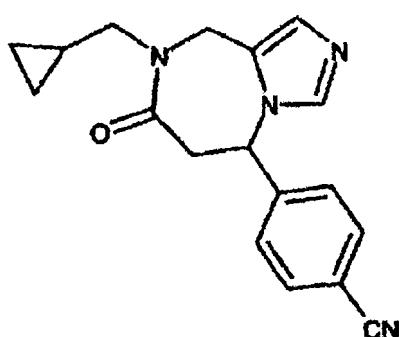
A una solución del compuesto del título B, metil 3-[5-(hidroximetil)-imidazol-1-il]-3-(4-cianofenil)-propionato (0.60 g, 2.11 mmol) en DCM (7.0 mL) se añade periodinano de Dess-Martin (15% en peso solución, 7.0 mL, 3.2 mmol) y la reacción se agita por 3 h. La mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio-tiosulfato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan (sulfato de sodio anhidro) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía instantánea (sílica) eluyendo con EtOAc:MeOH (9:1) para dar metil 3-[5-formil-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato como un aceite: ^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-Bencil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo

A una solución del compuesto del título C, metil 3-[5-formil-imidazol-1-il]-3-(4-ciano-fenil)-propionato (0.22 g, 0.78 mmol) en DCE (5 mL) se añade bencilamina (0.100 mL, 0.92 mmol) seguido por sodio triacetoxiborohidruro (0.49 g, 2.3 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA por 16 h, luego se somete a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la solución orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio anhidro) y concentra. El residuo es sometido a cromatografía instantánea (sílica) eluyendo con EtOAc:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para dar 4-(8-bencil-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%).

Ejemplo 93

4-(8-Ciclopropilmetil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo



El compuesto del título es preparado de forma análoga al Ejemplo 92: p.f. 178-180°C; e/z (ES) 307 (M+1, 100%).

50

55

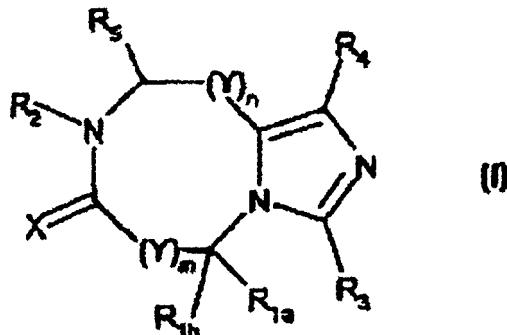
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5



en donde

X es oxígeno o H₂;

25

Y es -CRR' - en el cual

R y R' son independientemente hidrógeno, alquil, aralquil o heteroaralquil opcionalmente sustituidos;

30

R_{1a} es hidrógeno, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril, aralquil, heterocicil o heteroaralquil opcionalmente sustituidosdado que R_{1a} no es 9H-carbazol-2-il cuando R₂ es metil, m es cero o un entero de 1, n es cero, X es H₂, y

35

R_{1b}, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno:R_{1b} es hidrógeno, alquil, aralquil, heteroaralquil, aril o heteroaril opcionalmente sustituidos;

40

R₂ es R₈-(CHR₇)p- en el cualR₆ es alquil, cicloalquil, aril o heterocicil opcionalmente sustituidos;

45

R₇ es hidrógeno, alquil, aril, heteroaril o aralquil opcionalmente sustituidos;

p es cero o un entero de 11 a 4;

R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquil, aril o heteroaril opcionalmente sustituidos; o

50

R₄-C puede ser reemplazado con nitrógeno;R₅ es hidrógeno, alquil, aril, heteroaril, aralquil o heteroaralquil opcionalmente sustituidos;

55

m y n son independientemente cero o un entero de 1 dado que la suma de m y n no es 2;

con la condición de que cuando R₃, R₄, R₅, R, R', R_{1b} y R_{1a} son hidrógeno, X es H₂, m=0 y n=1, luego R₂ no es -CH₂-CH=CMe₂ o no es -CH₂-Ph; o cuando m=1 y n=0, R_{1a}, R_{1b}, R, R', y R₅ son hidrógeno, X es H₂, R₂ es CH₃, luego R₃ no es hidrógeno cuando R₄ es hidrógeno o R₃ no es Me cuando R₄ es i-Pro, o R₃ no es n-Pr cuando R₄ es Et o

60

R₃ no es i-Pr cuando R₄ es Et o R₃ no es i-Pr cuando R₄ es n-Pr, o R₃ no es i-Pr cuando R₄ es i-Pr; o cuando m=0 y n=0o m=1 y n=0, R₅, R₄, R₃, R y R' son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, R_{1a} es hidrógeno, R_{1b} no es carbazolil; o

65

cuando m=0 y n=0, R₅, R₄, R₃, R y R' son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, R_{1a} es hidrógeno, R_{1b} no es fluorenil;o cuando n=0 y m=1, R_{1b}, R_{1a}, R, R', R₃ y R₄ son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, R₅ no es carbazolil;

en donde

ES 2 270 143 T3

- grupos alquilo sustituidos son grupos alquilo sustituidos por uno o más grupos seleccionados del grupo consistente de halo, hidroxi, cicloalquil, alcanoil, alcoxi, alquiloxyalcoxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoil, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonil, sulfonamido, sulfamoil, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonil, aril, alquenil, alquinil, aralcoxi, guanidino, heterociclico incluyendo indolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, pirrolidil, 5 piridil, pirimidil, piperidil, y morfolinil;

- el término “cicloalquil” se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos de 3-12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquil, halo, oxo, hidroxi, alcoxi, alcanoil, acilamino, carbamoil, alquilamino, 10 dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonil, sulfonil, sulfonamido, sulfamoil, y heterociclico;

- el término “aril” se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-12 átomos de carbono en la porción del anillo, cada uno de los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquil, trifluorometil, cicloalquil, halo, hidroxi, alcoxi, acil, alcanoiloxi, ariloxi opcionalmente sustituidos, amino, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonil, carbamoil, alquiltiono, sulfonil, 15 sulfonamido, y heterociclico opcionalmente sustituidos;

- El término “heteroaril” se refiere a un heterociclo aromático, con sustitución opcional por alquil inferior, alcoxi inferior o halo;

20 - grupos heterocíclicos que pueden ser sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquil, hidroxi o hidróxido protegido; halo; oxo, i.e., =O; amino, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituidos; alcoxi; cicloalquil; carboxi; heterocicloxi; alcoxicarbonil, mercapto; nitro; ciano; sulfamoil o sulfonamido;

25 aril; alcanoiloxi; aroloxi; ariltio; ariloxi; alquiltio; formil; carbamoil; aralquil; y aril sustituidos con alquil, cicloalquil, alcoxi, hidroxi, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino o halo;

30 - el término “aminos opcionalmente sustituidos” se refiere a un grupo amino primario o secundario que puede ser opcionalmente sustituido por un grupo sustituyente seleccionado del grupo consistente de acil, sulfonil, alcoxicarbonil, cicloalcoxicarbonil, ariloxicarbonil, heteroariloxicarbonil, araloxicarbonil, heteroaralcoxicarbonil, y carbamoil;

- el término “alquil inferior” se refiere grupos alquilo opcionalmente sustituidos según se describe más arriba que tienen de 1-7 átomos de carbono;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o

un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

40 2. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 en donde

Y es -CRR’- en el cual R y R’ son hidrógeno;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o

un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

50 3. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 2 en donde

m y n son cero;

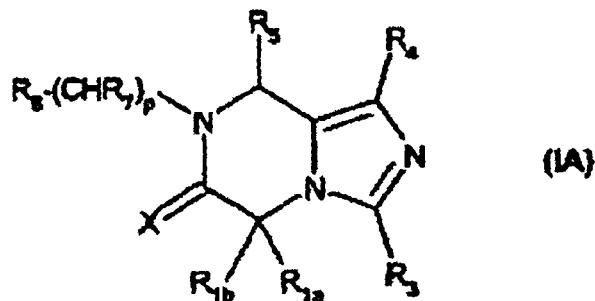
55 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos, o

un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

60

65

4. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 3 de fórmula IA



15 en donde

X es oxígeno o H₂;

20 R_{1a} es alquil inferior, aril o heteroaril dado que R_{1a} no es 9H-carbazol-2-il cuando R₆ es metil, p es cero, X es H₂, y R_{1b}, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;

25 R_{1b} es hidrógeno, alquil inferior, aralquil o heteroaralquil;

R₆ es cicloalquil, aril o heteroaril;

R₇ es hidrógeno o alquil inferior;

30 p es cero o un entero de 1 o 2;

R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o

un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

5. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 4 en donde

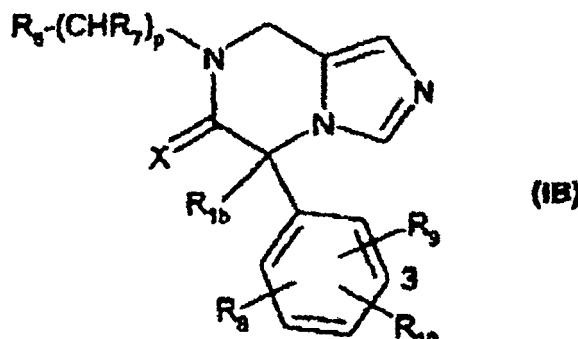
40 R_{1a} es aril monocíclico;

R_{1b} es hidrógeno, alquil inferior o aralquil;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o

un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

50 6. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 5 de fórmula IB



65 en donde

ES 2 270 143 T3

X es oxígeno o H₂;

R_{1b} es hidrógeno, alquil inferior o aralquil;

5 R₆ es cicloalquil, aril o heteroaril;

R₇ es hidrógeno o alquil inferior;

10 p es cero o un entero de 1 o 2;

R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, alquil, cicloalquil opcionalmente sustituidos, amino, alcoxi, alquiltio, carboxi, sulfonil, carbamoil, aril, ariloxi, ariltio o heterociclo opcionalmente sustituidos;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o

un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

20 7. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 6 en donde

X es oxígeno o H₂;

R_{1b} es hidrógeno, alquil inferior o aralquil;

25 R₆ es cicloalquil, aril o heteroaril;

R₇ es hidrógeno o alquil inferior;

30 p es un entero de 1;

R₈ es hidrógeno;

35 R₉ es hidrógeno, halógeno, ciano o trifluorometil;

R₁₀ es Halógeno, ciano o trifluorometil;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o

un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

45 8. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 7 en donde

X es oxígeno;

49 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o

50 un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

55 9. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 7 en donde

R₆ es C₃₋₆cicloalquil, aril monocíclico o monocíclico heteroaril;

59 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o

un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

60 10. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 7 en donde

R₁₀ está localizado en la posición 3;

64 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o

un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

ES 2 270 143 T3

11. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 el cual se selecciona entre:

4-(7-Ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
5 4-(7-Metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
4-(7-Bencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
10 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;
15 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;
20 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-bencil)-5-(4-tiofen-3-il-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
25 4-[7-(4-Metil-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[7-(4-Cloro-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
30 4-[6-Oxo-7-(4-trifluorometil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[6-Oxo-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[6-Oxo-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
35 4-[6-Oxo-7-(3-trifluorometil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
4-[6-Oxo-7-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
40 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;
45 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;
50 7-Bencil-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-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
55 5-(4-Bromo-fenil)-7-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-Bencil-5-(4-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
60 5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-bencil)-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-fenetyl)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
65 5-(4-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

ES 2 270 143 T3

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-Bencil-5-(3-bromo-fenil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-cloro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-metil-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(4-trifluorometil-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-trifluorometil-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5-(3-Bromo-fenil)-7-(3-metil-bencil)-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;
55 ácido 4-[5-(3-Bromo-fenil)-6-oxo-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-piperidina-1-carboxílico t-butil éster;
5-(3-Bromo-fenil)-7-piperidin-4-ilmetil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
60 (R)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
65 (S)-5-(3-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
6-(3-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
6-(3-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
6-(4-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;

ES 2 270 143 T3

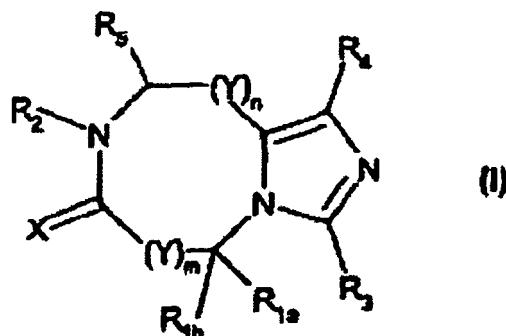
(S)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((R)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
(R)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
5 (S)-5-(4-Bromo-fenil)-7-((S)-1-fenil-etil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
4-[(R)-6-Oxo-7-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
10 4-[(S)-6-Oxo-7-((S)-1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
7-Bencil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
15 7-(4-Metil-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-(4-Fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
3-(7-Bencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
20 3-[7-(4-Metil-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
3-[7-(4-Fluoro-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
3-[7-(4-Cloro-bencil)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il]-benzonitrilo;
25 3-[7-(4-Metoxi-bencil)-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;
30 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-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
35 7-(4-Metoxi-bencil)-5-(4-tiofen3-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-Bencil-5-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
40 5-Bifenil-4-il-7-(4-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
7-Bencil-5-bifenil-3-il-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
Metil 4-(7-bencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzoato;
45 4-(7-Bencil-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-ona;
50 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-bencil)-5-metil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
55 4-[7-(4-Fluoro-bencil)-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;
60 5-Bencil-5-(4-bromo-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-ona;
4-(5,7-Dibencil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
4-(5-Bencil-7-ciclopropilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-5-il)-benzonitrilo;
5-(4-Bromofenil)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]-pirazina;

4-(8-Bencil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo; y
4-(8-Ciclopropilmetil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos.

12. Uso de un compuesto de fórmula I

10



en donde

30 X es oxígeno o H₂;

35 Y es -CRR'-en el cual

R y R' son independientemente hidrógeno, alquil, aralquil o heteroaralquil;

40 R_{1a} es hidrógeno, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril, aralquil, heterocicil o heteroaralquil opcionalmente sustituidos

45 dado que R_{1a} no es 9H-carbazol-2-il cuando R₂ es metil, m es cero o un entero de 1, n es cero, X es H₂, y

50 R_{1b}, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno;

R_{1b} es hidrógeno, alquil, aralquil, heteroaralquil, aril o heteroaril opcionalmente sustituidos;

55 R₂ es R₆-(CHR₇)p- en el cual

R₆ es alquil, cicloalquil, aril o heterocicil opcionalmente sustituidos;

60 R₇ es hidrógeno, alquil, aril, heteroaril o aralquil opcionalmente sustituidos;

p es cero o un entero de 11 a 4;

65 R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halógeno, optionally substituted alquil, aril o heteroaril; o

R₄-C puede ser reemplazado por nitrógeno;

R₅ es hidrógeno, alquil, aril, heteroaril, aralquil o heteroaralquil opcionalmente sustituidos;

m y n son independientemente cero o un entero de 1 dado que la suma de m y n no es 2;

en donde

60

- grupos alquilo sustituidos son grupos alquilo sustituidos por uno o más grupos seleccionados del grupo consistente de halo, hidroxi, cicloalquil, alcanoil, alcoxi, alquioxialcoxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoil, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonil, sulfonamido, sulfamoil, nitro, ciano, carboxi, alcoxcarbonil, aril, alquenil, alquinil, aralcoxi, guanidino, heterocicil incluyendo indolil, imidazolil, furil, tienil, tiazolil, pirrolidil, piridil, pirimidil, piperidil, y morfolinil;

ES 2 270 143 T3

- El término “cicloalquil” se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos de 3-12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquil, halo, oxo, hidroxi, alcoxi, alcanoil, acilamino, carbamoil, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxcarbonil, sulfonil, sulfamido, sulfamoil, y heterocicil;
- 5 - el término “aril” se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6-12 átomos de carbono en la porción del anillo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquil, trifluorometil, cicloalquil, halo, hidroxi, alcoxi, acil, alcanoiloxi, ariloxi opcionalmente sustituidos, amino, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxcarbonil, carbamoil, alquiltiono, 10 sulfonil, sulfonamido, y heterocicil opcionalmente sustituidos;
- El término “heteroaril” se refiere a un heterociclo aromático, con sustitución opcional por alquil inferior, alcoxi inferior o halo;
- 15 10 - los grupos heterocíclicos pueden ser sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquil, hidroxi o hidroxi protegido, halo; oxo, i.e., =O; amino, alquilamino o dialquilamino;
- alcoxi; cicloalquil opcionalmente sustituidos; carboxi; heterocicloxi; alcoxcarbonil, mercapto; nitro; ciano; sulfamoil o sulfonamido;
- 20 20 - aril; alcanoiloxi; aroiloxi; ariltio; ariloxi; alquiltio; formil; carbamoil; aralquil; y aril sustituidos con alquil, cicloalquil, alcoxi, hidroxi, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino o halo;
- el término “aminos opcionalmente sustituidos” se refiere a un grupo amino primario o secundario que puede 25 ser opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo consistente de acil, sulfonil, alcoxcarbonil, cicloalcoxcarbonil, ariloxicarbonil, heteroariloxicarbonil, aralcoxcarbonil, heteroaralcoxcarbonil, y carbamoil;
- el término “alquil inferior” se refiere a aquellos grupos alquilo opcionalmente sustituidos según se describe más 30 arriba que tienen de 1-7 átomos de carbono;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un diastereómero de los mismos; o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o
- 35 un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos de los mismos,
- para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la aldosterona sintasa.
13. Un compuesto de fórmula I como se define en reivindicación 12, para uso con un medicamento, con proviso 40 de que cuando m=0 y n=0 o
- m=1 y n=0, R₅, R₄, R₃, R y R' son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, R_{1a} es hidrógeno, luego R_{1b} no es carbazolil;
- o cuando m=0 y n=0, R₅, R₄, R₃, R y R' son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, R_{1a} es hidrógeno, luego R_{1b} no es 45 fluorenil; o cuando n=0 y m=1, R_{1b}, R_{1a}, R, R', R₃ y R₄ son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, luego R₅ no es carbazolil.
14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 12, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, con proviso de que cuando m=0 y n=0 o m=1 y n=0, R₅, R₄, R₃, R y R' son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, 50 R_{1a} es hidrógeno, luego R_{1b} no es carbazolil; o cuando m=0 y n=0, R₅, R₄, R₃, R y R' son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, R_{1a} es hidrógeno, luego R_{1b} no es fluorenil; o cuando n=0 y m=1, R_{1b}, R_{1a}, R, R', R₃ y R₄ son hidrógeno, R₂ es CH₃, X es H₂, luego R₅ no es carbazolil.
15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de 55 fórmula I como se define en la reivindicación 12 en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-obesidad, agente anti-hipertensión, agente inotrópico o agente hipolipídico.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con reivindicación 14 o 15 para el tratamiento de hipocalémia, hipertensión, fallo cardiaco congestivo, aterosclerosis, enfermedades cardíacas coronarias, post infarto del miocardio, 60 restenosis, formación incrementada de colágeno, fibrosis, remodelación post hipertensión y disfunción epitelial, fallo renal, neuropatía, síndrome X y obesidad.
17. Una composición farmacéutica de acuerdo con reivindicación 14 o 15, para su uso como medicamento.
- 65 18. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con reivindicación 16 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la aldosterona sintasa.

ES 2 270 143 T3

19. Uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 12, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la aldosterona sintasa.

5

20. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 o 18 a 19 en donde las condiciones asociadas con la actividad de la aldosterona sintasa son seleccionadas de hipocalémia, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, aterosclerosis, enfermedades cardíacas coronarias, post infarto del miocardio, restenosis, formación incrementada de colágeno, fibrosis, remodelación post hipertensión y disfunción epitelial, fallo renal, neuropatía, síndrome X y obesidad.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65