

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 816 005**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2017 PCT/EP2017/077497**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2018 WO18078038**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2017 E 17791080 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3532064**

54 Título: **Tratamientos de combinación que comprenden imidazopirazinonas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos**

30 Prioridad:

28.10.2016 DK PA201600659

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

31.03.2021

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)
 Ottiliavej 9
 2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**KEHLER, JAN;
 RASMUSSEN, LARS KYHN;
 LANGGÅRD, MORTEN;
 JESSING, MIKKEL;
 VITAL, PAULO, JORGE VIEIRA y
 JUHL, KARSTEN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 816 005 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamientos de combinación que comprenden imidazopirazinonas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos

Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona tratamientos de combinación que comprenden la administración de compuestos que son inhibidores de la enzima PDE1 y otros compuestos útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos tales como, por ejemplo, Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, alteración cognitiva o alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS), como se define en las reivindicaciones.
- 10 Los aspectos separados de la invención están dirigidos a dichos compuestos para el uso combinado para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dichos inhibidores de la enzima PDE1 junto con otros compuestos útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos.

Antecedentes de la invención

- 15 Los nucleótidos cíclicos (Nc) que actúan como segundos mensajeros, monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) juegan un papel principal en la cascada de la transducción de las señales intracelulares, mediante la regulación de proteínas quinasas dependientes de Nc (PKA y PKG), EPAC (proteína de intercambio activada por AMPc), fosfoproteínas fosfatasa, y/o canales de cationes regulados por Nc. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de AMPc y GMPc y la fosforilación posterior de proteínas implicadas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación y supervivencia neuronal.
- 20 Las concentraciones intracelulares de AMPc y GMPc están reguladas estrictamente por la tasa de biosíntesis por ciclasas y por la tasa de degradación por fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan AMPc/GMPc por la hidrólisis catalítica del enlace éster en 3', formando el monofosfato en 5' inactivo. Como las PDE proporcionan el único medio para degradar los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc en las células, las PDE juegan un papel esencial en la señalización de los nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE proporcionan la degradación de los Nc en un espectro de concentraciones de los Nc en todas las células, y sus diversos mecanismos reguladores proporcionan la integración e interacción con miríadas de rutas de señalización. Las PDE particulares están dirigidas a compartimentos discretos en las células donde controlan el nivel de los Nc y forman microentornos para una variedad de signalosomas de Nc (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).
- 30

Sobre la base de la especificidad de sustrato, las familias de PDE pueden dividirse en tres grupos: 1) Las PDE específicas de AMPc, que incluyen PDE4, PDE7, y PDE8, 2) las enzimas selectivas para GMPc PDE5 y PDE9, y 3) las PDE con sustrato doble, PDE1, PDE2, PDE3, así como PDE10 y PDE11.

- 35 La PDE denominada previamente estimulada por calmodulina (CaM-PDE), PDE1, es única en que está regulada de forma dependiente de Ca^{2+} a través de la calmodulina (CaM, una proteína de unión de Ca^{2+} -de 16 kDa) que forma complejo con cuatro Ca^{2+} (para una revisión, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Así, la PDE1 representa un vínculo regulador interesante entre los nucleótidos cíclicos y el Ca^{2+} intracelular. La familia de PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (localizado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (localización en el cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14.3). Tienen promotores alternativos y dan lugar a una multitud de proteínas por corte y empalme alternativo, que se diferencian entre sí en sus propiedades reguladoras, afinidades de sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución tisular y pesos moleculares. Se han identificado más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían de 58 a 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal que contiene dos dominios de unión Ca^{2+} /CaM y dos sitios de fosforilación diferencian sus proteínas correspondientes y modulan sus funciones bioquímicas. La PDE1 es una PDE con sustrato doble y el subtipo PDE1C tiene la misma actividad frente a AMPc y GMPc ($K_m \approx 1-3 \mu M$), mientras los subtipos PDE1A y PDE1B tienen una preferencia por GMPc (K_m para GMPc $\approx 1-3 \mu M$ y para AMPc $\approx 10-30 \mu M$).
- 40
- 45

- Los subtipos de PDE1 están altamente enriquecidos en el cerebro y se localizan especialmente en el cuerpo estriado (PDE1B), hipocampo (PDE1A) y corteza (PDE1A) y esta localización está conservada entre especies (Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). En la corteza, la PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas de salida), y se usa como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de PDE1 aumentan los niveles de los Nc segundos mensajeros dando lugar a una excitabilidad neuronal aumentada.
- 50

- Así, la PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las rutas de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso y los inhibidores de PDE1 pueden aumentar los niveles de los segundos mensajeros AMPc/GMPc dando lugar a la modulación de los procesos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos, y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades de aumento de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica hacen que los inhibidores de PDE1 sean buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de los
- 55

inhibidores de PDE1 en modelos animales (para una revisión, véase, p. ej., Blokland et al. Expert Opinion on Therapeutic Patents (2012), 22(4), 349-354; y Medina, A. E. Frontiers in Neuropharmacology (2011), 5(feb.), 21) ha sugerido el potencial para el uso terapéutico de los inhibidores de PDE1 en trastornos neurológicos, como, p. ej., las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y en trastornos psiquiátricos, como, p. ej., Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de las piernas inquietas, depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, alteración cognitiva y alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS).

WO 2013/053690 A1 describe imidazopirazinonas que son inhibidores de la enzima PDE9.

WO 2016/055618 y WO 2016/147659 describen triazolopirazinonas e imidazotriazinonas como inhibidores de PDE1. El documento con derecho anterior WO2016/174188 (publicado el 03.11.2016) describe que las imidazopirazinonas de la presente fórmula (I) son inhibidores de PDE1, que son útiles para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos.

Los inhibidores de PDE1 ofrecen alternativas a los tratamientos comercializados actualmente para trastornos psiquiátricos y/o cognitivos, tratamientos que no son eficaces en todos los pacientes. Además, puede ser beneficioso combinar dichos inhibidores de PDE1 con otro paradigma de tratamiento útil en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos. Existe todavía una necesidad de nuevos métodos de tratamiento de dichas enfermedades.

Resumen de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier contenido que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo para propósitos de información.

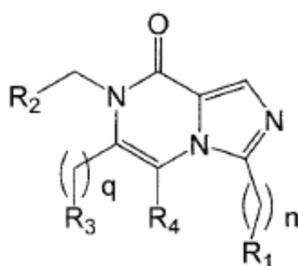
Las enzimas PDE1 se expresan en el Sistema Nervioso Central (SNC), lo que hace de esta familia de genes una fuente atractiva de nuevas dianas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos.

Los inventores de la presente invención han proporcionado compuestos que son inhibidores de PDE1, y como tales son útiles para tratar trastornos psiquiátricos y/o cognitivos. La combinación de dichos inhibidores de PDE1 con otros compuestos que son útiles en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico puede dar lugar a un tratamiento mejorado de pacientes con trastornos psiquiátricos y/o cognitivos tales como, por ejemplo, Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, alteración cognitiva y alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS). Se hace una mención particular a la alteración cognitiva o alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS).

Preferiblemente, dichos inhibidores de PDE1 son al menos diez veces más potentes como inhibidores de PDE1 que como inhibidores de PDE9 con el fin de prevenir efectos potencialmente indeseables asociados con la inhibición de PDE9.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a:

1) un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en donde

n es 0 o 1;

q es 0 o 1;

R1 se selecciona del grupo que consiste en bencilo, indanilo, indolina y heteroarilos de 5 miembros; todos los cuales pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₃; o

R1 se selecciona del grupo que consiste en anillos monocíclicos saturados que contienen 4-6 átomos de carbono y 1-2 átomos de nitrógeno; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y sulfonamida; o

- R1 se selecciona del grupo que consiste en lactamas que contienen 4-6 átomos de carbono; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y flúor; o
- 5 R1 se selecciona del grupo que consiste en éteres bicíclicos tales como, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y flúor; o
- R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano o metoxi; o
- 10 R1 es un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, que está sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y heteroarilo de 5 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con uno o más alquilos C₁-C₃; o
- R1 se selecciona del grupo que consiste en morfolina, tetrahidrofuran-3-amina, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol y homomorfolina; todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃;
- 15 R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; o
- R2 es fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₅, cicloalquil C₃-C₅-metoxi, fluoroalcoxi C₁-C₃, y -NC(O)CH₃; o
- R2 es un heteroarilo de 5 miembros que puede estar sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃;
- 20 R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo; o
- R3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃; metilo sustituido una, dos o tres veces con flúor; etilo sustituido una, dos o tres veces con flúor;
- R4 es hidrógeno;
- y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo;
- 25 con la condición de que R2 y R3 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo; y
- 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico; en donde dicho segundo compuesto se selecciona de la lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprido, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirido, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina; en donde
- 30 1) y 2) son para uso combinado en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.
- La referencia al Compuesto (I) incluye la base libre del Compuesto (I), las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I), tales como las sales de adición a ácido del Compuesto (I), mezclas racémicas del Compuesto (I), o el enantiómero y/o isómero óptico correspondiente del Compuesto (I), y formas polimórficas y amórficas del Compuesto (I), así como formas tautoméricas del Compuesto (I). Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.
- 35 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende
- 40 1) un compuesto según la fórmula (I); y
- 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como se define en las reivindicaciones; y
- uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- En un aspecto, la descripción se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo,
- 45 método que comprende la administración de:
- 1) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la Fórmula (I); y
- 2) una cantidad terapéuticamente efectiva de:

un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, a un paciente que lo necesita.

5 En un aspecto, la descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo; en donde dicho medicamento es para uso en combinación con un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico.

En un aspecto, la descripción se refiere al uso de:

1) un compuesto de Fórmula (I); y

2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico; en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

10 Descripción detallada de la invención

Realizaciones de la invención

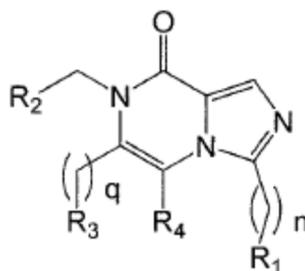
Se aplica la siguiente notación: una realización de la invención se identifica como E_i , donde i es un número entero que indica el número de la realización. Una realización E_i' que especifica una realización específica una realización E_i listada previamente se identifica como $E_i'(E_i)$, p. ej., $E_2(E_1)$ significa "en una realización E_2 de la realización E_1 ".

15 Cuando una realización es una combinación de dos realizaciones, la notación es de forma similar $E_i''(E_i \text{ y } E_i')$, p. ej., $E_3(E_1 \text{ y } E_2)$ significa "en una realización E_3 según cualquiera de las realizaciones E_2 y E_1 ".

Cuando una realización es una combinación de más de dos realizaciones, la notación es de forma similar $E_i'''(E_i, E_i' \text{ y } E_i'')$ o (E_i-E_i''') , p. ej., $E_4(E_1, E_2 \text{ y } E_3)$ o $E_4(E_1-E_3)$, significa "en una realización E_4 según cualquiera de las realizaciones E_1, E_2 y E_3 ".

20 En una primera realización E_1 , la presente invención se refiere a:

1) Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en donde

n es 0 o 1;

25 q es 0 o 1;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en bencilo, indanilo, indolina y heteroarilos de 5 miembros; todos los cuales pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C_1-C_3 ; o

30 R_1 se selecciona del grupo que consiste en anillos monocíclicos saturados que contienen 4-6 átomos de carbono y 1-2 átomos de nitrógeno; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y sulfonamida; o

R_1 se selecciona del grupo que consiste en lactamas que contienen 4-6 átomos de carbono; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y flúor; o

35 R_1 se selecciona del grupo que consiste en éteres bicíclicos tales como, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y flúor; o

R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_8 monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxi, ciano o metoxi; o

- R1 es un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, que está sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y heteroarilo de 5 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con uno o más alquilos C₁-C₃; o
- 5 R1 se selecciona del grupo que consiste en morfolina, tetrahydrofuran-3-amina, hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol y homomorfolina; todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃;
- R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; o
- 10 R2 es fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₅, cicloalquil C₃-C₅-metoxi, fluoroalcoxi C₁-C₃, y -NC(O)CH₃; o
- R2 es un heteroarilo de 5 miembros que puede estar sustituido con uno o más alquilo C₁-C₃;
- R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo; o
- R3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃; metilo sustituido una, dos o tres veces con flúor; etilo sustituido una, dos o tres veces con flúor;
- 15 R4 es hidrógeno;
- y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo;
- con la condición de que R2 y R3 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo; y
- 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico; en donde dicho segundo compuesto se selecciona de la lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprido, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirido, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina; en donde
- 1) y 2) son para uso combinado en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.
- 25 E2(E1) en donde dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo se selecciona del grupo que consiste en Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, alteración cognitiva y alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS).
- E3(E1 y E2)
- n es 0 o 1;
- q es 0 o 1;
- 30 R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, y tetrahidropiranilo;
- R2 se selecciona del grupo que consiste en, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o
- 35 R2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi;
- R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y halógeno;
- R4 es hidrógeno.
- E4(E1 a E3) R1 es tetrahidropiranilo.
- E5(E1 a E3) R1 es alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₅.
- 40 E6(E1 y E5) R1 es propilo o ciclopropilo
- E7(E1 a E6) R2 es fenilo.
- E8(E1 a E6) R2 es fenilo sustituido, en donde el uno o más sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi.
- E9(E1 a E6) R2 es cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado.

ES 2 816 005 T3

- E10(E1 y E9) R2 es cicloalquilo C₅-C₇ monocíclico saturado.
- E11(E1 a E6) R2 es alquilo C₁-C₃.
- E12(E1 y E11) R2 es metilo, etilo o isopropilo
- E13(E1 a E12) R3 es bromo
- 5 E14(E1 a E12) R3 es metilo
- E15(E1 a E2) R3 se selecciona de hidrógeno y metilo; y
- R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirranilo; o
- 10 R2 es fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, y -NC(O)CH₃; o
- R2 es un heteroarilo de 5 miembros que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₃.
- E16(E1 a E15) n es 0.
- E17(E1 a E15) n es 1.
- E18(E1 a E16) q es 0.
- 15 E19(E1 a E16) q es 1.
- E20(E1) el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre los compuestos listados en la Tabla 1, en la forma de la base libre, uno o más tautómeros del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- E21 (E1 a E20) el compuesto de Fórmula (I) tiene un valor de Cl₅₀ para PDE1A, PDE1B o PDE1C, determinado como se describe en la sección "ensayo de inhibición de PDE1", de 10 micro molar o menos, tal como 5 micro molar o menos, tal como 4 micro molar o menos, tal como 3 micro molar o menos, tal como 2 micro molar o menos, tal como 1 micro molar o menos, tal como 500 nM o menos, tal como 400 nM o menos, tal como 300 nM o menos, tal como 200 nM o menos, tal como 100 nM o menos.
- 20 E22(E1) el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los compuestos listados en la Tabla 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 25 E23(E1 a E22) el compuesto de Fórmula (I) es un inhibidor de PDE1 al menos 10 veces más potente que inhibidor de PDE9, tal como un inhibidor de PDE1 al menos 50 veces más potente que inhibidor de PDE9 o incluso un inhibidor de PDE1 al menos 100 veces más potente que inhibidor de PDE9.
- E24 Una composición farmacéutica que comprende:
- 1) un compuesto de Fórmula (I) como se describe según cualquiera de las realizaciones (E1) a (E23); y
- 30 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como se define en las reivindicaciones; y
- uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- E25(E24) la composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.
- E26 (no forma parte de la invención reivindicada)
- 35 Un método para el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo, método que comprende administrar a dicho sujeto:
- 1) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) como se describe según cualquiera de las realizaciones (E1) a E23); y
- 2) una cantidad terapéuticamente efectiva de:
- 40 un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico.
- E27 Una combinación de:
- 1) un compuesto de Fórmula (I) como se describe según cualquiera de las realizaciones (E1) a E23); y

2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como se define en las reivindicaciones;

en donde dicha combinación es para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

E28 (no forma parte de la invención reivindicada) Uso de:

5 1) un compuesto de Fórmula (I) como se describe según cualquiera de las realizaciones (E1) a (E23); y

2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico;

en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

E29 (no forma parte de la invención reivindicada)

10 Uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo; en donde dicho medicamento es para uso en combinación con un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico.

E30 Un kit que comprende:

1) un compuesto de Fórmula (I) como se describe según cualquiera de las realizaciones (E1) a (E23); y

15 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, como se define en las reivindicaciones.

E31(E30) el kit comprende el compuesto de fórmula (I) y el compuesto listado con el ítem 2) en E1,

en cantidades terapéuticamente efectivas.

E32(E30 y E31) el kit es para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

20 E33(E25 a E29 y E31) dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo se selecciona del grupo que consiste en Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, alteración cognitiva y alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS).

E34(E2 y E33) dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo es alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS).

E35(E1 a E34) (no forma parte de la invención reivindicada)

25 dicho segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico es un agente antipsicótico.

E36(E1 a E35) (no forma parte de la invención reivindicada)

30 dicho segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tiene una actividad farmacológica seleccionada de uno o más de los siguientes mecanismos: antagonista/agonista inverso/modulador negativo/agonista parcial/inhibidor de una o más de las dianas receptor de dopamina D1, receptor de dopamina D2, receptor de dopamina D3, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT2A, receptor de serotonina 5-HT6, y transportador de glicina GlyT1; o agonista/modulador positivo/agonista parcial de una o más de las dianas canal KCNQ, receptor NMDA, receptor AMPA y receptor nicotínico alfa-7.

35 E37(E1 a E35) dicho segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico se selecciona de la lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprido, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirido, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina.

Definiciones

Enzimas PDE1

40 La familia de isozimas PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 variantes de corte y empalme. Tiene tres subtipos, PDE1A, PDE1B y PDE1C que se dividen adicionalmente en diversas isoformas. En el contexto de la presente invención, PDE1 y enzimas PDE1 son sinónimos y se refieren a las enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así como a sus isoformas a no ser que se especifique otra cosa.

Sustituyentes

45 Tal y como se usa en el contexto de la presente invención, los términos "halo" y "halógeno" se usan indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Un rango dado puede indicarse indistintamente con "-" (guion) o "a", p. ej., el término "alquilo C₁-C₃" es equivalente a "alquilo C₁ a C₃".

5 Los términos "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₇" y "alquilo C₁-C₈" se refieren a un hidrocarburo saturado lineal (es decir, no ramificado) o ramificado que tiene de uno hasta ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

El término cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término cicloalquilo C₃-C₅ se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

10 El término "alcoxi C₁-C₃" se refiere a un resto de la fórmula -OR', en donde R' indica alquilo C₁-C₃ como se ha definido anteriormente. El término "cicloalcoxi C₃-C₅" se refiere a un resto de la fórmula -OR', en donde R' indica cicloalquilo C₃-C₅ como se ha definido anteriormente. El término "cicloalquil C₃-C₅-metoxi" se refiere a un resto de la fórmula -OCH₂R', en donde R' indica cicloalquilo C₃-C₅ como se ha definido anteriormente. Fluoroalcoxi C₁-C₃ se refiere a un alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más flúor.

15 Los heteroarilos de 5 miembros se definen como anillos aromáticos de 5 miembros que contienen al menos un átomo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a tiazol, tiofeno e isoxazol.

El término "lactamas que contienen 4-6 átomos de carbono" se refiere a pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona o azepan-2-ona.

Formas isoméricas

20 Cuando los compuestos de Fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos abarcará, a no ser que se especifique otra cosa, el compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente puro, así como mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción.

Lo anterior también se aplica cuando los compuestos de Fórmula (I) contienen más de dos centros quirales.

Inhibidores de PDE1 e inhibidores de PDE9

25 En el contexto de la presente invención, se considera que un compuesto de Fórmula (I) es un inhibidor de PDE1 si la cantidad requerida para alcanzar el nivel de Cl₅₀ de una o más de las tres isoformas de PDE1 es 10 micro molar o menos, preferiblemente menos de 9 micro molar, tal como 8 micro molar o menos, tal como 7 micro molar o menos, tal como 6 micro molar o menos, tal como 5 micro molar o menos, tal como 4 micro molar o menos, tal como 3 micro molar o menos, más preferiblemente 2 micro molar o menos, tal como 1 micro molar o menos, en particular 500 nM o menos. En una realización preferida, a cantidad requerida de inhibidor de PDE1 requerida para alcanzar el nivel de Cl₅₀ de PDE1B es 400nM o menos, tal como 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, o incluso 80 nM o menos, tal como 50 nM o menos, por ejemplo 25 nM o menos.

30 En una realización preferida, los compuestos de Fórmula (I) son al menos diez veces más potentes como inhibidores de PDE1 que como inhibidores de PDE9, es decir, la cantidad del compuesto requerida para alcanzar el nivel de Cl₅₀ de una o más de las tres isoformas de PDE1 es al menos diez veces menor que la cantidad del mismo compuesto requerida para alcanzar el nivel de Cl₅₀ de la enzima PDE9.

35 Sales farmacéuticamente aceptables

Las combinaciones de la presente invención también comprenden sales de los compuestos de Fórmula (I), típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de adición a ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición a ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como de ácidos orgánicos.

40 Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilin acético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Los ejemplos adicionales de sales de adición a ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2.

45 Además, los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

50

Cantidad terapéuticamente efectiva

En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o parar parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como "cantidad terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada puede conseguirse usando experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y ensayando diferentes puntos en la matriz, estando todo dentro de la experiencia de un médico experimentado.

Los métodos de la presente invención proporcionan la administración de combinaciones de compuestos. En dichos casos, una "cantidad efectiva" indica una cantidad de cada compuesto individual que, cuando dichos compuestos se proporcionan en una combinación, es suficiente para causar el efecto farmacológico pretendido. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto cuando se administra en combinación con otro compuesto puede, en algunos casos, ser menor que una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto cuando se administra solo.

15 Tratamiento y tratar

En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa la gestión y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que el término incluya el espectro completo de tratamientos para una afección dada que padece el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o mitigar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección.

En una realización, "tratamiento" y "tratar" también se refiere a la prevención de la afección, en donde prevención debe entenderse como la gestión y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos son dos aspectos separados de la invención.

El paciente que se va a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto de Fórmula (I), tal como uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental en la presente memoria; y 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como se define en las reivindicaciones; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona 1) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), tal como uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental en la presente memoria, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y 2) una composición farmacéutica que comprende un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como se define en las reivindicaciones, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; en donde dichas composiciones farmacéuticas son para uso combinado en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

Los compuestos de Fórmula (I) y/o los compuestos listados en el ítem 2); y/o las combinaciones de los mismos pueden administrarse en combinación adicional con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en una única o múltiples dosis. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido según las técnicas convencionales, tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2005.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por cualquier ruta adecuada, tal como las rutas oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa). Se apreciará que la ruta dependerá de la condición general y edad del sujeto que se va a tratar, de la naturaleza de la afección que se va a tratar y del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, las composiciones pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden formularse para que proporcionen una liberación controlada del ingrediente activo, tal como liberación sostenida o prolongada según métodos muy conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles acuosas y no acuosas, así como polvos estériles para ser reconstituidos en disoluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Otras formas adecuadas de administración incluyen,

pero no están limitadas a, supositorios, pulverizadores, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches e implantes dérmicos.

Las dosificaciones orales típicas varían de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas también varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas varían además de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales se administran habitualmente en una o más dosificaciones, típicamente, una a tres dosificaciones por día. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, del sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, de la naturaleza y gravedad de la afección tratada y de cualesquiera enfermedades concomitantes que se van a tratar y de otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones también pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos para los expertos en la técnica. Para propósitos ilustrativos, una forma de dosificación unitaria típica para administración oral puede contener de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Los compuestos de Fórmula (I) se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo es una sal de adición a ácido de un compuesto que tiene la misma utilidad que la de una base libre. Cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene una base libre, dichas sales se preparan de una manera convencional tratando una disolución o suspensión de una base libre de Fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados se han descrito anteriormente.

Para la administración parenteral, pueden emplearse disoluciones de los compuestos de Fórmula (I) en disolución acuosa estéril, propileno glicol acuoso o aceite de sésamo o cacahuete. Dichas disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido debe hacerse isotónico previamente con disolución salina o glucosa suficiente. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de Fórmula (I) pueden incorporarse fácilmente en medios acuosos estériles usando técnicas estándar conocidas para los expertos en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, disoluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, alabastro, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos incluyen, pero no están limitados a, jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De forma similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable se administran entonces fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las rutas de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y opcionalmente un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles oralmente pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Si se usa un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede comprimirse, ponerse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o puede estar en la forma de una tableta o pastilla para chupar. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero estará en el rango de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes habituales y comprimiendo posteriormente la mezcla en una máquina de preparación de comprimidos convencional para preparar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo usado habitualmente para dichos propósitos tales como colorantes, saporíferos, conservantes etc. puede usarse siempre que sea compatible con los ingredientes activos.

Tratamiento de trastornos

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la enzima PDE1 y como tales son útiles para tratar trastornos psiquiátricos y cognitivos asociados. Puede ser beneficioso combinar dichos

inhibidores de PDE1 con otro paradigma de tratamiento útil en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos. Por lo tanto, la invención se refiere a tratamientos de combinación en donde los compuestos de Fórmula (I) se combinan con otro compuesto útil en el tratamiento de dichos trastornos como se define en las reivindicaciones.

5 Dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, alteración cognitiva y alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS). En una realización particular, dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo es alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS).

10 La invención proporciona así 1) un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero o sal de adición a ácido farmacéuticamente aceptable del mismo; y 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como se define en las reivindicaciones; para uso combinado en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo tal como Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, alteración cognitiva y alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS).

Combinaciones

15 Los términos "uso combinado", "en combinación con" y "una combinación de" y similares tal y como se usan en la presente memoria en el contexto del método de la invención que comprende la administración combinada de cantidades terapéuticamente efectivas de 1) un inhibidor de PDE1 de Fórmula (I), y 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como se define en las reivindicaciones; se pretende que signifiquen la administración de un inhibidor de PDE1 de Fórmula (I) simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden, junto con un compuesto listado en el ítem 2).

20 Los dos compuestos pueden administrarse simultáneamente o con un intervalo de tiempo entre las administraciones de los dos compuestos. Los dos compuestos pueden administrarse bien como parte de la misma formulación o composición farmacéutica, o en formulaciones o composiciones farmacéuticas separadas. Los dos compuestos pueden administrarse en el mismo día o en días diferentes. Pueden administrarse por la misma ruta, tal como por administración oral, o por depósito, o por inyección intramuscular o intraperitoneal, o por inyección intravenosa; o por rutas diferentes, en donde un compuesto se administra, por ejemplo, oralmente o se pone por depósito y el otro compuesto se inyecta, o en donde un compuesto se pone, por ejemplo, por depósito y el otro se administra oralmente o se inyecta. Los dos compuestos pueden administrarse por el mismo régimen o intervalo de dosificación, tal como una o dos veces al día, semanalmente, o mensualmente; o por diferentes regímenes de dosificación, por ejemplo, en donde uno se administra una vez al día y el otro se administra dos veces al día, semanalmente o mensualmente.

30 En algunos casos, el paciente que se va a tratar puede estar ya en tratamiento con uno o más compuestos listados en el ítem 2) cuando se inicia el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I). En otros casos, el paciente puede estar ya en tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) cuando se inicia el tratamiento con uno o más de los compuestos listados en el ítem 2). En otros casos, el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) y el tratamiento con un compuesto listado en el ítem 2) se inicia al mismo tiempo.

35 Compuestos para el tratamiento de combinación

Los agentes antipsicóticos se usan para tratar los síntomas de la esquizofrenia y del trastorno bipolar. Los antipsicóticos actuales reducen principalmente los síntomas positivos de la esquizofrenia, mientras sus efectos en los síntomas negativos y cognitivos son marginales. Todos los antipsicóticos actuales son bien antagonistas o agonistas parciales en el receptor de dopamina D2 a dosis terapéuticamente relevantes y se cree que esto es fundamental para su efecto antipsicótico (Seeman P; Can. J. Psychiatry; 2002; 47(1):27-38).

45 Además de los receptores de dopamina D2, la mayor parte de los antipsicóticos también tienen una afinidad relevante para otros receptores tales como otros receptores de dopamina, receptores serotoninérgicos y receptores adrenérgicos. Los diferentes antipsicóticos varían entre sí en su afinidad para estos receptores, y se establece la hipótesis de que estas diferencias en la actividad de los receptores representan diferencias en la eficacia, seguridad, y tolerabilidad entre diferentes antipsicóticos. Los ejemplos de agentes antipsicóticos y sus mecanismos de acción se proporcionan más adelante.

50 Se propone que el efecto antipsicótico de la risperidona, olanzapina, quetiapina, y ziprasidona es principalmente a través del antagonismo del receptor de la dopamina D2 y serotonina (5-HT2A). Sin embargo, cada fármaco tiene efectos variados en estos y otros receptores. Se piensa que el antagonismo de los receptores 5-HT2A reduce el efecto secundario motor asociado con el antagonismo del receptor de dopamina D2 en el cuerpo estrado, mientras permanece el efecto de bloqueo de los receptores D2 en el área límbica no afectada. La mayor parte de los antipsicóticos denominados atípicos son antagonistas potentes de 5-HT2A y esto puede representar, en parte, menores efectos secundarios extrapiramidales y mejores efectos en los síntomas negativos de la esquizofrenia en comparación con los antipsicóticos convencionales.

55 La clozapina resalta por tener efecto en algunos pacientes que no responden a otros antipsicóticos. También presenta efectos antipsicóticos a una menor ocupación del receptor de dopamina D2 en comparación con la mayor parte de los demás fármacos antipsicóticos. Esto puede estar relacionado con su afinidad significativa por el receptor de dopamina

D1 además de los receptores de dopamina D2, pero también puede contribuir que también interacciona con varios otros receptores.

El aripiprazol y brexpiprazol tienen propiedades farmacológicas únicas respecto a los demás antipsicóticos atípicos. Son agonistas parciales en los receptores de dopamina D2; así, son antagonistas funcionales en presencia de altos niveles de dopamina endógena y, a la inversa, actúan como agonistas cuando están presentes cantidades mínimas de dopamina.

En el presente contexto, "un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico" es preferiblemente un agente antipsicótico. El mecanismo farmacológico para la acción de dicho compuesto puede seleccionarse, por ejemplo, de uno o más de los siguientes mecanismos: antagonista/agonista inverso/modulador negativo/agonista parcial/inhibidor de una o más de las dianas receptor de dopamina D1, receptor de dopamina D2, receptor de dopamina D3, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT2A, receptor de serotonina 5-HT6, y transportador de glicina GlyT1; o agonista/modulador positivo/agonista parcial de una o más de las dianas canal KCNQ, receptor NMDA, receptor AMPA y receptor nicotínico alfa-7. En una realización, dicho "segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico" es un compuesto que es un antagonista o agonista parcial del receptor de dopamina D2. En una realización, dicho "segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico" es un compuesto que es un antagonista o agonista parcial del receptor de dopamina D2 y opcionalmente también presenta una actividad seleccionada de uno o más de los siguientes mecanismos: antagonista/agonista inverso/modulador negativo/agonista parcial/inhibidor de una o más de las dianas receptor de dopamina D1, receptor de dopamina D2, receptor de dopamina D3, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT2A, receptor de serotonina 5-HT6, y transportador de glicina GlyT1; o agonista/modulador positivo/agonista parcial de una o más de las dianas canal KCNQ, receptor NMDA, receptor AMPA y receptor nicotínico alfa-7.

Según la invención, "un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico" se selecciona de la lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprido, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirido, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina.

Los encabezamientos y subencabezamientos se usan en la presente memoria solo por conveniencia, y no deben considerarse de ninguna manera como limitantes de la invención.

Se pretende que el uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (incluyendo "por ejemplo", "por ejemplo", "p.ej.", y "como tal") en la presente memoria descriptiva sea meramente para iluminar mejor la invención.

Compuestos de Fórmula (I)

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (I)

Ejemplo	Nombre	PDE1A, CI ₅₀ (nM)	PDE1B, CI ₅₀ (nM)	PDE1C, CI ₅₀ (nM)	% de inhibición de PDE9 a 10 microM
1	7-(3-Fluorobencil)-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	801	790	300	-12
2	6-Bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	51	14	11	-14
3	6-Bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	8	12	6	-6
4	7-(Ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	11	25	7	-5
5	7-(3-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	108	120	14	18
6	3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	68 % (a 2 μM)	81 % (a 2 μM)	290	25
7	7-(Ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	60 % (a 2 μM)	85 % (a 2 μM)	230	1

ES 2 816 005 T3

8	7-(Ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	252	67	100	9
9	7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	68 % (a 2 µM)	90 % (a 2 µM)	170	2
10	7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	73 % (a 2 µM)	88 % (a 2 µM)	79	8
11	7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	113	72	43	18
12	7-(Cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	30	21	16	12
13	7-(Cicloheptilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	87	50	62	7
14	7-(4-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	18	15	51	22
15	6-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	58	115	15	15
16	7-Bencil-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	85	57	12	19
17	7-(2-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	42	36	9	7
18	7-(3-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	57	49	8	31
19	7-(2-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	46	68	10	18
20	7-(3-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	416	175	62	-38
21	6-Metil-7-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	242	195	30	-14
22	6-Metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	75	28	67	50
23	7-(4-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	14	12	19	16
24	7-(4-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	38	43	17	-1
25	6-Metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	63	57	9	-42
26	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	234	218	47	-2
27	4-(7-(3-fluorobencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-carbonitrilo	603	699	103	5

ES 2 816 005 T3

28	7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	663	737	72	13
29	7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	493	249	50	16
30, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 1	20 % (a 1 µM)	615	225	-11
30, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	27 % (a 1 µM)	40 % (a 1 µM)	215	28
31, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 1	337	106	27	-1
31, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	347	138	31	5
32, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 1	257	122	22	-1
32, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	401	170	40	16
33	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	94	52	7	-2
34	3-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	331	359	93	0
35, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 1	193	75	19	-11
35, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	364	166	41	15
35, isómero 3	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 3	82	18	8	0
35, isómero 4	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 4	43 % (a 1 µM)	360	85	5
36, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 1	152	59	15	3
36, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	282	107	38	11

ES 2 816 005 T3

36, isómero 3	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 3	77	21	7	-10
36, isómero 4	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 4	51	520	40 % (a 1 µM)	11
37, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-3-(<i>cis</i> -2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 1	1.140	1.180	345	-2
37, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-3-(<i>cis</i> -2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	149	164	55	13
38, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-3-(<i>trans</i> -2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 1	582	601	118	-1
38, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-3-(<i>trans</i> -2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	667	667	153	2
39	7-(4-ciclopropoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	413	118	364	23
40	7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	73	27	52	-25
41	6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	27	18	52	-22
42	7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	50 % (a 1 µM)	155	55 % (a 1 µM)	15
43	7-bencil-6-etil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	105	32	9	6
44	6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	40	5	16	18
45	3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)metil)benzocitrilo	64 (a 2 µM)	54 % (a 1 µM)	149	6
46	4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)metil)benzocitrilo	809	58 % (a 1 µM)	9 % (a 1 µM)	14
47	N-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)metil)fenil)acetamida	0 % (a 1 µM)	388	10 % (a 1 µM)	10
48	7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	-	54 % (a 1 µM)	34 % (a 1 µM)	10
49	7-(2-etilbencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	44 (a 2 µM)	60 % (a 1 µM)	173	1

50	7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	50	16	38	12
51	7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	199	36	46	1
52	7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	0 % (a 1 μ M)	388	10 % (a 1 μ M)	-3
53	7-(4-hidroxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	401	35	84	-41
54	6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	62	53	12	23
55, isómero 1	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 1	20	10	17	18
55, isómero 2	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	86	64	51	-13
55, isómero 3	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 3	13	3	8	27
55, isómero 4	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 4	137	208	131	1
56	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	65	21	43	7
57	7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	45	26	84	-5
58	6,7-dimetil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	58 % (a 10 μ M)	1.767	44 % (a 10 μ M)	36
59	7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	2.333	496	1.737	-13
60	6-metil-7-propil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	810	221	423	-13
61	7-isopropil-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	4 % (a 10 μ M)	50 % (a 10 μ M)	47 % (a 10 μ M)	4
62	7-isopentil-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	1.078	558	93	7
63	7-(cicloptilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	183	82	17	-3
64	2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)metil)benzonitrilo	624	528	103	11
65	7-(cicloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	10	6	5	11

69	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	13	8	24	2
70	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	29	17	28	-11
71	(<i>S</i>)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	211	238	538	13
72	(<i>R</i>)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	90	12	43	9
73	3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	1.923	1.446	2.450	nd
74	3-(6-cloro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	5	2	3	-19
75	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	236	297	360	8
76	3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	122	44	126	-14
77	3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	13	7	20	nd
78	6-metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	1.691	641	251	6
79	6-metil-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	228	112	15	14
80	6-metil-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	72 % (a 10 µM)	1.310	496	18
81	7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-metil-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	27 % (a 10 µM)	36 % (a 10 µM)	2.305	36
82	6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	67 % (a 10 µM)	1.498	1.034	7
83	6-metil-7-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	4.444	2.289	1.606	-4
84	3-(2,6-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	627	103	337	-5
85	7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	120	32	32	7
86	3-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	193	118	214	-11
87	3-(2-fluoropropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	108	124	276	10

88	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	484	308	548	-32
89	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	65 % (a 10 μ M)	128	303	1
90	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	34	15	23	10
91	3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-sulfonamida	181	185	417	20
92	6-(ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	71	11	79	57
93	3-(morfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	96	52	99	23
94	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((tetrahydrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	2.516	465	1.231	-5
95	(<i>R</i>)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	258	162	218	9
96	(<i>S</i>)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	48	38	51	nd
97	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	202	82	128	-8
98	3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	287	102	135	4
99, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-3-(hexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, isómero 1	241	134	27	9
99, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-3-(hexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, isómero 2	47 % (a 10 μ M)	760	119	6
100, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 1	306	223	43	11
100, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-3-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	333	93	33	-21

nd significa "no determinado"

La Tabla 1 lista el valor de CI_{50} para la inhibición de PDE1 por los compuestos de fórmula (I). El valor de CI_{50} se refiere a la concentración (nM) del compuesto requerida para alcanzar una inhibición del 50 % de la enzima PDE1 a la concentración especificada de sustrato.

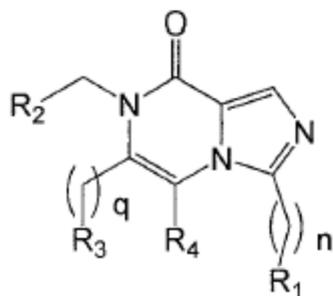
5 Para determinados compuestos, la inhibición de PDE se lista como % de inhibición a una determinada concentración.

Para propósitos comparativos, la tabla también lista el % de inhibición de PDE9 a 10 μ M.

Los ensayos de PDE1 y PDE9 se describen en la Sección Experimental.

Sección experimental

Preparación de los compuestos de Fórmula (I)



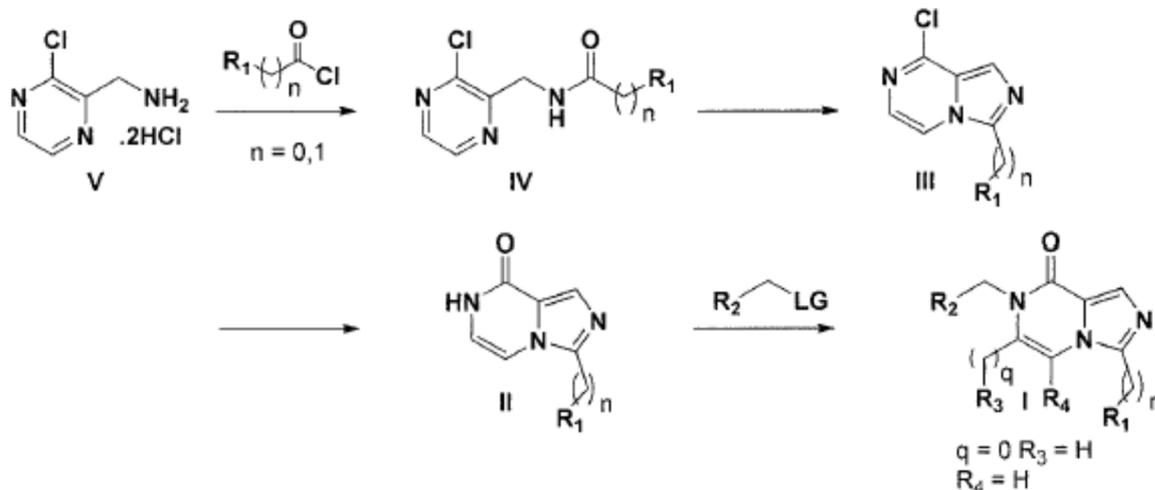
(I)

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados en la presente memoria están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos rutinarios conocidos en la técnica, tales como los métodos descritos en libros de referencia estándar, tales como "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII" (publicado por Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Los métodos preferidos incluyen, pero no están limitados a, los descritos más adelante.

Los esquemas son representativos de métodos útiles en la síntesis de los compuestos de fórmula (I). A no ser que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción y discusión que siguen, R₁-R₄ son como se definen en la reivindicación 1.

Métodos generales:

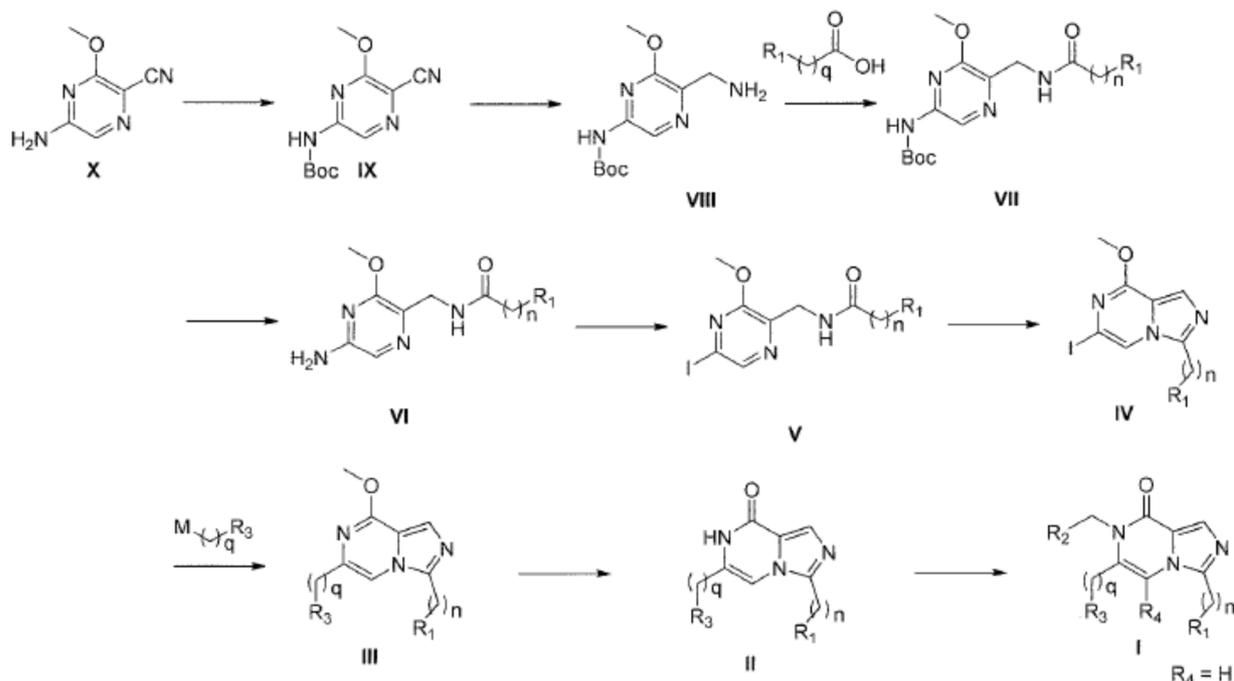
Método 1:



Brevemente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de dihidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metanamina **V** disponible comercialmente (CAS: 867165-53-5). La reacción del dihidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metanamina **V** con un derivado de ácido, ejemplificado por, pero no limitado a, un cloruro de ácido en condiciones apropiadas para la formación de amida, usando una base ejemplificada por, pero no limitada a, trietilamina y un disolvente/mezcla de disolventes tal como dimetilformamida y diclorometano rinde la amida **IV**. El intermedio **III** puede prepararse a partir de **IV** por tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente tal como dioxano. La 8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazina **III** se convierte en imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona **II** en condiciones de hidrólisis estándar ejemplificadas por, pero no limitadas a, ácido clorhídrico en una mezcla de disolventes tal como agua y 1,4-dioxano. El Compuesto **I** se forma a partir de imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona **II** por tratamiento con un reactivo alquilante ejemplificado por, pero no limitado a, un bromuro de alquilo usando una base ejemplificada por, pero no limitada a, carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida.

25

Método 2:



Brevemente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de 5-amino-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo **X** disponible comercialmente (CAS: 1137478-55-7). La reacción de 5-amino-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo **X** con dicarbonato de di-*tert*-butilo y un catalizador ejemplificado por, pero no limitado a, *N,N*-dimetilpiridin-4-amina en un disolvente tal como diclorometano proporciona la pirazina **IX**. La hidrogenación de **IX** con un catalizador ejemplificado por, pero no limitado a, Níquel de Raney bajo una atmósfera de hidrógeno en un disolvente tal como metanol rinde la amina **VIII**.

5

10

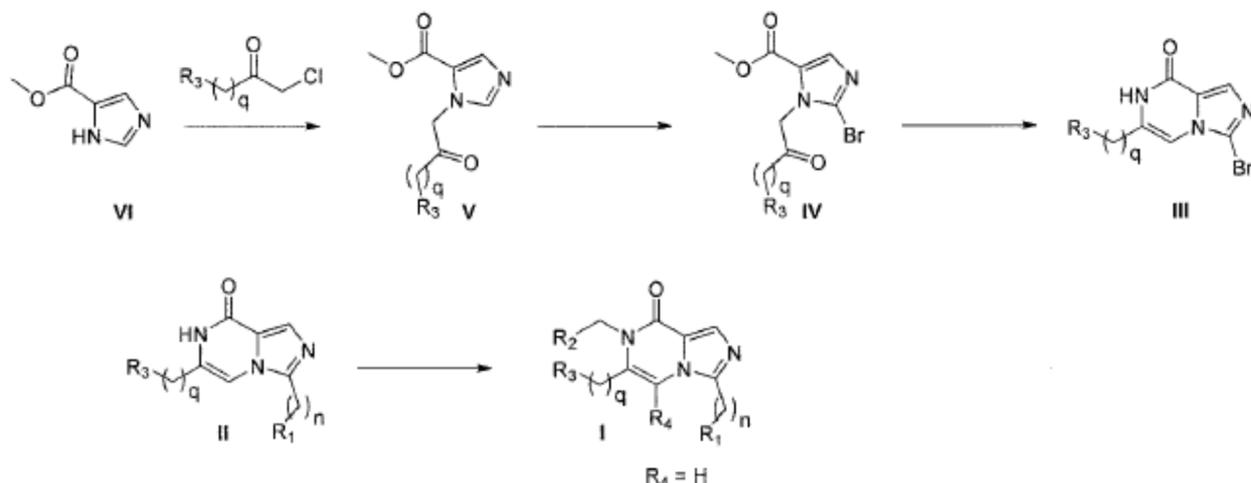
15

20

25

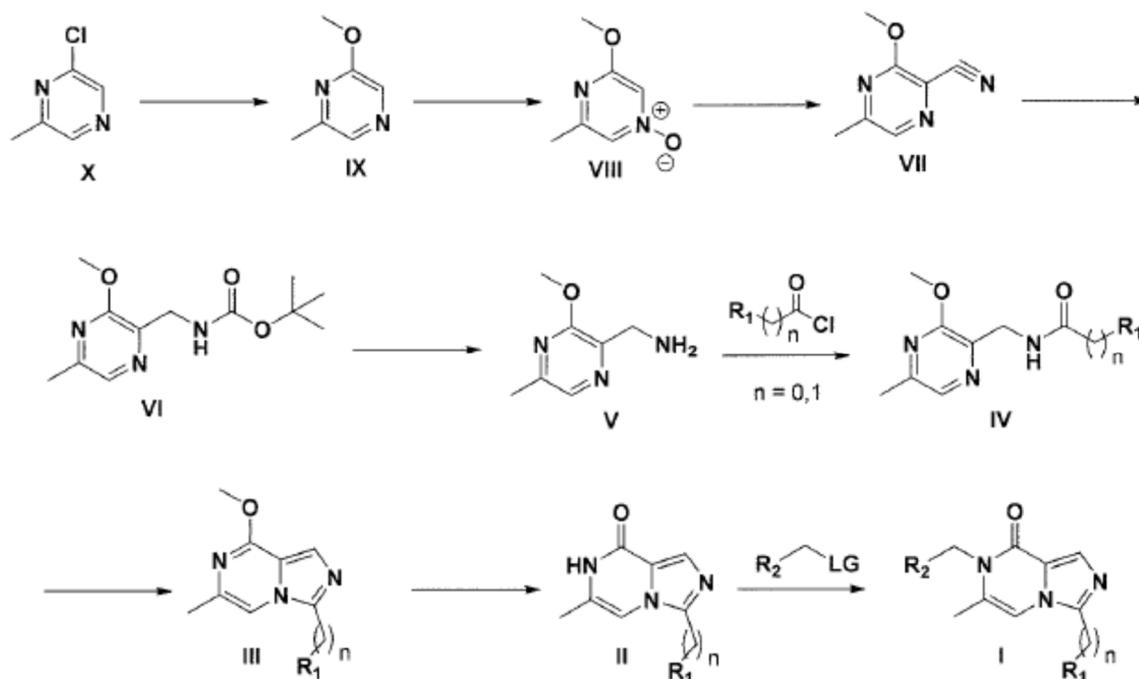
Los compuestos de fórmula **VII** pueden prepararse empleando los compuestos de fórmula **VIII** y un ácido carboxílico usando condiciones de formación de enlace amida estándar ejemplificadas por, pero no limitadas a, HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio), una base, ejemplificada por, pero no limitada a, trietilamina en un disolvente tal como diclorometano. Los compuestos de fórmula **VII** protegidos con Boc pueden desprotegerse en compuestos de fórmula **VI** usando condiciones de desprotección estándar ejemplificadas por, pero no limitadas a, ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano. El tratamiento de los compuestos de fórmula **VI** con nitrito de isoamilo, yoduro de cobre y diyodometano en un disolvente tal como tetrahidrofurano rinde los compuestos de fórmula **V**. Los compuestos de fórmula **V** pueden convertirse en imidazopyridazinas de fórmula **IV** por tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente tal como 1,4-dioxano. Las imidazopyridazinas de fórmula **III** se preparan a partir de **IV** usando condiciones de reacción de acoplamiento cruzado estándar ejemplificadas por, pero no limitadas a, una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Dichas condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican por, pero no se limitan a, el uso de éster de ácido borónico, carbonato de potasio como la base, una mezcla de 1,4-dioxano y agua como el disolvente y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dppf)Cl₂) como el catalizador. Las imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-onas de fórmula **II** se preparan tratando los compuestos de fórmula **III** con un ácido ejemplificado por, pero no limitado a, ácido clorhídrico en una mezcla de disolventes tal como agua y metanol. Las imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-onas de fórmula **I** se preparan alquilando **II** con un reactivo de alquilación ejemplificado por, pero no limitado a, bromuro de alquilo usando una base ejemplificada por, pero no limitada a, carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida.

Método 3:



Brevemente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de 1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo **VI** disponible comercialmente (CAS: 17325-26-7). La reacción del 1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo **VI** con una cetona α -halogenada ejemplificada por, pero no limitada a, una α -clorocetona, bajo la influencia de una base ejemplificada por, pero no limitada a, carbonato de potasio en un disolvente tal como acetona rinde el imidazol **V**. El tratamiento del imidazol **V** con un reactivo de bromación ejemplificado por, pero no limitado a, *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un iniciador de radicales ejemplificado por, pero no limitado a, azobisisobutironitrilo (AIBN) proporciona el imidazol **IV**. Los compuestos de la fórmula **III** se forman por tratamiento del imidazol **IV** con acetato de amonio en un disolvente tal como 1,4-dioxano. Los compuestos de la fórmula **II** pueden prepararse a partir del intermedio **III** usando condiciones de reacción de acoplamiento cruzado estándar ejemplificadas por, pero no limitadas a, a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Dichas condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican por, pero no se limitan a, el uso de un éster de ácido borónico, carbonato de potasio como la base, una mezcla de 1,4-dioxano y agua como el disolvente y Pd(dppf)Cl₂ como el catalizador. En algunos ejemplos, R₁ contiene un enlace carbono-carbono insaturado que puede reducirse por hidrogenación en condiciones conocidas para el experto en la técnica. Las imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-onas de fórmula **I** se preparan por alquilación de **II** con un reactivo alquilante ejemplificado por, pero no limitado a, bromuro de alquilo usando una base ejemplificada por, pero no limitada a, carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida.

Método 4:



Brevemente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de 2-cloro-6-metilpirazina **X** disponible comercialmente (CAS: 38557-71-0). La reacción de 2-cloro-6-metilpirazina **X** con metóxido de sodio en metanol rinde

la pirazina **IX**. El *N*-óxido **VIII** puede prepararse a partir de **IX**, por tratamiento con un oxidante, no limitado a metaborato de sodio y peróxido de hidrógeno, en un disolvente tal como ácido acético. La reacción de **VIII** con una fuente de cianuro, tal como cianuro de trimetilsililo y bromuro de cinc(II), usando una base ejemplificada por, pero no limitada a, trietilamina y un disolvente/mezcla de disolventes tal como acetonitrilo rinde el cianuro **VII**. La reducción de **VII**, no limitada a níquel de Raney e hidrógeno, en presencia de Boc-anhídrido, produce el carbamato **VI**. La amina **V** puede liberarse por el uso de ácido trifluoroacético, pero no limitado a, a partir de **VI**. La reacción de la amina **V** con un derivado de ácido ejemplificado por, pero no limitado a, un cloruro de ácido en condiciones apropiadas para la formación de amida, usando una base ejemplificada por, pero no limitada a, trietilamina y un disolvente/mezcla de disolventes tal como dimetilformamida y diclorometano rinde la amida **IV**. El intermedio **III** puede prepararse a partir de **IV** por tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente tal como dioxano. La 8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazina **III** se convierte en imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona **II** en condiciones de hidrólisis estándar ejemplificadas por, pero no limitadas a, ácido clorhídrico en una mezcla de disolventes tal como agua y 1,4-dioxano.

El compuesto **I** se forma a partir de imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona **II** por tratamiento con un reactivo alquilante ejemplificado por, pero no limitado a, un bromuro de alquilo usando una base ejemplificada por, pero no limitada a, carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida.

Métodos analíticos

Los datos de LC-MS analítica se obtuvieron usando los métodos identificados a continuación.

Método 1: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: XBridge ShieldRP18, 5 µm, 50x2,1mm; Temperatura de la columna: 40 °C; Sistema de disolventes: A = agua/NH₃*H₂O (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 99:1 hasta 0:100 en 3,4 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.

Método 2: Se usó un instrumento de MS Shimadzu 20 equipado con una fuente de iones por fotoionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-20AB. Columna: MERCK, RP-18e 25-2mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9625:0,0375) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,981:0,019); Método: Una elución con gradiente lineal A:B = 95:5 hasta A:B=5:95 en 0,7 minutos, después A:B=5:95 durante 0,4 minutos, después con una elución con gradiente lineal hasta A:B 95:5 durante 0,4 minutos con una velocidad de flujo constante de 1,5 mL/min.

Método 3: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 99:1 hasta 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.

Método 4: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 90:10 hasta 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.

Método 5: Se usó una UPLC-MS Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo /agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 90:10 hasta 0:100 en 1,0 minuto y con una velocidad de flujo de 1,2 mL/minuto.

Método 6: Se usó una UPLC-MS Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 90:10 hasta 0:100 en 1,0 minuto y con una velocidad de flujo de 1,2 mL/minuto.

Método 7: Se usó una UPLC-MS Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 98:02 hasta 0:100 en 1.0 minuto y con una velocidad de flujo de 1,2 mL/min.

Método 8: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 99:1 hasta 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.

Método 9: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Xtimate C18 2,1*30mm,3µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9996:0,0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9998:0,0002); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 100:0 hasta 70:30 en 3,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.

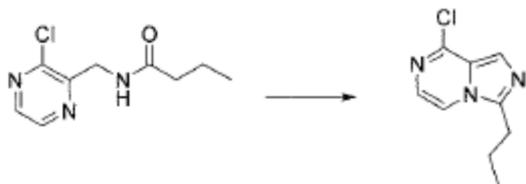
ES 2 816 005 T3

- Método 10: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Xtimate C18 2,1*30mm,3µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9996:0,0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9998:0,0002); Método: Elución con gradiente lineal con A: B = 100:0 hasta 40:60 en 1,5 minutos y con una velocidad de flujo de 1,2 mL/min.
- 5 Método 11: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18,2,1*50mm,5µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Sistema de disolventes: A = agua/amoniaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 95:5 hasta 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.
- Método 12: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1100 con detector ELS. Columna: YMC ODS-AQ 5 µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 99:1 hasta 5:95 en 3,5 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.
- 10 Método 13: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 99:1 hasta 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.
- 15 Método 14: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Xtimate C18 2,1*30mm,3µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9996:0,0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9998:0,0002); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 100:0 hasta 40:60 en 6,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.
- 20 Método 15: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: MERCK, RP-18e 25-2mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9996:0,0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9998:0,0002); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 95:5 hasta 5:95 en 0,7 minutos y con una velocidad de flujo de 1,5 mL/min.
- Método 16: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Xtimate C18 2,1*30mm,3µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9996:0,0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9998:0,0002); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 100:0 hasta 40:60 en 0,9 minutos y con una velocidad de flujo de 1,2 mL/min.
- 25 Método 17: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 90:10 hasta 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.
- 30 Método 18: Se usó un sistema de LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18,2,1*50mm,5µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Sistema de disolventes: A = agua/amoniaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 85:15 hasta 0:100 en 3,4 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.
- 35 Método 19: Se usó una UPLC-MS Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 98:2 hasta 0,1:99,9 en 1,0 minuto y con una velocidad de flujo de 1,2 mL/minuto.
- 40 La purificación por LC-MS preparativa se realizó en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 µm; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: Elución con gradiente lineal con A:B = 80:20 hasta 0:100 en 7 minutos y con una velocidad de flujo de 22,7 mL/minuto.
- 45 La recogida de fracciones se realizó por detección por MS de flujo dividido.
- La SFC preparativa se realizó en u instrumento Thar 80. Las condiciones ejemplificadas pueden ser, pero no están limitadas a: Columna AD 250 X 30mm con un tamaño de partícula de 20 µm; Temperatura de la columna: 38 °C, Fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH(NH₃H₂O al 0,2 %) =45/55.
- Intermedios:
- 50 *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)butiramida:



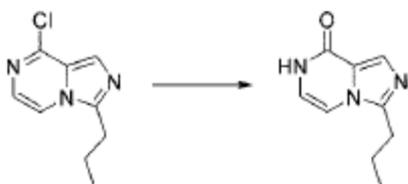
5 A una disolución enfriada en hielo de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (2,0 g, 14 mmoles) en diclorometano (50 mL) y dimetilformamida (10mL) se añadió trietilamina (4,5 g, 45 mmoles), seguido de cloruro de butirilo (2,0 g, 14 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para rendir 2,4 g de *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)butiramida (81 %).

8-Cloro-3-propilimidazo[1,5-*a*]pirazina:



10 A una disolución de *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)butiramida (2,4 g, 11 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió POCl₃ (3,44 g, 22,5 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 hrs y entonces se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente NaHCO₃ ac. saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para proporcionar 2 g de 8-cloro-3-propilimidazo[1,5-*a*]pirazina (63 %).

3-Propilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:



15 Una disolución de 3-propilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,51 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 mL) y H₂O (4mL) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con NaHCO₃(ac), después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 50 mg de 3-propilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (55 %).

1-(2-Oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo:



20 Una mezcla de 1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (20 g, 0,16 moles), 1-cloropropan-2-ona (22 g, 0,24 moles), y carbonato de potasio (44 g, 0,32 moles) en acetona (400 mL) se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con H₂O (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 10 g de 1-(2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (35 %).

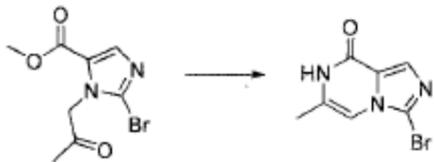
2-Bromo-1-(2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo:



25 Una mezcla de 1-(2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (10 g, 55 mmoles), *N*- bromosuccinimida (12,7 g, 71,4 mmoles) y azobisisobutironitrilo (1,8 g, 11 mmoles) en cloroformo (100 mL) se agitó a 50 °C durante 12 horas. La

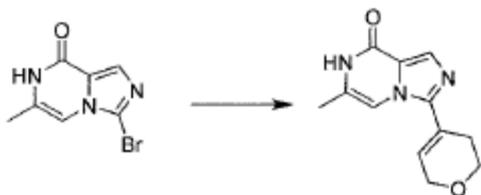
mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 13 g de 2-bromo-1-(2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (91 %).

3-Bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:



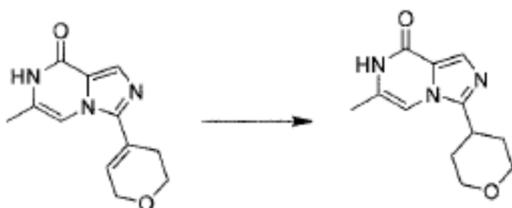
- 5 Una mezcla de 2-bromo-1-(2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (14 g, 50 mmoles) y acetato de amonio (16,5 g, 215 mmoles) en 1,4-dioxano (150 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se agitó entonces a 90 °C durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y se lavó con agua (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 4,8 g de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (39 %).

- 10 3-(3,6-Dihidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:



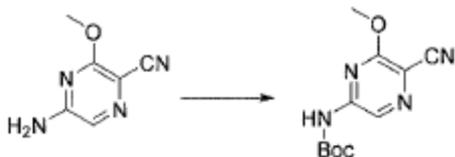
- 15 Una mezcla de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (4,5 g, 20 mmoles), 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,97 g, 23,7 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (2,9 g, 3,95 mmoles), carbonato de potasio (5,5 g, 39 mmoles) y H₂O (10 mL) en 1,4-dioxano (40 mL) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 4,0 g de 3-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (88 %).

6-Metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:



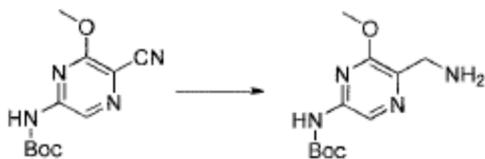
- 20 Una mezcla de 3-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (4,0 g, 17 mmoles) y Pd/C al 10 % (300 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a 15 °C durante 7 hrs bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío para rendir 3,5 g de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (87 %).

(5-Ciano-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:



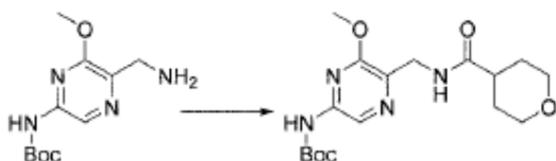
- 25 Una disolución de 5-amino-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo (4,70 g, 31,3 mmoles), dicarbonato de di-*terc*-butilo (8,9 g, 41 mmoles), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (38 mg, 0,31 mmoles) en diclorometano (150 mL) se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para rendir 9,0 g de (5-ciano-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (80 %).

(5-(Aminometil)-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



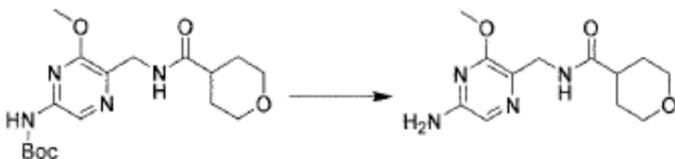
Una mezcla de (5-ciano-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (9,0 g, 36 mmoles), Ni de Raney de malla 40-60 (5 g) y NH₃ sat. en metanol (2 mL) en metanol (100 mL) se agitó a 30 °C durante 12 hrs bajo H₂ (45 psi). La reacción se filtró y se concentró en vacío para rendir 10 g de (5-(aminometil)-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo, suficientemente puro para la siguiente etapa.

(6-Metoxi-5-((tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamido)metil)pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



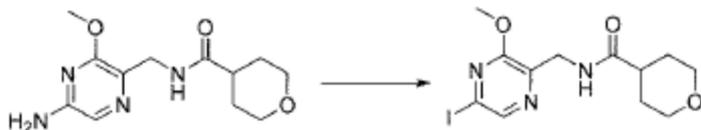
Una disolución de (5-(aminometil)-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (10,0 g, 31,5 mmoles), ácido tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxílico (4,50 g, 34,6 mmoles), trietilamina (6,37 g, 62,9 mmoles) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (13,2 g, 34,6 mmoles) en diclorometano (120 mL) se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para rendir 8 g de (6-metoxi-5-((tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamido)metil)pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (69,4 %).

N-((5-Amino-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida:



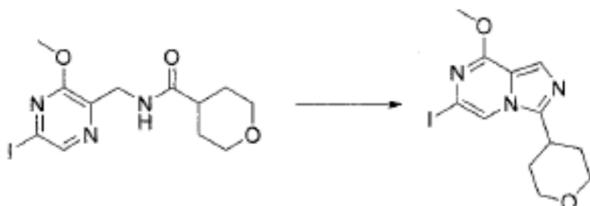
Una disolución de (6-metoxi-5-((tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamido)metil)pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (8 g, 21,8 mmoles) y ácido trifluoroacético (40 mL) en diclorometano (40 mL) se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (100 mL), y se lavó con NaHCO₃ hasta pH=8. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 20 mL), se secó y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para rendir 4 g de *N*-((5-amino-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (65,4 %).

N-((5-Yodo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida:



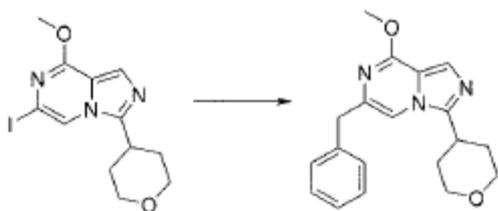
Una disolución de *N*-((5-amino-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (2,40 g, 9,01 mmoles), yoduro de cobre(I) (1,72 g, 9,01 mmoles), nitrito de isoamilo (1,58 g, 13,5 mmoles) y diyodometano (2,41 g, 9,01 mmoles) en tetrahydrofurano (50 mL) se agitó a 75 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para rendir 2,20 g de *N*-((5-yodo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (64,7 %).

6-Yodo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina:



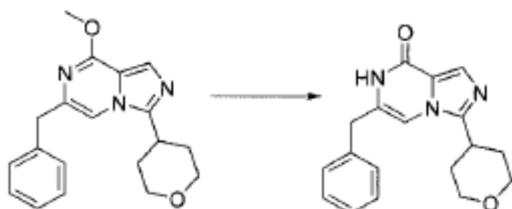
5 A una disolución de *N*-((5-yodo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahidro-2*H*-piran-4- carboxamida (2 g, 5.30 mmoles) en 1,4-dioxano (60 mL) se añadió cloruro de fosforilo (8,13 g, 53,0 mmoles) a 0 °C. La reacción se agitó a 85 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (100 mL) y agua helada (60 mL), seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para rendir 6-yodo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina 500 mg (23,6 %).

6-Bencil-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina:



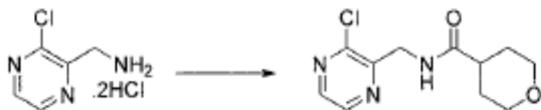
10 Una mezcla de 6-yodo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (500 mg, 1,39 mmoles), 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (911 mg, 4,18 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (51 mg, 0,07 mmoles), K₂CO₃ (577 mg, 4,18 mmoles) y H₂O (3 mL) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 80 °C durante 12 hrs bajo una atmósfera de N₂. Después, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para rendir 260 mg de 6-bencil-8-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (52 %).

6-Bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:



20 Una disolución de 6-bencil-8-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (320 mg, 0,990 mmoles) y HCl ac. 2 M (8 mL) en metanol (20 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La disolución se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para rendir 230 mg de 6-bencil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (68 %).

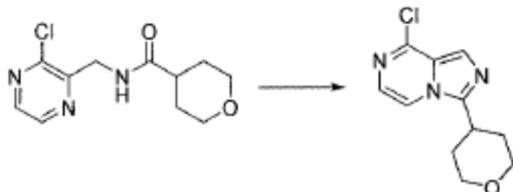
N-((3-cloropirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida:



25 A una disolución de dihidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (3,8 g, 18 mmoles) en DMF anhidro (20 mL) se añadió trietilamina (5,7g, 56 mmoles). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonilo (2,9 g, 19 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

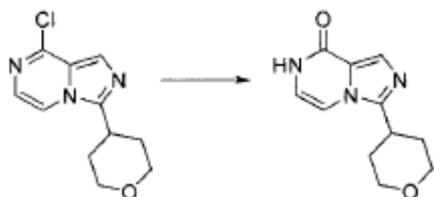
salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo para rendir 2,4 g de *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (54 %).

8-Cloro-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina:



- 5 A una disolución de *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (2,5 g, 9,8 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (3,4 g, 22 mmoles). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió y se vertió en agua (100 mL), el pH se ajustó a 8-9 por la adición de K_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla cruda se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para rendir 2,1 g de 8-cloro-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (90 %).

3-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:



- 15 A una disolución de 8-cloro-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (2,1 g, 8,8 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió HCl ac. 2 M (10 mL). La disolución se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el pH se ajustó a 8-9 por la adición de K_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla cruda se concentró en vacío y el residuo se disolvió en metanol (150 mL) y se filtró. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de diclorometano y metanol (10:1) para proporcionar 1,6 g de 3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (81 %).

- 20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,55 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 220,1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 1,37 minutos

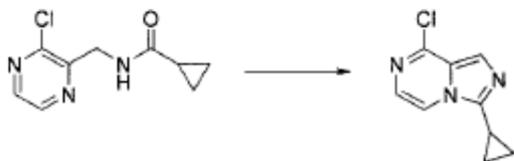
N-((3-Cloropirazin-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida:



- 25 A una disolución de dihidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (4,0 g, 19 mmoles) en DMF anhidro (20 mL) se añadió Et_3N (1,9 g, 18,5 mmoles). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,3 g, 22 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2/1 para rendir 3,3 g de *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (85 %).

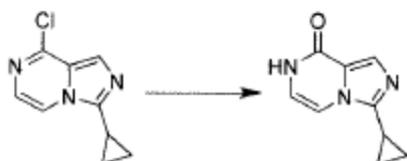
30

8-Cloro-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazina:



- 5 A una disolución de *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (3,3 g, 15,6 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (30 mL) se añadió cloruro de fosforilo (5,3 g, 35 mmoles). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió en un baño de hielo y se vertió en agua (50 mL). El pH se ajustó a 8-9 por la adición de K₂CO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 para rendir 2,4 g de 8-cloro-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazina (80 %).

3-Ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7*H*)-ona:



- 10 A una disolución de 8-cloro-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazina (2,5 g, 13 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió HCl ac. 2 M (10 mL). La disolución se agitó a 80 °C durante 2hrs. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó a 8-9 por la adición de K₂CO₃ acuoso saturado. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se disolvió en metanol (150 mL) y se filtró. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash usando diclorometano/metanol (10/1) para rendir 1,9 g de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7*H*)-ona (83 %).

- 15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,49 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 0,99-0,89 (m, 4H).

LC-MS: (*m/z*) 176,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 1) = 1,04 minutos

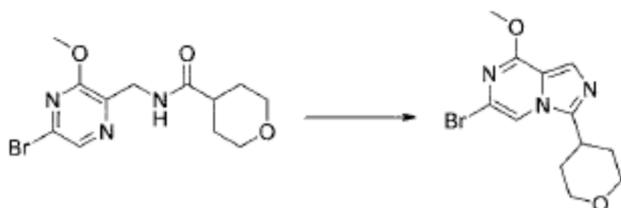
N-((5-Bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida:



- 20 Una disolución de NaNO₂ (972 mg, 14,09 mmoles) en H₂O (100 mL) se añadió a una disolución agitada de *N*-((5-amino-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (2,5 g, 9,4 mmoles) en HBr ac. al 40 % (33 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 1,5 hrs, se añadió CuBr (2,02 g, 14,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. El valor del pH se ajustó a pH 8 por la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para rendir 800 mg de *N*-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (25 %).

- 25 LC-MS: (*m/z*) 331,8 (MH⁺) t_R (minutos, método 2) = 0,723 minutos

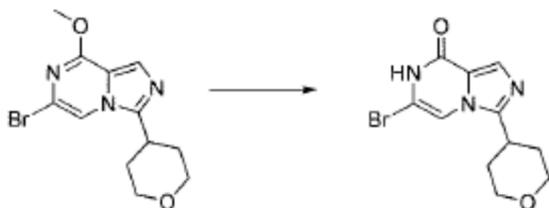
6-Bromo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina:



- 5 A una disolución de *N*-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4- carboxamida (800 mg, 2,42 mmoles) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió cloruro de fosforilo (3,8 g, 25 mmoles) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (100 mL) y agua helada (60 mL). El valor del pH se ajustó a pH 8 por la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol para rendir 500 mg de 6-bromo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (66 %).

LC-MS: (*m/z*) 313,7 (MH⁺) t_R (minutos, método 2) = 0,740 minutos

6-Bromo-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:



- 10 A una disolución de 6-bromo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (200 mg, 0,641 mmoles) en diclorometano (30 mL) se añadió tribromuro de boro (1,61 g, 6,41 mmoles) a 0 °C. La reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 3 horas. La disolución se paró con agua (2 mL) a 0 °C. La reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol para rendir 130 mg de 6-bromo-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (68 %).

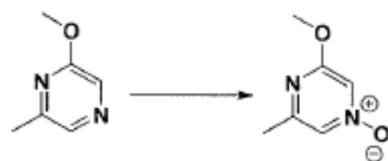
- 15 LC-MS: (*m/z*) 299,7 (MH⁺) t_R (minutos, método 2) = 0,730 minutos

2-metoxi-6-metilpirazina



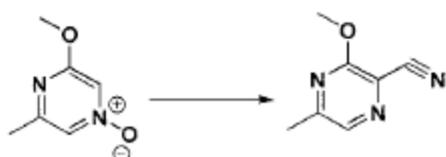
- 20 A una suspensión de 2-cloro-6-metilpirazina (24 g, 186,7 mmoles) en MeOH anhidro (240 mL) se añadió NaOMe (12,1 g, 224 mmoles). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró en vacío para proporcionar 2-metoxi-6-metilpirazina (22 g, 95 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40 (s, 3H). LC-MS: t_R = 1,47 min (método 14), *m/z* = 124,8 [M + H]⁺.

1-óxido de 3-metoxi-5-metilpirazina



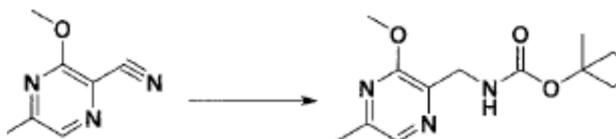
- 25 A una disolución de 2-metoxi-6-metilpirazina (21,3 g, 171,6 mmoles) en AcOH (150 mL) se añadió NaBO₂·H₂O₂·3H₂O (31,7 g, 205,9 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró en vacío y se diluyó con NaOH ac. 2 M (300 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 4). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 1-óxido de 3-metoxi-5-metilpirazina (14,4 g, 60 % de rendimiento).

3-metoxi-5-metilpirazina-2-carbonitrilo



- 5 A una mezcla de 1-óxido de 3-metoxi-5-metilpirazina (10 g, 71,4 mmoles) en MeCN (200 mL) se añadió TMSCN (24,8 g, 249,8 mmoles) y trietilamina (36,1 g, 356,8 mmoles), ZnBr₂ (32,1 g, 142,7 mmoles). La mezcla se agitó a 85-90 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se diluyó con DCM (500 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (300 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para proporcionar 3-metoxi-5-metilpirazina-2-carbonitrilo (4,1 g, 38 % de rendimiento).

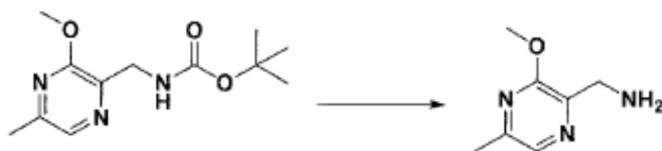
((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



- 10 A una disolución de 3-metoxi-5-metilpirazina-2-carbonitrilo (6,22 g, 41,7 mmoles) en MeOH (100 mL) se añadió (Boc)₂O (13,65 g, 62,6 mmoles) y Ni de Raney (2,0 g). La mezcla se agitó a 20-25 °C bajo H₂ (45 psi) durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para proporcionar ((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (7,7 g, 72 % de rendimiento).

LC-MS: t_R = 0,70 min (método 15), m/z = 254,0 [M + H]⁺.

(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina



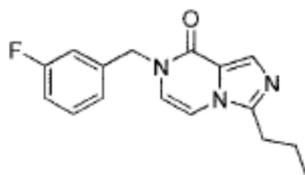
- 15 A una disolución de ((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (7,7 g, 30,3 mmoles) en THF (50 mL) se añadió TFA (20 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se diluyó con NaOH ac. 2 M (200 mL), se extrajo con DCM (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (2,5 g, 54 % de rendimiento).

- 20 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,69 (s, 2H).

LC-MS: t_R = 0,73 min (método 16), m/z = 154,2 [M + H]⁺.

Compuestos de Fórmula (I):

Ejemplo 1



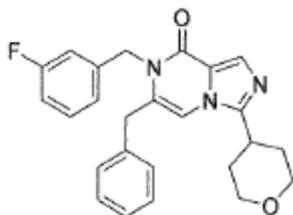
7-(3-Fluorobencil)-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

- 25 A una disolución de 3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (1,2 g, 6,8 mmoles) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (1,4 g, 10 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,54 g, 8,13 mmoles). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 2 hrs y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. A la reacción se añadió agua (75 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para rendir 1,5 g (78 %) de 7-(3-fluorobencil)-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona.

- 30 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 3H), 7,00 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

LC-MS: (m/z) 286,1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,19 minutos

Ejemplo 2

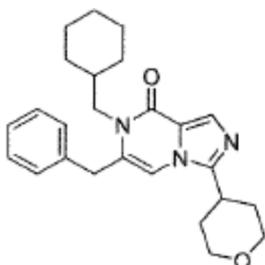


6-Bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

- 5 Una mezcla de 6-bencil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0,647 mmoles), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (159 mg, 840 μ moles) y carbonato de potasio (179 mg, 1,29 mmoles) en DMF (6 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo 1:2, para rendir 80 mg de 6-bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (28 %).
- 10 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 4 H), 7,17 (d, $J=7,53$ Hz, 2 H), 6,94-6,92 (m, 2 H), 6,83 (d, $J=9,54$ Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,12 (d, $J=12,05$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,58 - 3,52 (m, 2 H), 3,03 - 3,09 (m, 1 H), 2,19 - 2,09 (m, 2 H), 1,89 (d, $J=13,55$ Hz, 2 H).

LC-MS: (m/z) 418,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,69 minutos

Ejemplo 3



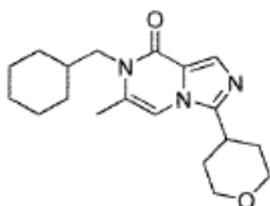
- 15 6-Bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

20 Una mezcla de 6-bencil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 0,19 mmoles), (bromometil)ciclohexano (52 mg, 0,29 mmoles) y carbonato de potasio (54 mg, 0,39 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a 75 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo 1:2, para rendir 15 mg de 6-bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (8,1 %).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3 H), 7,19 (d, $J=7,34$ Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,11 (d, $J=11,25$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,66 (d, $J=6,36$ Hz, 2 H), 3,54 (t, $J=10,76$ Hz, 2 H), 3,05-2,99 (m, 1 H), 2,18 - 2,04 (m, 2 H), 1,86 (d, $J=13,94$ Hz, 2 H), 1,63 - 1,77 (m, 7 H), 1,18-1,15 (m, 2 H), 1,04-1,01 (m, 2 H).

- 25 LC-MS: (m/z) 406,2 (MH^+) t_R (minutos, método 4) = 2,38 minutos

Ejemplo 4



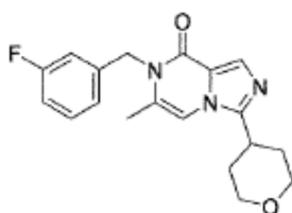
7-(Ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 0,21 mmoles), (bromometil)ciclohexano (57 mg, 0,32 mmoles) y carbonato de potasio (59 mg, 0,43 mmoles) en DMF (2 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 20 mg de 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (28 %).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,85 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,13 (d, *J*=11,04 Hz, 2 H), 3,78 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 3,66-3,53 (m, 2 H), 3,11-3,05 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,20-2,05 (m, 2 H), 1,88 (d, *J*=12,05 Hz, 2 H), 1,80-1,64 (m, 6 H), 1,25-1,13 (m, 3 H), 1,12-0,99 (m, 2 H).

LC-MS: (*m/z*) 330,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,49 minutos

Ejemplo 5



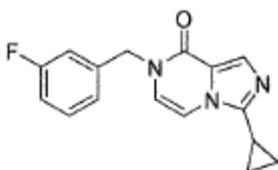
7-(3-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

15 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 0,21 mmoles), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (60 mg, 0,32 mmoles) y K₂CO₃ (59 mg, 0,43 mmoles) en DMF (2 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (3 x 5 mL). La capa orgánica se secó y se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 20 mg de 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (27 %).

20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,94 (s, 1 H), 7,34-7,29 (m, 1 H), 7,03-6,94 (m, 2 H), 6,90 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,14 (d, *J*=10,14 Hz, 2 H), 3,59 (td, *J*=11,69, 1,76 Hz, 2 H), 3,15-3,05 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,17-2,08 (m, 2 H), 1,90 (d, *J*=13,45 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 342,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,34 minutos

Ejemplo 6



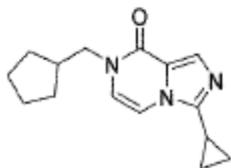
25 3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una disolución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,71 mmoles) en DMF anhidro (5 mL) se añadió K₂CO₃ (355 mg, 2,57 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (388 mg, 2,05 mmoles). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para rendir 280 mg de 3-ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (58 %).

30 ¹H RMN (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 7,59-7,56 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 3H), 6,98 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 4H).

LC-MS: (*m/z*) 284,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,23 minutos

Ejemplo 7



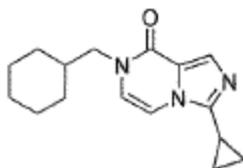
7-(Ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 A una disolución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,71 mmoles) en DMF anhidro (5 mL) se añadió K_2CO_3 (355 mg, 2,57 mmoles) y (bromometil)ciclopentano (335 mg, 2,05 mmoles). La reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para rendir 210 mg de 7-(ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (47 %).

1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 6H), 1,22-1,19 (m, 2H), 1,00- 0,89 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 258,2 (MH $^+$) t_R (minutos, método 3) = 2,24 minutos

10 Ejemplo 8



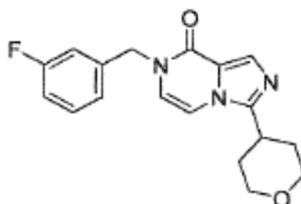
7-(Ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

15 A una disolución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,71 mmoles) en DMF anhidro (5 mL) se añadió K_2CO_3 (355 mg, 2,57 mmoles) y (bromometil)ciclohexano (363 mg, 2,05 mmoles). La reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para rendir 195 mg de 7-(ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (42 %).

1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,53-7,49 (m, 2H), 6,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 7,6Hz, 2H), 2,27-2,25 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 6H), 1,10-0,89 (m, 9H).

LC-MS: (m/z) 272,2 (MH $^+$) t_R (minutos, método 3) = 2,40 minutos

Ejemplo 9



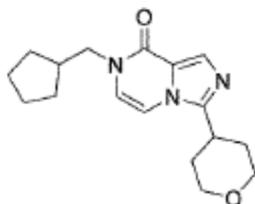
20 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una disolución de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0,91 mmoles) en DMF anhidro (5 mL) se añadió K_2CO_3 (189 mg, 1,37 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (207 mg, 1,10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para rendir 190 mg de 7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (64 %).

25 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 Mhz): δ 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,30-3,29 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 328,1 (MH $^+$) t_R (minutos, método 1) = 1,92 minutos

Ejemplo 10



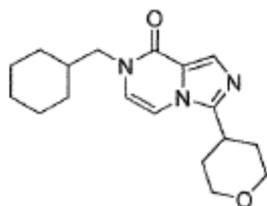
7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 A una disolución de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1,82 mmoles) en DMF anhidro (5 mL) se añadió K₂CO₃ (503 mg, 3,64 mmoles) y (bromometil)ciclopentano (445 mg, 2,73 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para rendir 290 mg de 7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (53 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 Mhz): δ 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,69 (d, *J* = 7,6Hz, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 1H), 2,27- 2,24 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 4H), 1,58-1,44 (m, 6H), 1,21-1,20 (m, 2H).

10 LC-MS: (*m/z*) 302,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,29 minutos

Ejemplo 11



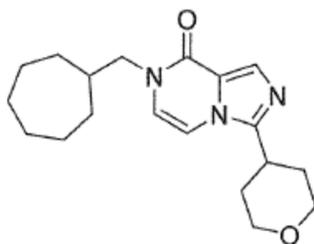
7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

15 A una disolución de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,37 mmoles) en DMF anhidro (5 mL) se añadió K₂CO₃ (379 mg, 2,74 mmoles) y (bromometil)ciclohexano (364 mg, 2,06 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para rendir 240 mg de 7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (55 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 Mhz): δ 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,30-3,29 (m, 1H), 1,78- 1,52 (m, 10H), 1,10-1,06 (m, 3H), 0,93-0,91 (m, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 316,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,44 minutos.

20 Ejemplo 12



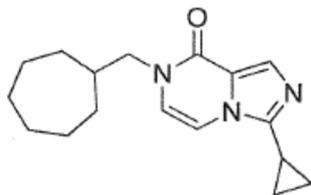
7-(Cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

25 A una disolución de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,37 mmoles) en DMF anhidro (4 mL) se añadió K₂CO₃ (568 mg, 4,11 mmoles) y metanosulfonato de cicloheptilmetilo (565 mg, 2,74 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para rendir 140 mg de 7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30 %).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 6,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,59 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 1H), 1,90- 1,73 (m, 5H), 1,57-1,43 (m, 10H), 1,13-1,11 (m, 2H).

LC-MS: (m/z) 330,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,58 minutos

5 Ejemplo 13



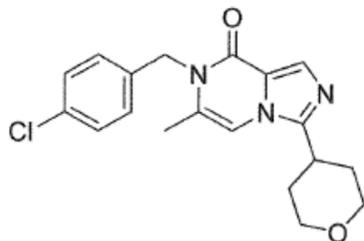
7-(Cicloheptilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

A una disolución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (300 mg, 1.71 mmoles) en DMF anhidro (4 mL) se añadió K_2CO_3 (709 mg, 5,1 mmoles) y metanosulfonato de cicloheptilmetilo (706 mg, 3,42 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para
10 rendir 115 mg de 7-(cicloheptilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (24 %).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,55-7,52 (m, 2H), 6,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,91 (brs, 1H), 1,91-1,02 (m, 12H), 1,01-0,91 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 286,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,54 minutos.

Ejemplo 14



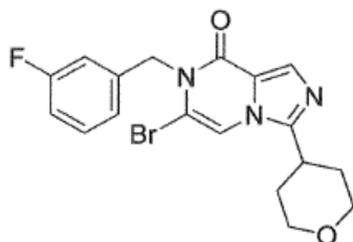
15 7-(4-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), 1-(bromometil)-4-clorobenceno (132 mg, 0,643 mmoles) y Cs_2CO_3 (280 mg, 0,857 mmoles) en DMF (2,0 mL) se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por
20 LC-MS preparativa para rendir 53 mg de 7-(4-clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (34 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 1,89 (d, J = 13,2 Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358,1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,46 minutos

25 Ejemplo 15



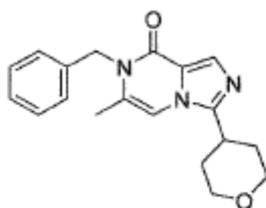
6-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Una mezcla de 6-bromo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,335 mmoles), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (95 mg, 0,50 mmoles) y K₂CO₃ (93 mg, 0,67 mmoles) en DMF (2,0 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 30 mg de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (22 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 408,0 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,65 minutos

10 Ejemplo 16



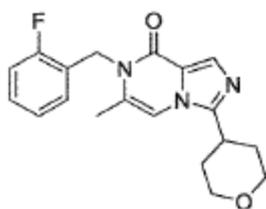
7-Bencil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), (bromometil)benceno (110 mg, 0,643 mmoles) y K₂CO₃ (119 mg, 0,857 mmoles) en DMF (1,0 mL) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 39 mg de 7-bencil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (28 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 324,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,25 minutos

20 Ejemplo 17



7-(2-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

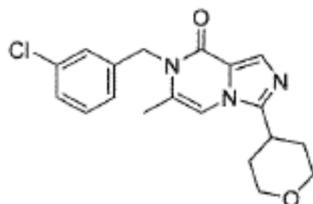
Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (122 mg, 0,643 mmoles) y Cs₂CO₃ (279 mg, 0,857 mmoles) en DMF (2,0 mL) se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 49 mg de 7-(2-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (33 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16 - 2,10 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 342,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,30 minutos

30

Ejemplo 18

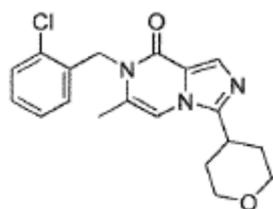
7-(3-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

5 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), 1-(bromometil)-3-clorobenceno (132 mg, 0,643 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,857 mmoles) en DMF (1,0 mL) se agitó a 65 °C durante 12 horas. A la mezcla se añadió Cs_2CO_3 (280 mg, 0,857 mmoles) y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 49 mg de 7-(3-clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (32 %).

10 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358,1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,44 minutos

Ejemplo 19

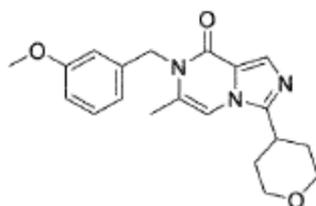
7-(2-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

15 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), 1-(bromometil)-2-clorobenceno (132 mg, 0,643 mmoles) y Cs_2CO_3 (279 mg, 0,857 mmoles) en DMF (2,0 mL) se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 55 mg de 7-(2-clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (36 %).

20 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,91 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358,1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,46 minutos

Ejemplo 20

7-(3-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

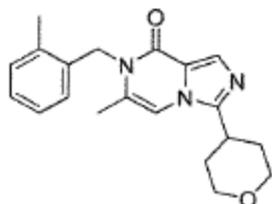
25 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (129 mg, 0,643 mmoles) y Cs_2CO_3 (280 mg, 0,857 mmoles) en DMF (1,0 mL) se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por

LC-MS preparativa para rendir 68 mg de 7-(3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 %).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,08 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 354,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,28 minutos

Ejemplo 21



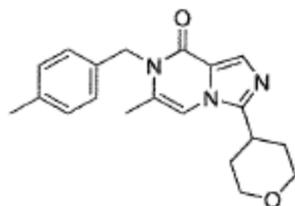
6-Metil-7-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

10 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), 1-(bromometil)-2-metilbenceno (119 mg, 0,643 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,857 mmoles) en DMF (2,0 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. A la mezcla se añadió adicionalmente Cs_2CO_3 (280 mg, 0,86 mmoles) y la reacción se agitó a 70 °C durante otras 13 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 23 mg de 6-metil-7-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (16 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,15 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 338,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,37 minutos

Ejemplo 22



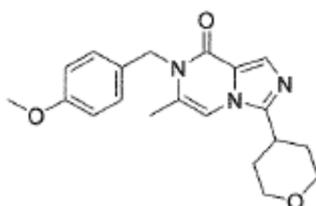
20 6-Metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), 1-(bromometil)-4-metilbenceno (119 mg, 0,643 mmoles) y Cs_2CO_3 (280 mg, 0,857 mmoles) en DMF (2,0 mL) se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 68 mg de 6-metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (47 %).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 338,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,41 minutos.

Ejemplo 23



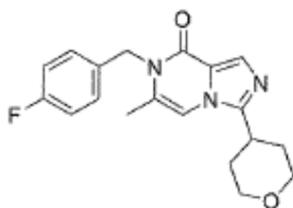
7-(4-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,43 mmoles), 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (129 mg, 0,643 mmoles) y Cs₂CO₃ (280 mg, 0,857 mmoles) en DMF (2,0 mL) se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 60 mg de 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (39 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 354,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,26 minutos.

10 Ejemplo 24



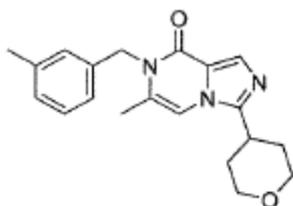
7-(4-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

15 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (122 mg, 0,643 mmoles) y Cs₂CO₃ (279 mg, 0,857 mmoles) en DMF (2,0 mL) se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 30 mg de 7-(4-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (21 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,04 - 7,00 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,62 - 3,60 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 342,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,30 minutos

20 Ejemplo 25



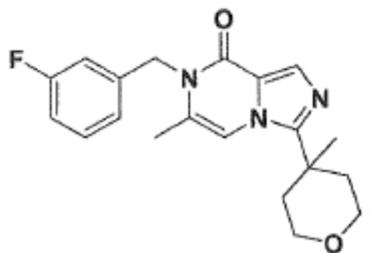
6-Metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

25 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,429 mmoles), 1-(bromometil)-3-metilbenceno (119 mg, 0,643 mmoles) y Cs₂CO₃ (280 mg, 0,857 mmoles) en DMF (1 mL) se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 62 mg de 6-metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (43 %).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).

30 LC-MS: (*m/z*) 338,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,40 minutos.

Ejemplo 26:



7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 0,98 mmoles) y ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (212 mg, 1,5 mmoles) en DCM (6 mL) se añadió HATU (670 mg, 1,8 mmoles) y Et₃N (198 mg, 1,96 mmoles). La mezcla se agitó a 20-25 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (250 mg, 91 % de rendimiento).

10 Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (300 mg, 1,07 mmoles) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (660 mg, 4,3 mmoles). La disolución se agitó a 80 -90 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró en vacío, se diluyó con DCM (50 mL) y se añadió lentamente en agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró en vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (250 mg, 89 % de rendimiento).

15 Etapa 3: A una disolución de 8-metoxi-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (200 mg, 0,77 mmoles) en dioxano (10 mL) se añadió HCl(ac) 2M (10 mL). La disolución se agitó a 80 -90 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL), se extrajo con DCM (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (160 mg, 68 % de rendimiento).

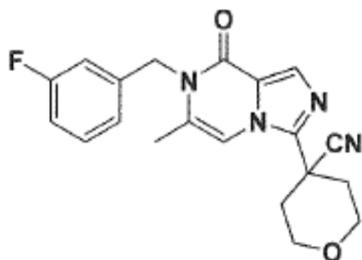
LC-MS: t_R = 0,89 min (método 10), m/z = 248,3 [M + H]⁺.

20 Etapa 4: A una disolución de 6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0,81 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (183 mg, 0,97 mmoles) en DMF anhidro (5 mL) se añadió K₂CO₃ (168 mg, 1,21 mmoles). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 16h. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:2) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 2,46 min (método 3), m/z = 356,2 [M + H]⁺.

30 Ejemplo 27:



4-(7-(3-fluorobencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo:

35 Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 0,65 mmoles) y ácido 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (152 mg, 0,98 mmoles) en DCM (6 mL) se añadió HATU (447 mg, 1,18 mmoles) y Et₃N (132 mg, 1,31 mmoles). La mezcla se agitó a 20-25 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El

residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar 4-ciano-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (100 mg, 53 % de rendimiento).

LC-MS: $t_R = 0,61$ min (método 2), $m/z = 290,9$ [M + H]⁺

5 Etapa 2: A una disolución de 4-ciano-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (100 mg, 0,34 mmoles) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (330 mg, 2,15 mmoles). La disolución se agitó a 80-90 °C durante 2h. La mezcla se enfrió y se añadió lentamente en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 4-(8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (80 mg, 85 % de rendimiento).

10 Etapa 3: A una disolución de 4-(8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (80 mg, 0,29 mmoles) en dioxano (4 mL) se añadió HCl(ac) 2M (2 mL). La disolución se agitó a 80-90 °C durante 2h. La mezcla se concentró en vacío y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró en vacío para proporcionar 4-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (70 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

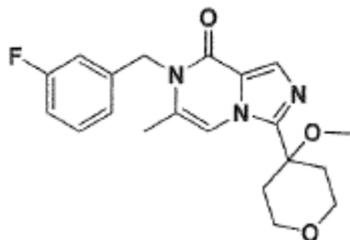
15 LC-MS: $t_R = 0,98$ min (método 10), $m/z = 259,2$ [M + H]⁺.

20 Etapa 4: A una disolución de 4-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (70 mg, 0,27 mmoles) en DMF anhidro (5 mL) se añadió 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno (77 mg, 0,41 mmoles) y K₂CO₃ (75 mg, 0,54 mmoles). La mezcla se agitó a 70-80 °C durante 2h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 4-(7-(3-fluorobencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (65 mg, 65 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,69$ min (método 3), $m/z = 367,1$ [M + H]⁺.

Ejemplo 28:



25 7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

30 Etapa 1: A una disolución de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (500 mg, 2,2 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (497 mg, 2,6 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió K₂CO₃ (605 mg, 4,4 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL x 2); se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó en vacío para proporcionar 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (420 mg, 57 % de rendimiento).

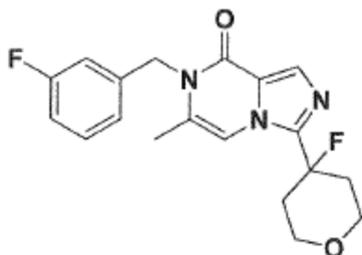
35 Etapa 2: A una disolución de 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (200 mg, 0,6 mmoles) en THF (10 mL) se añadió *n*-BuLi (0,31 mL, 0,77 mmoles) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió tetrahydro-4*H*-piran-4-ona (77 mg, 0,77 mmoles) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se paró con NH₄Cl acuoso saturado (0,5 mL) y se evaporó en vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con EtOAc (3 mL) y se filtró. La torta del filtro se secó en vacío para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 47 % de rendimiento).

40 Etapa 3: A una disolución de 7-(3-fluorobencil)-3-(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (80 mg, 0,22 mmoles) en THF (5 mL) se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 13,4 mg, 0,36 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió Mel (64 mg, 0,45 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 11,5 horas. La mezcla se paró con NH₄Cl acuoso saturado (0,5 mL) y se evaporó en vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se lavó con agua (4 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (25 mg, 30 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 14,0$ Hz, 1H), 7,03-6,92 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 3,91-3,80 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,73$ min (método 3), $m/z = 372,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 29:



5 7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución de 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,3 mmoles) en THF seco (5 mL) se añadió $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 0,15 mL) (2,5 M en $n\text{-hexano}$) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Después, se añadió tetrahydro-4H-piran-4-ona (45 mg, 0,45 mmoles) a la mezcla. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla se paró con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (MeOH al 1 %~10 % en DCM) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 38 % de rendimiento).

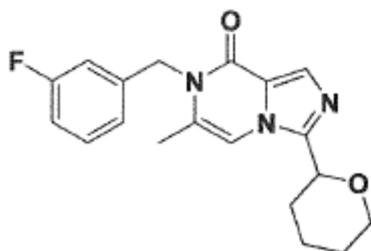
LC-MS: $t_R = 0,671$ min (método 2), $m/z = 358,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Etapa 2: A una disolución de 7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 111,9 μmoles) en DCM seco (4 mL) se añadió DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) (28 mg, 170 μmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (12,83 mg, 32 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,00-3,89 (m, 4H), 2,57-2,42 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 5H).

LC-MS: $t_R = 2,753$ min (método 3), $m/z = 360,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 Ejemplo 30:



7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y 2:

30 Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,31 mmoles) en DCM (8 mL) se añadió ácido tetrahydro-2H-piran-2-carboxílico (255 mg, 1,96 mmoles) y HATU (894 mg, 2,35 mmoles), Et_3N (264 mg, 2,61 mmoles). La disolución se agitó a $20\text{-}25$ °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con DCM (40 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar N -((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-2-carboxamida (250 mg, 72 % de rendimiento). LC-MS: $t_R = 0,70$ min (método 2), $m/z = 266,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-carboxamida (250 mg, 0,94 mmoles) en dioxano (8 mL) se añadió POCl₃ (480 mg, 3,13 mmoles). La disolución se agitó a 90 °C durante 2h. La mezcla se enfrió y se concentró en vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (ac) (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (200 mg, 86 % de rendimiento).

Etapa 3: A una disolución de 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (270 mg, 1,09 mmoles) en dioxano (8 mL) se añadió HCl(ac) 2M (4 mL). La disolución se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró en vacío y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró en vacío para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (200 mg, 79 % de rendimiento).

Etapa 4: A una disolución de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (200 mg, 0,86 mmoles) en DMF anhidro (10 mL) se añadió K₂CO₃ (237 mg, 1,71 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (243 mg, 1,29 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24h. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (130 mg, 44 % de rendimiento).

Etapa 5: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (130 mg, 380,8 μmoles) por SFC.

Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 1** (35 mg, 27 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19(s, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,76 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 3H).

LC-MS: t_R = 2,33 min (método 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺. SFC: t_R = 5,478 min, % ee = 99,90 %.

[α]_D²⁰ +16,00 (c = 0,10, CHCl₃).

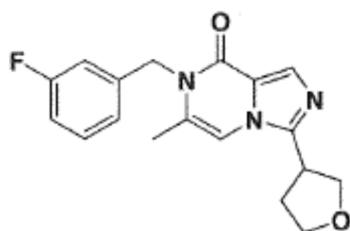
Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 2** (33 mg, rendimiento: 35 %).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19(s, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 3H).

LC-MS: t_R = 2,33 min (método 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺. SFC: t_R = 5,789 min, % ee = 98,92 %.

[α]_D²⁰ -23,33 (c = 0,10, CHCl₃).

Ejemplo 31:



7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1 y 2:

Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,3 mmoles) en DCM seco (10 mL) se añadió ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (228 mg, 2,0 mmoles), Et₃N (265 mg, 2,6 mmoles) y HATU (747 mg, 2,0 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10 %~100 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (200 mg, 61 % de rendimiento).

Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (300 mg, 1,19 mmoles) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (366 mg, 2,39 mmoles). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 15 °C y se ajustó a pH=8 por NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo

con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 ml), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (300 mg).

5 Etapa 3: A una disolución de 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (300 mg, 1,29 mmoles) en dioxano (5 mL) se añadió HCl 2 N (2 mL). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 15 °C y se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (210 mg, 74 % de rendimiento).

10 Etapa 4: A una disolución de 6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (200 mg, 912,24 μmoles) en DMF seco (5 mL) se añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (259 mg, 1,37 mmoles) y K₂CO₃ (252 mg, 1,82 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10 %~100 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (40 mg, 13 % de rendimiento).

15 Etapa 5: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (40 mg, 122,2 μmoles) por SFC para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 1** (16,43 mg, 41 % de rendimiento).

20 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,19-4,17 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 1H), 2,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H).

LC-MS: *t_R* = 1,964 min (método 3), *m/z* = 328,0 [M + H]⁺. SFC: *t_R* = 4,503 min, % ee = 99,8 %;

[α]_D²⁰ +14,7 (c = 0,10, DCM).

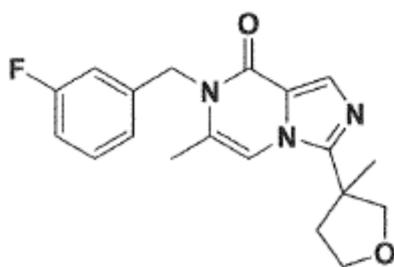
7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 2** (15,58 mg, 38 % de rendimiento).

25 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,19 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,97-3,95 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 2,38 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H).

LC-MS: *t_R* = 1,957 min (método 3), *m/z* = 328,0 [M + H]⁺. SFC: *t_R* = 4,779 min, % ee = 96 %;

[α]_D²⁰ -14,0 (c = 0,10, DCM).

30 Ejemplo 32:



7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1 y 2:

35 Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,3 mmoles) en DCM (6 mL) se añadió ácido 3-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico (255 mg, 1,9 mmoles) y HATU (894 mg, 2,4 mmoles), Et₃N (264 mg, 2,6 mmoles). La disolución se agitó a 20-25 °C durante 1 hora. Se añadió agua (40 ml), la mezcla se extrajo con DCM (40 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (300 mg, 67 % de rendimiento, 78 % de pureza).

40 Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (400 mg, 1,5 mmoles) en dioxano (6 mL) se añadió POCl₃ (880 mg, 5,7 mmoles). La disolución se agitó a 80-90 °C durante 2h. La mezcla se enfrió y se concentró en vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (350 mg, 94 % de rendimiento).

Etapa 3: A una disolución de 8-metoxi-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (300 mg, 1,2 mmoles) en dioxano (8 mL) se añadió HCl(ac) 2M (4 mL). La disolución se agitó a 80-90 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró en vacío y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró en vacío para proporcionar 6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (260 mg, 92 % de rendimiento).

Etapa 4: A una disolución de 6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (260 mg, 1,1 mmoles) en DMF anhidro (10 mL) se añadió K₂CO₃ (308 mg, 2,2 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (316 mg, 1,7 mmoles). La mezcla se agitó a 70-80 °C durante 2h. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (160 mg, 42 % de rendimiento).

Etapa 5: Se separó 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (160 mg, 0,47 mmoles) por SFC para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 1** (37 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,94-6,82 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,60 (s, 3H). LC-MS: t_R = 2,47 min (método 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺. **SFC**: t_R = 4,91 min, % ee > 99 %. [α]_D²⁰ = +5,0 (c = 0,10, MeOH).

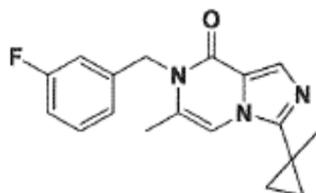
7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 2** (44 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,94-6,82 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 2,47 min (método 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 5,33 min, % ee > 99 %. [α]_D²⁰ = -3,0 (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 33:



7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Etapa 1: A una disolución de ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (500 mg, 4,99 mmoles) en DCM (2 mL) se añadió (COCl)₂ (3,17 g, 24,95 mmoles). La disolución se agitó a 40 °C durante 2h. La mezcla de reacción se concentró en vacío para proporcionar cloruro de 1-metilciclopropano-1-carbonilo (500 mg, 85 % de rendimiento).

Etapa 2: Una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 0,65 mmoles) en DCM anhidro (3 mL) se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 1-metilciclopropano-1-carbonilo (100 mg, 0,85 mmoles) en DCM anhidro (2 mL) y se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró en vacío para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (120 mg, 78 % de rendimiento).

LC-MS: t_R = 0,66 min (método 2), *m/z* = 236,1 [M + H]⁺.

Etapa 3: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (120 mg, 0,51 mmoles) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (590 mg, 3,85 mmoles). La disolución se agitó a 80-90 °C durante 2h. La mezcla se enfrió y se añadió lentamente en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazina (80 mg, 72 % de rendimiento).

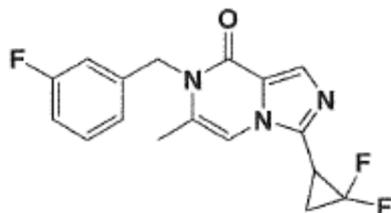
Etapa 4: A una disolución de 8-metoxi-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazina (80 mg, 0,37 mmoles) en dioxano (5 mL) se añadió HCl (ac) 2M (2 mL). La disolución se agitó a 80-90 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró en vacío y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró en vacío para proporcionar 6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (70 mg, 94 % de rendimiento).

Etapa 5: A una disolución de 6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (70 mg, 0,34 mmoles) en DMF anhidro (4 mL) se añadió 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno (98 mg, 0,52 mmoles) y K₂CO₃ (95 mg, 0,69 mmoles). La mezcla se agitó a 70-80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (35 mg, 32 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,11-1,09 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2,34 min (método 3), m/z = 312,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 34:



3-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 0,65 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (120 mg, 0,98 mmoles) y HATU (447 mg, 1,18 mmoles), Et₃N (132 mg, 1,31 mmoles). La disolución se agitó a 20-25 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con DCM (30 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar 2,2-difluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 89 % de rendimiento, 75 % de pureza).

Etapa 2: A una disolución de 2,2-difluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 0,58 mmoles, 75 % de pureza) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (1,12 g, 7,3 mmoles). La disolución se agitó a 90 °C durante 2h. La mezcla se enfrió y se concentró en vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con NaHCO₃(ac) acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazina (120 mg, 86 % de rendimiento).

Etapa 3: A una disolución de 3-(2,2-difluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazina (120 mg, 0,50 mmoles) en dioxano (5 mL) se añadió HCl(ac) 2M (3 mL). La disolución se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró en vacío y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró en vacío para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 89 % de rendimiento).

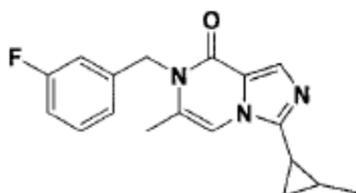
LC-MS: t_R = 0,94 min (método 10), m/z = 226,2 [M + H]⁺.

Etapa 4: A una disolución de 3-(2,2-difluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,44 mmoles) en DMF anhidro (5 mL) se añadió K₂CO₃ (123 mg, 0,89 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (126 mg, 0,67 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (40 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,98-6,84 (m, 4H), 5,28-5,16 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,38-2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,05-2,04 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2,67 min (método 3), m/z = 334,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 35:



7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1, 2, 3 y 4:

5 Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 652,8 μ moles) y ácido 2-metilciclopropano-1-carboxílico (98 mg, 979,2 μ moles) en DCM (5 mL) se añadió HATU (446,8 mg, 1,2 mmoles) y trietilamina (132,1 mg, 1,3 mmoles). La mezcla se agitó a 24 °C durante 16h. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 95 % de rendimiento).

10 Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 636 μ moles) en dioxano (5 mL) se añadió POC₃ (400 mg, 2,6 mmoles). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la 8-metoxi-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazina cruda (130 mg, 94 % de rendimiento). Este producto crudo se usó directamente para la siguiente etapa.

15 Etapa 3: Una disolución de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazina (120 mg, 552,3 μ moles) en dioxano (5 mL) y HCl (2 M, 2 mL) se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la 6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona cruda (100 mg, 89 % de rendimiento). Este producto crudo se usó directamente para la siguiente etapa.

20 Etapa 4: A una disolución de 6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 492,0 μ moles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (139,5 mg, 738,0 μ moles) en DMF (5 mL) se añadió K₂CO₃ (136 mg, 984 μ moles). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente de acetato de etilo al 0 %~50 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (80 mg, 52 % de rendimiento).

Etapa 5: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 321,2 μ moles) por SFC.

30 Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 1** (35 mg, 27 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,00-6,94(m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 1H), 1,27 (d, *J*= 6,0 Hz, 3H), 0,89-0,88 (m, 1H).

LC-MS: *t*_R = 2,03 min (método 3), *m/z* = 312,1 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 4,466 min, % ee > 99 %.

35 [α]_D²⁰ +29,3 (c = 0,10, CHCl₃).

Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 2** (26 mg, 26 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,00-6,96(m, 2H), 6,90-6,89 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,36-1,34 (m, 1H), 1,27 (d, *J*= 5,6 Hz, 3H), 0,91-0,89 (m, 1H).

40 LC-MS: *t*_R = 2,02 min (método 3), *m/z* = 312,1 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 5,227 min, % ee > 99 %.

[α]_D²⁰ -15,0 (c = 0,10, CHCl₃).

Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 3** (8,0 mg, 8 % de rendimiento).

45 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,01-6,91 (m, 4H), 5,29 (d, *J*= 16,0 Hz, 1H), 5,17 (d, *J*= 16,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,97(m, 1H), 1,39-1,27 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,91 (d, *J*= 6,0 Hz, 3H).

LC-MS: *t*_R = 1,98 min (método 3), *m/z* = 312,1 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 6,995 min, % ee > 99 %.

[α]_D²⁰ +37,0 (c = 0,10, CHCl₃).

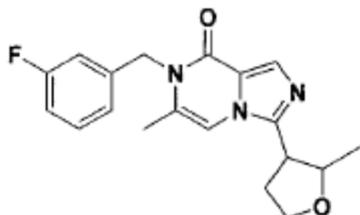
Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 4** (9,0 mg, 9 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,99-6,88(m, 4H), 5,27 (d, $J=$ 16,0 Hz, 1H), 5,15 (d, $J=$ 16,0 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,97-1,95(m, 1H), 1,58-1,53 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,91 (d, $J=$ 6,0 Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,98$ min (método 3), $m/z = 312,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 8,704$ min, % ee > 99 %.

$[\alpha]_D^{20} -66,7$ (c = 0,10, CHCl_3).

5 Ejemplo 36:



7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1, 2, 3 y 4:

10 Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (300 mg, 2,0 mmoles), ácido 2-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico (382 mg, 2,9 mmoles) en DCM (10 mL) se añadió HATU (1,3 g, 3,5 mmoles) y trietilamina (396 mg, 3,9 mmoles). La mezcla se agitó a 24 °C durante 16h. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 0 %~70 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (350 mg, 62 % de rendimiento).

15 Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (350 mg, 1,3 mmoles) en dioxano (5 mL) se añadió POCl_3 (720 mg, 4,7 mmoles). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se neutralizó con NaHCO_3 ac. saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar la 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina cruda (320 mg). El crudo se usó directamente para la siguiente etapa.

20 Etapa 3: Una disolución de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (320 mg, 1,3 mmoles) en dioxano (5 mL) y HCl (2 M, 2 mL) se agitó a 80 °C-90 °C durante 21,5 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se neutralizó con NaHCO_3 ac. saturado, se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar la 6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona cruda (300 mg). El producto crudo se usó directamente para la siguiente etapa.

25 Etapa 4: A una disolución de 6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1,1 mmoles) en DMF (8 mL) se añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (304 mg, 1,6 mmoles) y K_2CO_3 (296 mg, 2,1 mmoles). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente de acetato de etilo al 0 %~30 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (170 mg, 47 % de rendimiento).

30 Etapa 5: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (220 mg, 644 μmoles) por SFC.

35 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 1** (20 mg, 9 % de rendimiento) .

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,35 (d, $J=$ 6,0 Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,12$ min (método 3), $m/z = 342,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 4,812$ min, % ee > 99 %. $[\alpha]_D^{20} -24,3$ (c = 0,10, CHCl_3).

40 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (10 mg, 5 % de rendimiento) .

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,99-6,87 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,33 (d, $J=$ 6,4 Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,07$ min (método 3), $m/z = 342,1$ $[M + H]^+$.

SFC: $t_R = 5,088$ min, % ee = 97,9 %. $[\alpha]_D^{20} +10,3$ (c = 0,10, $CHCl_3$).

7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 3** (38,0 mg, 17 % de rendimiento) .

- 5 1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,29 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,02$ min (método 3), $m/z = 342,1$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 5,516$ min, % ee > 99 %.

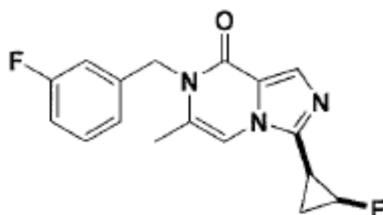
$[\alpha]_D^{20} +46,3$ (c = 0,10, $CHCl_3$).

- 10 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 4** (30,0 mg, 14 % de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,33- 7,30 (m, 1H), 7,01-6,90 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,29 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,98$ min (método 3), $m/z = 342,1$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 6,304$ min, % ee > 99 %.

- 15 $[\alpha]_D^{20} -47,0$ (c = 0,10, $CHCl_3$).

Ejemplo 37:



7-(3-fluorobencil)-3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y 2:

- Etapa 1: Una disolución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (400 mg, 2,1 mmoles) y trietilamina (662 mg, 6,5 mmoles) en DCM (8 ml) se enfrió hasta 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de 2-fluorociclopropano-1-carbonilo (251 mg, 2,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar *cis*-2-fluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 40 % de rendimiento) y (1*S*,2*R*)-2-fluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 40 % de rendimiento) en total.
- 20
25

- Etapa 2: A una disolución de *cis*-2-fluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (260 mg, 1,1 mmoles) en dioxano (10 ml.) se añadió $POCl_3$ (500 mg, 3,3 mmoles). La disolución se agitó a 80-90 °C durante 2h. La mezcla se concentró en vacío y se diluyó con $NaHCO_3$ (30 mL), se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para proporcionar 3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (220 mg, 91 % de rendimiento).
- 30

- Etapa 3: Una disolución de 3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (220 mg, 994 μ moles) en HCl 2N (ac) (5 mL) y dioxano (10 mL) se agitó a 80-90 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ (ac) (30 mL), se extrajo con DCM (30 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para proporcionar 3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 97 % de rendimiento).
- 35

- Etapa 4: A una disolución de 3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 965 μ moles) en DMF anhidro (10 mL) se añadió K_2CO_3 (133 mg, 965 μ moles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (274 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 16h y a 80 °C durante 21 h. La mezcla se enfrió y se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 26 % de rendimiento).
- 40

Etapa 5: Se separó 7-(3-fluorobencil)-3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (80 mg, 253 μ moles) por SFC.

7-(3-fluorobencil)-3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 1** (25 mg, 30 % de rendimiento).

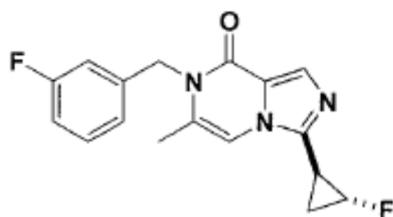
5 ^1H RMN (CDCl_3 Varian_H_400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 4H), 5,29-5,15 (m, 2H), 5,02-4,84 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,44-1,25 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2,00 min (método 8), m/z = 316,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 6,53 min, % ee > 99 %. $[\alpha]_D^{20}$ -84,00 (c = 0,10, MeOH).

10 7-(3-fluorobencil)-3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 2** (15 mg, 18 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 Varian_H_400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 4H), 5,31-5,17 (m, 2H), 5,04-4,86 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 1,99 min (método 8), m/z = 316,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 5,06 min, % ee > 99 %. $[\alpha]_D^{20}$ +75,00 (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 38:



7-(3-fluorobencil)-3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1 y 2:

15 Etapa 1: A una disolución de *trans*-2-fluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (280 mg, 1,1 mmoles) en dioxano (10 mL) se añadió POCl_3 (540 mg, 3,5 mmoles). La disolución se agitó a 80-90 °C durante 2h. La mezcla se concentró en vacío y se diluyó con NaHCO_3 (30 mL), se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para proporcionar 3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazina (240 mg, 93 % de rendimiento).

20 Etapa 2: Una disolución de 3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazina (240 mg, 1,1 mmoles) en HCl (ac) 2N (5 mL) y dioxano (10 mL) se agitó a 80-90 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se diluyó con NaHCO_3 (ac) (30 mL), se extrajo con DCM (30 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para proporcionar 3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (220 mg, 98 % de rendimiento).

25 Etapa 3: A una disolución de 3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (220 mg, 1,1 mmoles) en DMF anhidro (10 mL) se añadió K_2CO_3 (293 mg, 2,1 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (300 mg, 1,6 mmoles). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 16h y a 80 °C durante 21 h. La mezcla se enfrió y se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (250 mg, 77 % de rendimiento).

30 Etapa 4: Se separó 7-(3-fluorobencil)-3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (250 mg, 793 μ moles) por SFC.

7-(3-fluorobencil)-3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 1** (15 mg, 17 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,98-6,86 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 5,01-4,84 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,58-1,55 (m, 1H).

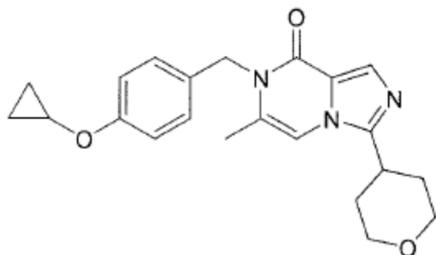
35 LC-MS: t_R = 2,24 min (método 8), m/z = 316,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 2,83 min, % ee > 99 %. $[\alpha]_D^{20}$ +29,00 (c = 0,10, MeOH).

7-(3-fluorobencil)-3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 2** (45 mg, 17 % de rendimiento).

40 ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 6,98-6,86 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 5,01-4,84 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2,23 min (método 8), m/z = 316,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 3,69 min, % ee > 99 %. $[\alpha]_D^{20}$ -31 (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 39:



7-(4-ciclopropoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Etapa 1: A una disolución de 1-bromo-4-ciclopropoxibenceno (900 mg, 4,22 mmoles) en THF (20 mL, anhidro) se añadió n-BuLi (2,5 M, 2,6 mL) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo N₂. Después, a esto se añadió gota a gota DMF (926 mg, 12,66 mmoles, anhidro) a -78 °C y se agitó durante 2 horas. La disolución se paró con NH₄Cl (ac. 1 mL) a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con salmuera (3 x 15 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar 4-ciclopropoxibenzaldehído (700 mg). LC-MS: t_R = 0,800 min (método 2), m/z = 162,8 [M + H]⁺.

10 Etapa 2: A una disolución de 4-ciclopropoxibenzaldehído (700 mg) en MeOH (15 mL, anhidro) se añadió NaBH₄ (319 mg, 8,44 mmoles) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La disolución se paró con NH₄Cl acuoso saturado (ac. 0,5 mL). La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/1) para proporcionar (4-ciclopropoxifenil)metanol (540 mg, 78 % de rendimiento).

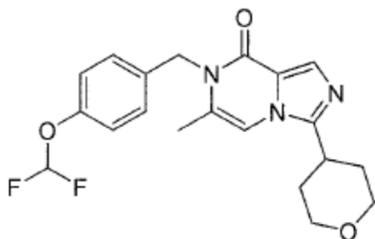
15 Etapa 3: Una disolución de (4-ciclopropoxifenil)metanol (500 mg, 3,1 mmoles) y Et₃N (617 mg, 6,1 mmoles) en DCM anhidro (10 mL) se enfrió hasta 0 °C, después se añadió gota a gota MsCl (1,41 g, 12,3 mmoles). La disolución se agitó a 0 °C durante 0,5h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para rendir metanosulfonato de 4-ciclopropoxibencilo (600 mg, 81 % de rendimiento).

20 Etapa 4: Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1,07 mmoles), metanosulfonato de 4-ciclopropoxibencilo (311 mg, 1,28 mmoles) y Cs₂CO₃ (698 mg, 2,14 mmoles) en DMF (6,0 mL, anhidro) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar 7-(4-ciclopropoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (320 mg, 77 % de rendimiento).

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,12 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,71 - 3,69 (m, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,09 - 3,07 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,88 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 0,79 - 0,71 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2,154 min (método 3), m/z = 380,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 40:



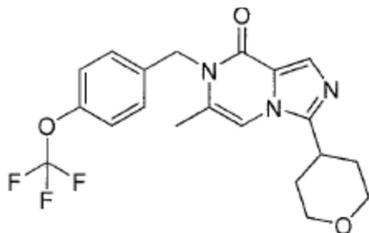
7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona

30 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1,7 mmoles), 1-(bromometil)-4-(difluorometoxi)benceno (608 mg, 2,6 mmoles), Cs₂CO₃ (1,11 g, 3,4 mmoles) en DMF (50 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~0:1) para proporcionar 7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (360 mg, rendimiento: 52 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,46 (t, $J = 73,6$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,56 (td, $J = 12,0, 2,0$ Hz, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 5H), 1,86 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 1,85$ min (método 3), $m/z = 390,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

5 Ejemplo 41:



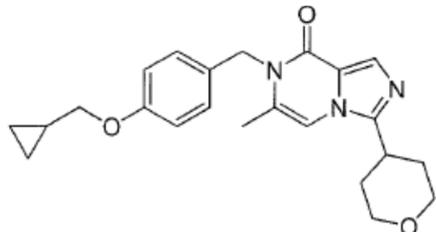
6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1,7 mmoles), 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (654 mg, 2,6 mmoles) y Cs_2CO_3 (1,11 g, 3,4 mmoles) en DMF (50 mL) se agitó a 60 °C durante 12h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~0:1) para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, rendimiento: 41 %).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 7,17 - 7,15 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,56 (td, $J = 11,2, 2,0$ Hz, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 5H), 1,86 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,05$ min (método 3), $m/z = 408,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Ejemplo 42:



7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 8,19 mmoles), (bromometil)ciclopropano (1,33 g, 9,83 mmoles) y K_2CO_3 (2,26 g, 16,38 mmoles) en DMF (10,0 mL, anhidro) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La disolución se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 1), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/1) para proporcionar 4-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído (1,3 g, 87 % de rendimiento).

Etapa 2: Una disolución de 4-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído (1,3 g, 7,4 mmoles) en MeOH (30 mL) se enfrió hasta 0 °C, después se añadió NaBH_4 (558 mg, 14,8 mmoles) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se paró con salmuera sat. (ac) (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para rendir 4-(ciclopropilmetoxi)fenilmetanol (1,21 g, 92 % de rendimiento).

Etapa 3: Una disolución de 4-(ciclopropilmetoxi)fenilmetanol (800 mg, 4,5 mmoles) y Et_3N (907 mg, 9,0 mmoles) en DCM (10 mL) se enfrió hasta 0 °C, después se añadió gota a gota MsCl (617 mg, 5,4 mmoles). La disolución se agitó a 0 °C durante 0,5h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para rendir metanosulfonato de 4-(ciclopropilmetoxi)bencilo (760 mg, 66 % de rendimiento).

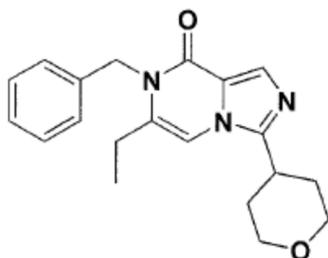
Etapa 4: Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,29 mmoles), metanosulfonato de 4-(ciclopropilmetoxi)bencilo (429 mg, 1,68 mmoles) y Cs_2CO_3 (841 mg, 2,58 mmoles) en DMF (6 mL, anhidro) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (altura de la columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, gel de sílice de malla

100-200, Éter de petróleo/Acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar 7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (360 mg, 68 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,77 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 5H), 1,88 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,27 - 1,24 (m, 1H), 0,66 - 0,61 (m, 2H), 0,35 - 0,33 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2,238 min (método 3), *m/z* = 394,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 43:



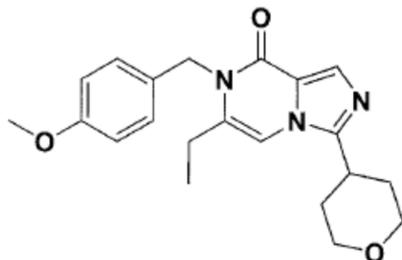
7-bencil-6-etil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mezcla de 6-etil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 404 μmoles), bromometilbenceno (83 mg, 485,26 μmoles) y Cs₂CO₃ (264 mg, 809 μmoles) en DMF (3,0 mL) se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 7-bencil-6-etil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (56,0 mg, 41,0 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2,042 min (método 3), *m/z* = 338,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 44:



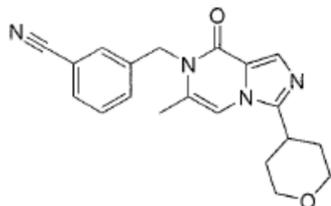
6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mezcla de 6-etil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 404 μmoles), 1-(bromometil)-4-metoxi-benceno (98 mg, 485 μmoles) y Cs₂CO₃ (264 mg, 809 μmoles) en DMF (5,0 mL) se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (65 mg, 42,3 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,12 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2,050 min (método 3), *m/z* = 368,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 45:



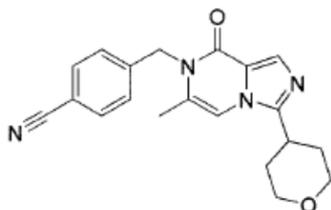
3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo:

5 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428,69 μ moles), 3-(bromometil)benzonitrilo (126 mg, 643,03 μ moles) y Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μ moles) en DMF (3 mL) se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para rendir 3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo (35 mg, 23 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 5H), 1,91 (d, J = 13,2 Hz, 2H).

10 LC-MS: t_R = 2,164 min (método 3), m/z = 349,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 46:



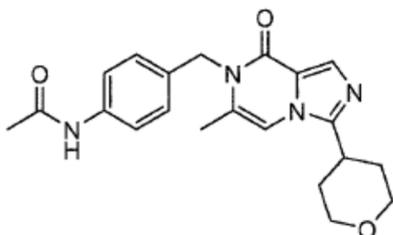
4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo:

15 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428,69 μ moles), 4-(bromometil)benzonitrilo (126 mg, 643,04 μ moles) y Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μ moles) en DMF (3 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/5) para rendir 4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo (65 mg, 43 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,14 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 5H), 1,89 (d, J = 13,2 Hz, 2H).

20 LC-MS: t_R = 2,160 min (método 3), m/z = 349,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 47:



N-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamida:

25 Etapa 1: Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 858 μ moles), 1-(bromometil)-4-nitrobenceno (278 mg, 1,29 mmoles) y Cs_2CO_3 (559 mg, 1,71 mmoles) en DMF (4 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/5) para rendir 6-metil-7-(4-nitrobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (270 mg, 85 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,612 min (método 2), m/z = 368,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

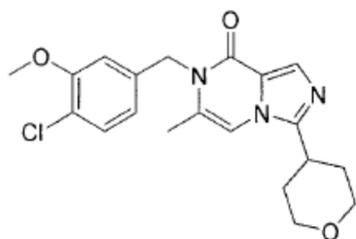
5 Etapa 2: Una mezcla de 6-metil-7-(4-nitrobenzil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 542,90 μ moles), Fe (152 mg, 2,71 mmoles), NH₄Cl (88 mg, 1,63 mmoles) y MeOH (10 mL) en H₂O (10 mL) se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol=1/0, 15/1) para rendir 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (170 mg, 93 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,287 min (método 2), m/z = 338,9 [M + H]⁺.

10 Etapa 3: Una mezcla de 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (120 mg, 354,61 μ moles), acetato de acetilo (60 mg, 588,65 μ moles) y trietilamina (144 mg, 1,42 mmoles) en dioxano (10 mL) se agitó a 90 °C durante 6 horas. La disolución se paró con agua (2 mL) y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después, se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol=1/0, 15/1) para rendir N-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamida (120 mg, 86,52 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,13 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 8H), 1,88 (d, J = 13,2 Hz, 2H).

15 LC-MS: t_R = 1,593 min (método 3), m/z = 381,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 48:



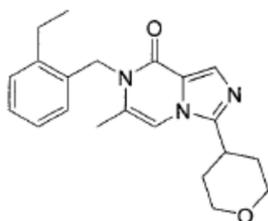
7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

20 A una suspensión de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μ moles) en DMF seco (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (279 mg, 858 μ moles) y 4-(bromometil)-1-cloro-2-metoxibenceno (151 mg, 643 μ moles). La mezcla se purgó con N₂ durante 2 min y se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró. Se añadió DCM (30 ml) al residuo. Se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (20 mL). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10 %~100 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (99,01 mg, 60 % de rendimiento).

25 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,14 - 4,11 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2,466 min (método 3), m/z = 388,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 49:



7-(2-etilbencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

30 Etapa 1: A una disolución de (2-etilfenil)metanol (500 mg, 3,67 mmoles) y trietilamina (742 mg, 7,34 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió MsCl (1,0 g, 8,73 mmoles) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Después, se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se paró con agua (0,5 mL), y se diluyó con DCM (10 mL). A la mezcla se añadió NaHCO₃ (ac.) hasta pH=8. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar metanosulfonato de 2-etilbencilo (600 mg), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

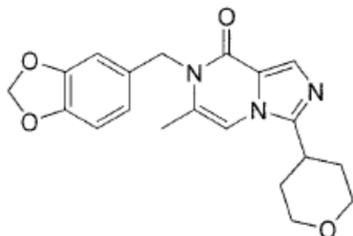
35

Etapa 2: Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (150 mg, 643 μ moles), metanosulfonato de 2-etilbencilo (276 mg) y Cs_2CO_3 (419 mg, 1,29 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,78 - 2,72 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 5H), 1,91 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,533$ min (método 3), $m/z = 352,2$ [$M + H$] $^+$.

Ejemplo 50:



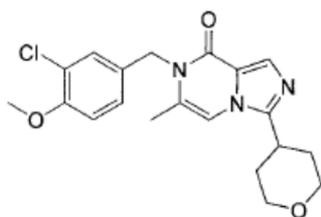
- 10 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

A una suspensión de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 429 μ moles) en DMF seco (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μ moles) y 5-(bromometil)benzo[d][1,3]dioxol (138 mg, 643 μ moles). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 2 min y se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró. Se añadió DCM (30 mL) al residuo. Se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (20 mL). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10 %~100 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (81,74 mg, 52 % de rendimiento).

- 15 ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 4H), 5,95 - 5,93 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,14 - 4,11 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H).

- 20 LC-MS: $t_R = 2,245$ min (método 3), $m/z = 368,2$ [$M + H$] $^+$.

Ejemplo 51:



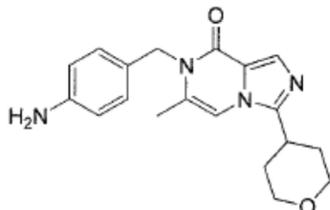
- 7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

- 25 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 427 μ moles), 4-(bromometil)-2-cloro-1-metoxibenceno (151 mg, 643 μ moles) y Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μ moles) en DMF (3 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 0/1) para rendir 7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (110 mg, 65 % de rendimiento).

- 30 ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 5H), 1,89 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,414$ min (método 3), $m/z = 388,1$ [$M + H$] $^+$.

Ejemplo 52:



7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una disolución de *N*-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamida (100 mg, 263 μ moles), NaOH (63 mg, 1,58 mmoles) y MeOH (1 mL) en H₂O (1 mL) se agitó a 90 °C durante 12 horas. A la disolución se añadió KHSO₄ (ac.) hasta pH=7 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM: MeOH = 10:1). para rendir 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 56 % de rendimiento).

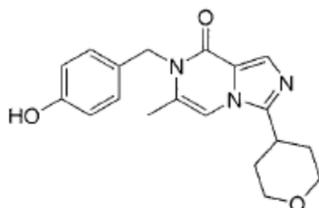
5

10

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,67 (brs, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 1,273 min (método 3), *m/z* = 339,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 53:



7-(4-hidroxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una disolución de 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (2,0 g, 5,66 mmoles) en DCM (32 mL) se añadió BBr₃ (4,3 g, 16,98 mmoles) a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 3 horas. La disolución se paró con H₂O (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y entonces se le añadió NaHCO₃ (acuoso saturado) hasta pH=6. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se diluyó con DCM (20 mL) y MeOH (2 mL). Después, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se añadió en KOH (60 mL, 2 M, ac.) a 20 °C y se agitó a 50 °C durante 1 hora. A la disolución se añadió KHSO₄ (acuoso saturado) hasta pH=6, la mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol=1/0, 15/1) para rendir 7-(4-hidroxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (460 mg, 24 % de rendimiento).

15

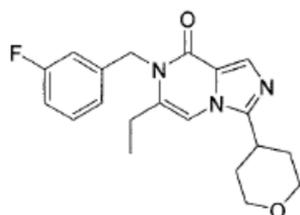
20

¹H RMN (DMSO Varian_H_400 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,96 - 3,93 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 4H).

25

LC-MS: t_R = 1,62 min (método 8), *m/z* = 340,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 54:



6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: Una mezcla de 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (1,6 g, 13 mmoles), 1-bromobutan-2-ona (2,0 g, 13 mmoles) y K_2CO_3 (3,5 g, 25 mmoles) en acetona (20 mL) se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar 1-(2-oxobutil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (750 mg, 30 % de rendimiento).

Etapa 2: Una mezcla de 1-(2-oxobutil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (700 mg, 3,59 mmoles), NBS (831 mg, 4,67 mmoles), y AIBN (118 mg, 718 μ moles) en $CHCl_3$ (20 mL) se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/2) para proporcionar 2-bromo-1-(2-oxobutil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (650 mg, 66 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,585 min (método 2), m/z = 274,7 $[M + H]^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 2-bromo-1-(2-oxobutil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (650 mg, 2,36 mmoles) y NH_4OAc (727,64 mg, 9,44 mmoles) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 90 °C durante 3 días. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/1) para proporcionar 3-bromo-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 88 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,542 min (método 2), m/z = 241,8 $[M + H]^+$.

Etapa 4: Una mezcla de 3-bromo-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 2,07 mmoles), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (522 mg, 2,48 mmoles), K_2CO_3 (572 mg, 4,14 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (303 mg, 414 μ moles) y H_2O (5 mL) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Diclorometano/Metanol=1/0, 15/1) para proporcionar 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 78,78 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,430 min (método 2), m/z = 245,8 $[M + H]^+$.

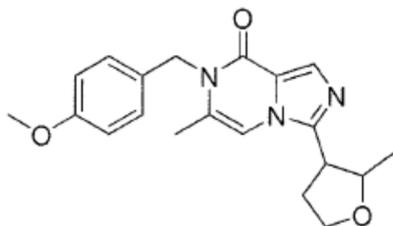
Etapa 5: Una mezcla de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1,63 mmoles) y Pd/C (seco, Pd al 10 %, 20 mg) en THF (15 mL) se agitó a 15 °C durante 4 horas bajo H_2 (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío para rendir 6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 74 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,324 min (método 9), m/z = 248,0 $[M + H]^+$.

Etapa 6: Una mezcla de 6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,21 mmoles), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (297 mg, 1,57 mmoles) y K_2CO_3 (334 mg, 2,42 mmoles) en DMF (20 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Éter de petróleo/Acetato de etilo=3/1, 0/1) para rendir 6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 34 % de rendimiento).

1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 6,86 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 2,18 - 2,13 (m, 2H), 1,91 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 2,475 min (método 3), m/z = 356,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 55:



7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómeros 1, 2, 3 y 4:

Etapa 1: A una disolución enfriada (0 °C) de ácido 2-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico (110 mg, 845 μ moles) en DCM seco (2 mL) se añadió dicloruro de oxalilo (107 mg, 845 μ moles) gota a gota. Después, se añadió una gota de DMF y la mezcla se agitó a 26 °C durante 1 hora. La disolución de cloruro de 2-metiltetrahidrofuran-3-carbonilo (126 mg) en DCM (2 mL) se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 2: A una disolución enfriada (0 °C) de cloruro de 2-metiltetrahidrofuran-3-carbonilo (160 mg, 844 μ moles, HCl) en DCM seco (5 mL) se añadió trietilamina (256 mg, 2,53 mmoles) y (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (125 mg, 843,70 μ moles) en DCM (2 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 26 °C durante 1 hora. La LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadió agua (5 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con DCM (30 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10~50 % en éter

de petróleo) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (100 mg, 45 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

5 Etapa 3: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (150 mg, 565 μ moles) en dioxano seco (5 mL) se añadió POCl_3 (173 mg, 1,13 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 26 °C y la disolución marrón de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (140 mg) en dioxano (5 mL) se usó directamente para la siguiente etapa.

10 Etapa 4: A una disolución de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (140 mg, 566 μ moles) en dioxano (5 mL) se añadió HCl 2 N (2 M, 2 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se ajustó a pH=7 con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (131 mg).

15 Etapa 5: A una disolución de 6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (131 mg, 562 μ moles) en DMF seco (5 mL) se añadió 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (169 mg, 842 μ moles) y Cs_2CO_3 (366 mg, 1,12 mmoles). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (30 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (30 mL x 2), salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 10 %~100 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (90 mg, 45 % de rendimiento).

20 Se purificó 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 283 μ moles) por SFC.

Estereoisómero 1: (9,4 mg, 9 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,074$ min (método 13), $m/z = 354,1$ [$M + H$] $^+$. SFC: $t_R = 5,177$ min, % ee > 99 %.

25 $[\alpha]_D^{20} -26$ (c = 0,10, DCM).

Estereoisómero 2: (7,3 mg, 7 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

30 LC-MS: $t_R = 2,072$ min (método 13), $m/z = 354,1$ [$M + H$] $^+$. SFC: $t_R = 5,458$ min, % ee = 99,7 %. $[\alpha]_D^{20} +24$ (c = 0,10, DCM).

Estereoisómero 3: (39,7 mg, 40 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,22-5,10 (m, 2H), 4,31-4,26 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,87 (d, $J=4,4$ Hz, 3H).

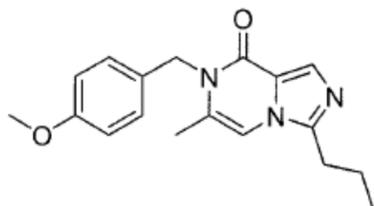
35 LC-MS: $t_R = 1,983$ min (método 13), $m/z = 354,1$ [$M + H$] $^+$. SFC: $t_R = 5,932$ min, % ee = 98,8 %. $[\alpha]_D^{20} +48$ (c = 0,10, DCM).

Estereoisómero 4: (26,4 mg, 26 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,22-5,09 (m, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,87 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

40 LC-MS: $t_R = 1,983$ min (método 13), $m/z = 354,1$ [$M + H$] $^+$. SFC: $t_R = 6,570$ min, % ee = 99,6 %. $[\alpha]_D^{20} -64$ (c = 0,10, DCM).

Ejemplo 56:



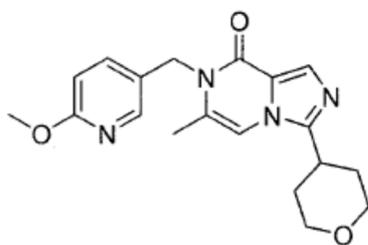
7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una disolución de 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 1,44 mmoles, 1 eq) en THF (10 mL) se añadió Ni(dppp)Cl₂ (327,83 mg, 604,80 μ moles, 0,42 eq) a 0 °C durante 10 min, después a -78 °C durante 10 min. Se añadió gota a gota bromuro de propilmagnesio (1 M, 3 mL, 2,1 eq) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La reacción se paró por disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL). El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (Gradiente: 0-50, EtOAc en PE con trietilamina al 1 %) para proporcionar 220 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc=1:1 con trietilamina al 1 %). El residuo se lavó con hexano (3 mL) y se filtró y la torta del filtro se secó en vacío para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (82 mg, 18 % de rendimiento).

- 5
10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 7,2, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2, 3H).

LC-MS: *t_R* = 1,927 min (método 13), *m/z* = 312,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 57:



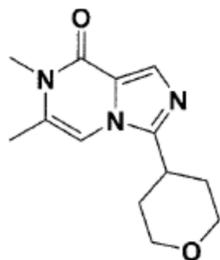
7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

- 15 En un vial se añadió 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200mg, 0,86 mmoles), 5-(clorometil)-2-metoxipiridina (162 mg, 1,03 mmoles), carbonato de cesio (559 mg, 1,72 mmoles) y yoduro de sodio (154 mg, 1,03 mmoles) en DMF (9,44 g, 10 ml, 129 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a 70 °C. A la reacción se añadió acetato de etilo, y se filtró y se concentró. La reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (127 mg, 0,358 mmoles) con 42 % de rendimiento.
- 20

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (td, *J* = 11,7, 2,2 Hz, 2H), 3,07 (tt, *J* = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 2,25 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,12 (dtd, *J* = 13,7, 11,6, 4,3 Hz, 2H), 1,87 (ddd, *J* = 13,5, 4,2, 2,1 Hz, 2H).

- 25 LC-MS: *t_R* = 0,38 min (método 6), *m/z* = 355,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 58:



6,7-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

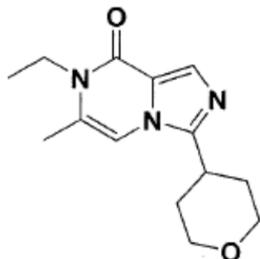
A una disolución de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428,69 μ moles, 1 eq) en DMSO (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (139,68 mg, 428,69 μ moles, 1 eq) y yoduro de metilo (121,70 mg, 858 μ moles, 53,38 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (25mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo). Se obtuvo 6,7-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (73 mg, 68 % de rendimiento, 98 % de pureza).

- 30

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ : 7,87 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 1,300$ min (método 13), $m/z = 248,1$ [$M + H$] $^+$.

Ejemplo 59:



5 7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

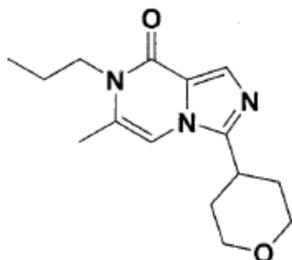
A una disolución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μmoles , 1 eq) en DMF anhidro (2 mL) se añadió K_2CO_3 (119 mg, 858 μmoles , 2 eq) y yodoetano (134 mg, 858 μmoles , 69 μL , 2 eq). La mezcla se agitó a 50 $^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (40 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para rendir un residuo. Se obtuvo 7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 34 % de rendimiento, 96 % de pureza).

10

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,58 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

15 LC-MS: $t_R = 1,490$ min (método 11), $m/z = 262,1$ [$M + H$] $^+$.

Ejemplo 60:



6-metil-7-propil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una disolución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μmoles , 1 eq) en DMF anhidro (2 mL) se añadió K_2CO_3 (119 mg, 858 μmoles , 2 eq) y 1-bromopropano (105 mg, 858 μmoles , 78,11 μL , 2 eq). La mezcla se agitó a 50 $^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el DMF. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (40 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo). Se obtuvo 6-metil-7-propil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 mg, 37 % de rendimiento, 98 % de pureza).

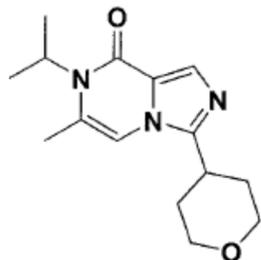
20

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

25

LC-MS: $t_R = 1,666$ min (método 11), $m/z = 276,1$ [$M + H$] $^+$.

Ejemplo 61:

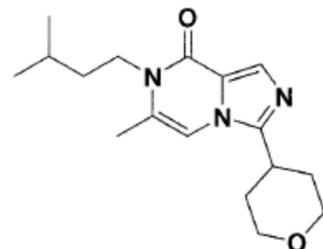
7-isopropil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

A una disolución de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (350 mg, 1,50 mmoles, 1 eq) en DMF anhidro (4 mL) se añadió Cs₂CO₃ (978 mg, 3 mmoles, 2 eq) y 2-yodopropano (510 mg, 3 mmoles, 300 µL, 2 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el DMF. El residuo se diluyó con H₂O (15mL) y se extrajo con EtOAc (40mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo). Se obtuvo 7- isopropil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (68 mg, 16 % de rendimiento, 96 % de pureza).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,12 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,86 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,62-1,61 (m, 6H).

LC-MS: t_R = 1,576 min (método 13), *m/z* = 276,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 62:

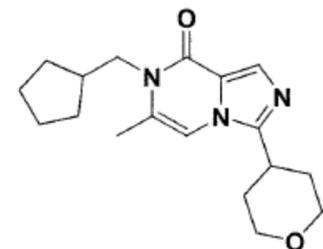
7-isopentil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

A una disolución de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 428,69 µmoles, 1 eq) en DMF anhidro (2 mL) se añadió K₂CO₃ (118,50 mg, 858 µmoles, 2 eq) y 1-bromo-3-metilbutano (129,50 mg, 858 µmoles, 108 µL, 2 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el DMF. El residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo). Se obtuvo 7-isopentil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (65 mg, 50 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10-2,09 (m, 2H), 1,87 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,00-0,98 (m, 6H).

LC-MS: t_R = 1,968 min (método 13), *m/z* = 304,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 63:

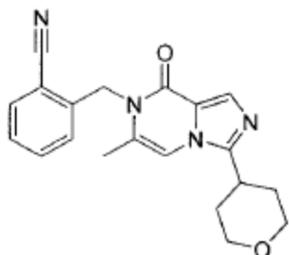


7-(ciclopentilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una mezcla de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 0,64 mmoles) y (bromometil)ciclopentano (157 mg, 0,96 mmoles) en DMSO (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (419 mg, 1,29 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (5 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL x 2) y se secó sobre Na₂SO₄. Las capas orgánicas se evaporaron en vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 7-(ciclopentilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (95 mg, 46 % de rendimiento). ¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,14- 4,11 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 6H), 1,34-1,32 (m, 2H).

10 LC-MS: t_R = 1,98 min (método 13), *m/z* = 316,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 64:



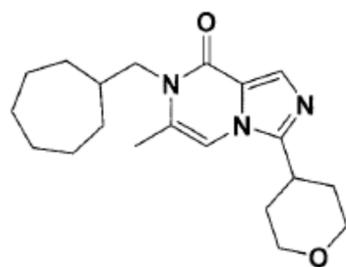
2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo:

Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μmoles), 2-(bromometil)benzonitrilo (126 mg, 643 μmoles) y Cs₂CO₃ (279 mg, 857 μmoles) en DMF (3,0 mL) se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Éter de petróleo/Acetato de etilo=10/1, 0/1) para rendir 2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo (92 mg, 59 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 5H), 1,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 2,202 min (método 3), *m/z* = 349,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 65:



7-(cicloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución de ácido cicloheptanocarboxílico (500 mg, 3,52 mmoles) en THF (40 mL) se añadió LiAlH₄ (401 mg, 10,6 mmoles) en partes a 0 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 horas. La reacción se paró con H₂O (0,4 mL) y NaOH al 10 % (0,4 mL, ac). A la mezcla se añadió Na₂SO₄. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar cicloheptilmetanol (383 mg, 85 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 3,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 5H), 1,56 - 1,40 (m, 4H), 1,31 (br, s, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,10 - 1,22 (m, 2H).

Etapa 2: A una disolución de cicloheptilmetanol (313 mg, 2,44 mmoles) y trietilamina (494 mg, 4,88 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió MsCl (490 mg, 4,28 mmoles) a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 40 min. La disolución se lavó con NaHCO₃ (acuoso saturado 5mL x 4), agua (5 mL x 2), salmuera (3 mL) y entonces se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y

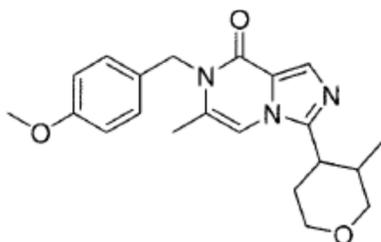
se concentró para proporcionar metanosulfonato de cicloheptilmetilo (381 mg) que se usó en la siguiente etapa directamente sin más purificación.

5 Etapa 3: A una disolución de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 643 μ moles) y metanosulfonato de cicloheptilmetilo (159 mg, 772 μ moles) en DMF (3 mL) se añadió Cs₂CO₃ (419 mg, 1,29 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (5 mL x 2), salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice y entonces se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(cicloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25,15 mg, 11 % de rendimiento).

10 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 2,98 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,63 - 1,75 (m, 4H), 1,55 - 1,62 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,44 - 1,33 (m, 2H), 1,30 - 1,18 (m, 2H).

LC-MS: *t_R* = 2,227 min (método 13), *m/z* = 344,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 69:



7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

15 Etapa 1: A una disolución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 0,79 mmoles, 1 eq) y ácido 3-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (125 mg, 870 μ moles, 1,1 eq) en DCM (5 mL) se añadió HATU (451 mg, 1,19 mmoles, 1,5 eq) y DIPEA (204 mg, 1,58 mmoles, 276 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1 ~ 2:1. Se obtuvo *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (220 mg, 780 μ moles, 99 % de rendimiento).

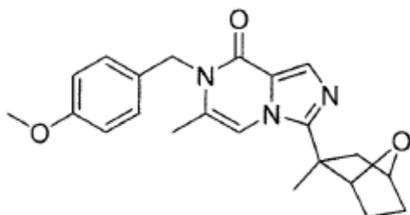
20 Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (220 mg, 788 μ moles, 1 eq) en dioxano (8 mL) se añadió POCl₃ (242 mg, 1,58 mmoles, 146 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró. Se usó 6-metil-3-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (223 mg, sal hidrocloreuro) en la siguiente etapa sin más purificación.

25 Etapa 3: A una disolución de 6-metil-3-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (170 mg, 0,6 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió Cs₂CO₃ (586 mg, 1,80 mmoles, 3 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (113 mg, 719 μ moles, 98 μ L, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. La mezcla cruda se purificó por LC-MS preparativa, y después por TLC preparativa con acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (76 mg, 207 μ moles, 35 % de rendimiento).

30 ¹H RMN, una mezcla de diastereoisómeros (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (s, 0,73H), 6,71 (s, 0,28H), 5,22 - 5,12 (m, 2H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 2,66 - 2,64 (m, 1H), 2,36 - 2,33 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13 - 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,61 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

35 LC-MS: *t_R* = 2,370 min (método 11), *m/z* = 368,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 70:



7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona racémica:

5 Etapa 1: A una disolución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μ moles, 1 eq) en DCM seco (5 mL) se añadió trietilamina (240 mg, 2,37 mmoles, 329 μ L, 3 eq), ácido (1*R*,2*S*,4*S*)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico racémico (124 mg, 791 μ moles, 1 eq) y HATU (361 mg, 949 μ moles, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. Se añadió H₂O (5 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 0 %~50 % en éter de petróleo) para proporcionar (1*R*,2*S*,4*S*)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida racémica (200 mg, 87 % de rendimiento).

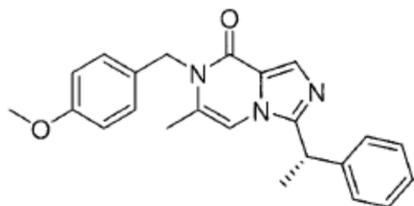
15 Etapa 2: A una disolución de (1*R*,2*S*,4*S*)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida racémica (150 mg, 515 μ moles, 1 eq) en dioxano seco (5 mL) se añadió POCl₃ (158 mg, 1,03 mmoles, 96 μ L, 2 eq). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 15 °C y se vertió en agua (5 mL). La mezcla se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-metil-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol racémico (120 mg).

20 Etapa 3: A una disolución de 6-metil-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol racémico (100 mg, 386 μ moles, 1 eq) en DMF seco (5 mL) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (72 mg, 463 μ moles, 63 μ L, 1,20 eq) y Cs₂CO₃ (251 mg, 771 μ moles, 2 eq). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró. Se añadió DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona racémica (40 mg, 27 % de rendimiento).

25 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,23-5,07 (m, 2H), 4,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,71 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,39-1,37 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 1H).

LC-MS: *t_R* = 2,228 min (método 13), *m/z* = 380,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 71:



30 (S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

35 Etapa 1: A una disolución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (300 mg, 1,58 mmoles) y ácido (S)-2-fenilpropanoico (261 mg, 1,74 mmoles, 237 μ L, 1,10 eq) en DCM (10 mL) se añadió trietilamina (400 mg, 3,95 mmoles, 548 μ L, 2,50 eq) y HATU (901 mg, 2,37 mmoles, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 horas. Se añadió agua (50 mL) a la disolución. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Eluyente de Acetato de etilo al 0~20 %/éter de petróleo). Se obtuvo (S)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida (450 mg, 1,56 mmoles, 99 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 4,37-4,52 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

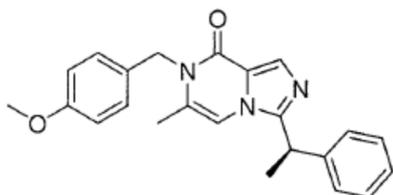
40 Etapa 2: A una disolución de (S)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida (450 mg, 1,58 mmoles, 1 eq) en dioxano (10 mL) se añadió POCl₃ (485 mg, 3,16 mmoles, 294 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se paró por la adición de H₂O (50 mL) a 0 °C, se basificó por la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Eluyente de Acetato de etilo al 0~100 %/éter de petróleo). (S)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (128 mg, 505 μ moles, 32 % de rendimiento).

Etapa 3: A una disolución de (*S*)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (128 mg, 505 μ moles, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (95 mg, 0,61 mmoles, 83 μ L, 1,20 eq) en DMF (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (329,29 mg, 1,01 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por LC-MS preparativa, se purificó adicionalmente por SFC. Se obtuvo (*S*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(*7H*)-ona (76,40 mg, 203 μ moles, 40 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,17-7,31 (m, 5H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,10 (dd, $J = 15,6$ Hz, 2H), 4,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,218$ min (método 17), $m/z = 374,2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. SFC: $t_R = 1,641$ min, % ee > 99 %, $[\alpha]_D^{20} = -51,4$ (c=0,11, MeOH).

10 Ejemplo 72:



(*R*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(*7H*)-ona:

Etapa 1: A una disolución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,05 mmoles, 1 eq) y ácido (*R*)-2-fenilpropanoico (190 mg, 1,27 mmoles, 173 μ L, 1,20 eq) en DCM (10 mL) se añadió trietilamina (267 mg, 2,64 mmoles, 365 μ L, 2,50 eq) y HATU (602 mg, 1,58 mmoles, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 horas. Se añadió agua (50 mL) a la disolución. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Eluyente de Acetato de etilo al 0~20 %/éter de petróleo). Se obtuvo (*R*)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida (300 mg, 1,02 mmoles, 97 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 4,37-4,52 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

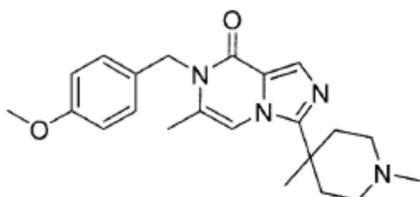
Etapa 2: A una disolución de (*R*)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida (450 mg, 1,58 mmoles, 1 eq) en dioxano (10 mL) se añadió POCl_3 (727 mg, 4,74 mmoles, 440 μ L, 3 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se paró por la adición de H_2O (50 mL) a 0 °C, se basificó por la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Eluyente de Acetato de etilo al 0~100 %/éter de petróleo). Se obtuvo (*R*)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (150 mg, 592 μ moles, 37 % de rendimiento).

Etapa 3: A una disolución de (*R*)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (100 mg, 395 μ moles, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (74 mg, 474 μ moles, 65 μ L, 1,20 eq) en DMF (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (257 mg, 790 μ moles, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por LC-MS preparativa. Se obtuvo (*R*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(*7H*)-ona (140 mg, 95 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,17-7,32 (m, 5H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,10 (dd, $J = 16,0$ Hz, 2H), 4,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,184$ min (método 18), $m/z = 374,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. SFC: $t_R = 1,324$ min, % ee = 97,8 %, $[\alpha]_D^{20} = +50,7$ (c=0,11, MeOH).

Ejemplo 73:



3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Etapa 1: A una disolución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μ moles) en DCM (5 mL) se añadió hidrocloreto del ácido 1,4-dimetilpiperidina-4-carboxílico (169 mg, 870 μ moles, 1,10 eq, HCl), trietilamina (240 mg, 2,37 mmoles, 329 μ L, 3 eq) y HATU (361 mg, 949 μ moles, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-1,4-dimetilpiperidina-4-carboxamida (150 mg, 65 % de rendimiento).

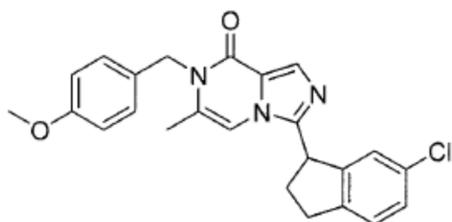
10 Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-1,4-dimetilpiperidina-4-carboxamida (100 mg, 342 μ moles, 1 eq) en dioxano seco (5 mL) se añadió POCl₃ (105 mg, 684 μ moles, 64 μ L, 2 eq). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta 15 °C y se vertió en agua (5 mL). La mezcla se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado y se concentró. Se añadió MeOH al 10 % en DCM (20 mL) al residuo y se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (90 mg).

15 Etapa 3: A una disolución de 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (60 mg, 230 μ moles, 1 eq) en DMF (2 mL) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (54 mg, 346 μ moles, 47 μ L, 1,50 eq) y Cs₂CO₃ (150 mg, 461 μ moles, 2 eq). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró. Se añadieron DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (20 mg, 23 % de rendimiento).

20 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).

LC-MS: *t*_R = 1,747 min (método 13), *m/z* = 381,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 74:



3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

25 Etapa 1: A una disolución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,05 mmoles) y ácido 6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxílico (206 mg, 1,05 mmoles, 1 eq) en DCM (5 mL) se añadió HATU (479 mg, 1,26 mmoles, 1,20 eq) y DIPEA (407 mg, 3,15 mmoles, 550 μ L, 3 eq). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). El orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Se obtuvo 6-cloro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida (312 mg, 864 μ moles, 82 % de rendimiento).

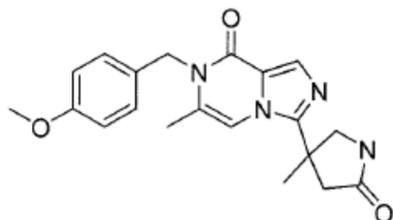
35 Etapa 2: A una disolución de 6-cloro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxamida (0,262 g, 1eq) en dioxano (10 mL) se añadió POCl₃ (363 mg, 2,37 mmoles, 220 μ L, 3 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se paró con H₂O (20 mL) y se ajustó a pH > 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM (25 mL x 3). El orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Se obtuvo 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (236 mg) y se usó directamente para la siguiente etapa.

40 Etapa 3: A una disolución de 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (236 mg, 787 μ moles, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (148 mg, 945 μ moles, 1,20 eq) en DMF (12 mL) se añadió Cs₂CO₃ (513 mg, 1,57 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se paró con H₂O (15 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvo 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (99 mg, 237 μ moles, 30 % de rendimiento).

45 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 HZ, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,71 (t, *J* = 8,4 HZ 1H), 3,79 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).

LC-MS: *t*_R = 2,358 min (método 17), *m/z* = 420,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 75:



7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Etapa 1: A una disolución de 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 1,17 mmoles, 1 eq) en THF (4 mL) y H₂O (2 mL) se añadió LiOH·H₂O (147,06 mg, 3,50 mmoles, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se acidificó a pH=2 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (100 mg, 60 % de rendimiento).

10 Etapa 2: A una disolución enfriada (0 °C) de ácido 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (100 mg, 0,7 mmoles, 1 eq) en DCM (2 mL) se añadió dicloruro de oxalilo (98 mg, 768 μmoles, 67 μL, 1,10 eq) y se añadió una gota de DMF seco. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La disolución incolora de cloruro de 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carbonilo (112,89 mg) en DCM (2 mL) se usó directamente para la siguiente etapa.

15 Etapa 3: A una disolución enfriada (0 °C) de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (120 mg, 633 μmoles, 1 eq, HCl) en DCM seco (3 mL) se añadió trietilamina (192 mg, 1,90 mmoles, 263 μL, 3 eq) y una disolución de cloruro de 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carbonilo (112 mg, 696 μmoles, 1,10 eq) en DCM seco (2 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió H₂O (5 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (75 mg, 42 % de rendimiento).

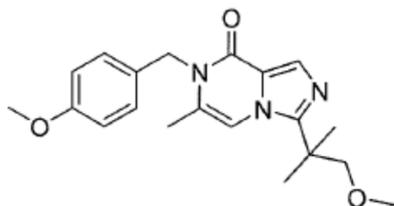
20 Etapa 4: Una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (100 mg, 359 μmoles, 1 eq) en reactivo de Eaton (disolución de pentóxido de fósforo al 7,7 % en peso en ácido metanosulfónico) (2 mL) se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 15 °C y se vertió en hielo (5 g). La mezcla se ajustó a pH=8 con NH₃ 7 M/MeOH y se concentró. Se añadió MeOH al 10 % en DCM (20 mL) al residuo y se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar 4-(8-hidroxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-4-metilpirrolidin-2-ona (100 mg).

25 Etapa 5: A una disolución de 4-(8-hidroxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-4-metilpirrolidin-2-ona (100 mg, 406 μmoles, 1 eq) en DMF (5 mL) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (76 mg, 487 μmoles, 66 μL, 1,20 eq) y Cs₂CO₃ (265 mg, 812 μmoles, 2 eq). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2h. La mezcla se concentró. Se añadió DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 27 % de rendimiento).

30 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,93 (brs, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 1,764 min (método 11), *m/z* = 367,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 76:



35 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución de ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico (115 mg, 870 μmoles, 1 eq) en DCM (5 mL) se añadió dicloruro de oxalilo (121 mg, 957 μmoles, 84 μL, 1,10 eq) a 0 °C, seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 2: A una disolución de cloruro de 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoilo (150 mg, 791 μ moles, 1 eq, HCl) y trietilamina (120 mg, 1,19 mmoles, 164 μ L, 1,50 eq) en DCM (10 mL) se añadió (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (131 mg, 870 μ moles, 1,10 eq) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se paró con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo 3-metoxi-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,2-dimetilpropanamida (142 mg, 522 μ moles, 66 % de rendimiento).

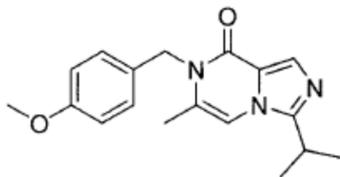
Etapa 3: A una disolución de 3-metoxi-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,2-dimetilpropanamida (102 mg, 382 μ moles, 1 eq) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (117 mg, 763 μ moles, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se paró con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (45 mg, 191 μ moles, 50 % de rendimiento).

Etapa 4: A una disolución de 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (62 mg, 264 μ moles, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (49,52 mg, 316 μ moles, 43,06 μ L, 1,20 eq) en DMF (5 mL) se añadió Cs₂CO₃ (171,72 mg, 527 μ moles, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvo 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (25,15 mg, 71 μ moles, 27 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 6,86 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

LC-MS: *t*_R = 2,050 min (método 13), *m/z* = 356,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 77:



3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Etapa 1: A una disolución fría (0 °C) de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μ moles), Et₃N (176 mg, 1,74 mmoles, 241 μ L, 2,20 eq) en DCM anhidro (5 mL) se añadió cloruro de isobutirilo (93 mg, 870 μ moles, 91 μ L, 1,10 eq). La disolución se agitó a 0 °C durante 0,5h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Se obtuvo *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)isobutiramida (160 mg, 717 μ moles, 91 % de rendimiento).

Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)isobutiramida (160 mg, 717 μ moles, 1 eq) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (220 mg, 1,43 mmoles, 133 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 90 °C 2 horas. La mezcla se concentró en vacío. Se obtuvo 3-isopropil-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazina (130 mg, 633 μ moles, 88 % de rendimiento).

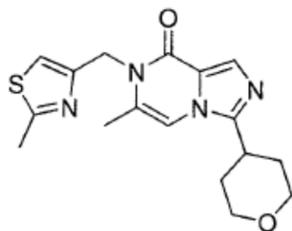
Etapa 3: Una disolución de 3-isopropil-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazina (130 mg, 633 μ moles, 1 eq) en HCl(ac) 2 M (4 mL) y dioxano (8 mL) se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH=10:1). Se obtuvo 3-isopropil-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (120 mg, 628 μ moles, 99 % de rendimiento).

Etapa 4: A una disolución de 3-isopropil-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (120 mg, 628 μ moles, 1 eq) en DMF (8 mL) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (118 mg, 753 μ moles, 103 μ L, 1,20 eq) y Cs₂CO₃ (307 mg, 941 μ moles, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (base). Se obtuvo 3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (90 mg, 287 μ moles, 46 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,16 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,41-1,79 (d, *J*=7,2 Hz, 6H).

LC-MS: *t*_R = 1,92 min (método 13), *m/z* = 312,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 78:



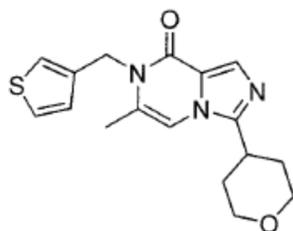
6-metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 En un vial se añadió 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30mg, 0,13 mmoles), carbonato de cesio (84 mg, 0,26 mmoles), 4-(clorometil)-2-metiltiazol (23 mg, 0,15 mmoles) y yoduro de sodio (23 mg, 0,15 mmoles) en DMF (2 mL). La reacción se calentó hasta 70 °C, y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente se cromatografió en gel de sílice para obtener el producto crudo. La purificación final en LC-MS preparativa rindió 6-metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (3,9 mg, 0,013 mmoles) con 10 % de rendimiento.

10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,49 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,83 (m, 4H).

LC-MS: *t_R* = 0,39 min (método 5), *m/z* = 344,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 79:



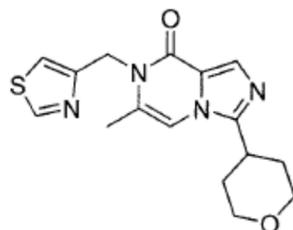
6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

15 En un vial se añadió 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30mg, 0,129 mmoles), carbonato de cesio (84 mg, 0,26 mmoles), 3-(clorometil)tiofeno (20 mg, 0,15 mmoles) y yoduro de sodio (23 mg, 0,15 mmoles) en DMF (2 mL). La reacción se calentó hasta 70 °C, y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente se cromatografió en gel de sílice para obtener el producto crudo. La purificación final en LC-MS preparativa rindió 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (10 mg, 0,0324 mmoles) con 25 % de rendimiento.

20 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 7,35 (dq, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,98 (dt, *J* = 11,4, 3,4 Hz, 2H), 3,49 (m, 3H), 2,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,84 (m, 4H).

LC-MS: *t_R* = 0,45 min (método 5), *m/z* = 329,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 80:



25 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

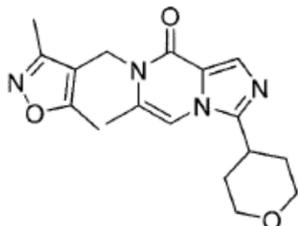
En un vial se añadió 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30mg, 0,129 mmoles), carbonato de cesio (147 mg, 0,450 mmoles), hidrocloreto de 4-(clorometil)tiazol (26 mg, 0,15 mmoles) y yoduro de

sodio (23 mg, 0,15 mmoles) en DMF (2 mL). La reacción se calentó hasta 70 °C, y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente se cromatógrafió en gel de sílice para obtener el producto crudo. La purificación final en LC-MS preparativa rindió 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (7 mg, 0,0153 mmoles) con 12 % de rendimiento.

- 5 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,97 (dt, *J* = 11,3, 3,3 Hz, 2H), 3,48 (m, 3H), 2,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,84 (m, 4H).

LC-MS: *t*_R = 0,34 min (método 5), *m/z* = 331,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 81:



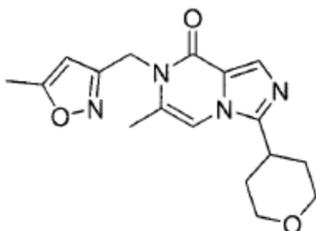
7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

- 10 En un vial se añadió 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (25mg, 0,107 mmoles), carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmoles), 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol (19 mg, 0,129 mmoles) y yoduro de sodio (19 mg, 0,129 mmoles) en DMF (1,6 mL). La reacción se calentó hasta 70 °C, y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente se cromatógrafió en gel de sílice para obtener el producto crudo. La purificación final en LC-MS preparativa rindió 7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (11 mg, 0,024 mmoles) con 23 % de rendimiento.
- 15

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,97 (dt, *J* = 11,3, 3,3 Hz, 2H), 3,46 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,82 (dd, *J* = 7,8, 3,5 Hz, 4H).

LC-MS: *t*_R = 0,38 min (método 5), *m/z* = 343,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 82:



- 20 6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

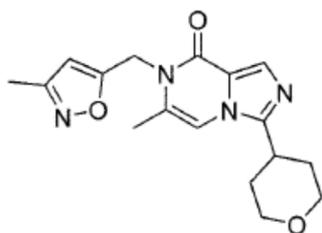
En un vial se añadió 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (25mg, 0,107 mmoles), carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmoles), 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (34 mg, 0,13 mmoles, al 50 %) y yoduro de sodio (19 mg, 0,13 mmoles) en DMF (1,6 mL). La reacción se calentó hasta 70 °C, y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente se cromatógrafió en gel de sílice para obtener el producto crudo. La purificación final en LC-MS preparativa rindió 6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (9 mg, 0,0194 mmoles) con 18 % de rendimiento.

25

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,19 (q, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,97 (dt, *J* = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 3,45 (m, 3H), 2,37 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,86 - 1,79 (m, 4H).

LC-MS: *t*_R = 0,38 min (método 5), *m/z* = 328,9 [M + H]⁺.

- 30 Ejemplo 83:



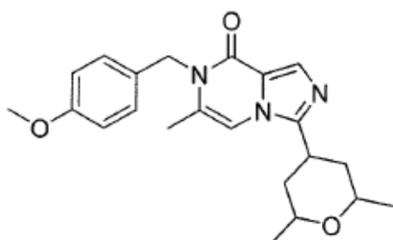
6-metil-7-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

En un vial se añadió 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25mg, 0,107 mmoles), carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmoles), 5-(clorometil)-3-metilisoxazol (17 mg, 0,13 mmoles) y yoduro de sodio (19 mg, 0,13 mmoles) en DMF (1,6 mL). La reacción se calentó hasta 70 °C, y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente se cromatografió en gel de sílice para obtener el producto crudo. La purificación final en LC-MS preparativa rindió 6-metil-7-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (14 mg, 0,0313 mmoles) con 29 % de rendimiento.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,29 (m, 2H), 3,98 (dt, $J = 11,4, 3,5$ Hz, 2H), 3,49 (m, 3H), 2,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,85 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0,37$ min (método 5), $m/z = 328,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 84:



3-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,05 mmoles, 1 eq) y ácido 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (167 mg, 1,05 mmoles, 1 eq) en DCM (10 mL) se añadió HATU (481 mg, 1,27 mmoles, 1,20 eq) y DIPEA (409 mg, 3,16 mmoles, 552 μL , 3 eq). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se lavó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. Se obtuvo *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (300 mg, 0,95 mmoles, 90 % de rendimiento).

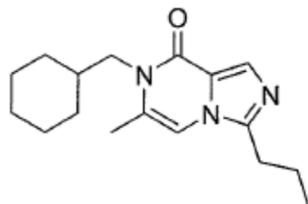
Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (280 mg, 954 μmoles , 1 eq) en dioxano (10 mL) se añadió POCl_3 (293 mg, 1,91 mmoles, 177 μL , 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se lavó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. Se obtuvo 3-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (249 mg).

Etapa 3: A una disolución de 3-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 765 μmoles , 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (156 mg, 995 μmoles , 135 μL , 1,30 eq) en DMF (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (500 mg, 1,53 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró en vacío. La mezcla se lavó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (40 mL x 3), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 3-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (48 mg, 126 μmoles , 16 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ HZ, 2H), 6,85 (d, $J = 8,4$ HZ, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,90-1,87 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,28 (d, $J = 6,0$ HZ, 6H).

LC-MS: $t_R = 2,133$ min (método 17), $m/z = 382,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 85:



7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Etapa 1: A una disolución de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (1 g, 4,39 mmoles, 1 eq) y Cs_2CO_3 (2,86 g, 8,78 mmoles, 2 eq) en DMF (20 mL) se añadió (bromometil)ciclohexano (1,55 g, 8,78 mmoles, 1,22 mL, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla cruda se purificó por cromatografía flash con éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 ~ 3:1. Se obtuvo 3-bromo-7-(ciclohexilmetil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (1 g, 3,02 mmoles, 69 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 6H), 1,22 - 1,04 (m, 5H).

10 LC-MS: $t_R = 0,791$ min (método 15), $m/z = 325,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

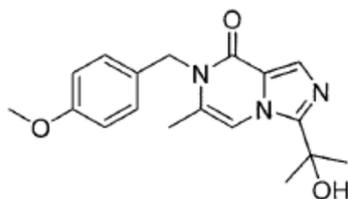
15 Etapa 2: A una disolución de 3-bromo-7-(ciclohexilmetil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 617 μmoles , 1 eq) y (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (155 mg, 925 μmoles , 1,50 eq) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (90 mg, 123 μmoles , 0,20 eq) y Cs_2CO_3 (402 mg, 1,23 mmoles, 2 eq) bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en condiciones de microondas. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La mezcla cruda se purificó por cromatografía flash con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1. Se obtuvo (E)-7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-(prop-1-en-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 504,59 μmoles , 82 % de rendimiento).

20 Etapa 3: A una disolución de (E)-7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-(prop-1-en-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 526 μmoles , 1 eq) en EtOAc (30 mL) se añadió Pd-C (al 10 %, 40 mg, húmedo) bajo N_2 . La suspensión se desgasificó en vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (95.5 mg, 321 μmoles , 61 % de rendimiento).

25 ^1H RMN (400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,86 - 1,84 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 6H), 1,19 - 1,17 (m, 3H), 1,05 - 1,01 (m, 5H).

LC-MS: $t_R = 1,68$ min (método 17), $m/z = 288,3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 86:



3-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

30 Etapa 1: Se añadió NaH (2,64 g, 66 mmoles, al 60 % en aceite mineral, 2,20 eq) a ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (3,12 g, 30 mmoles, 1 eq) en DMF (30 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 mins. Se añadió (bromometil)benceno (10,26 g, 60 mmoles, 7,13 mL, 2 eq) a la mezcla de reacción a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se paró con H_2O (30 mL) y se ajustó a pH=7 con HCl (1 M, ac). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 mL) y salmuera. El residuo se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. La ^1H RMN mostró que el compuesto era el producto deseado. Se obtuvo 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de bencilo (3,98 g, 14 mmoles, 47 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,58 (s, 6H).

Etapa 2: A una disolución de 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de bencilo (2 g, 7,03 mmoles, 1 eq) en H₂O (20 mL), THF (20 mL) y MeOH (20 mL) se añadió NaOH (1,12 g, 27,98 mmoles, 3,98 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se ajustó a pH=2 con HCl ac. (1 M) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron en vacío. El residuo se lavó con NaOH ac. (1 M, 5 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). La disolución acuosa se ajustó a pH=2 con HCl ac. (1 M, ac) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (15 mL x 2) y salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Se obtuvo ácido 2-(benciloxi)-2-metilpropanoico (1,36 g, 7 mmoles, 100 % de rendimiento).

Etapa 3: A una disolución de ácido 2-(benciloxi)-2-metilpropanoico (500 mg, 2,64 mmoles, 1 eq, HCl) en DCM (10 mL) se añadió DIPEA (1,02 g, 7,92 mmoles, 1,38 mL, 3 eq). A la mezcla se añadió hidrócloruro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (513 mg, 2,64 mmoles, 1 eq) y HATU (1,20 g, 3,17 mmoles, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo 2-(benciloxi)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metilpropanamida (617 mg, 1,75 mmoles, 66 % de rendimiento).

Etapa 4: A una disolución de 2-(benciloxi)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metilpropanamida (1,40 g, 4,25 mmoles, 1 eq) en dioxano (20 mL) se añadió POCl₃ (1,30 g, 8,50 mmoles, 790 µL, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se paró con H₂O (15 mL) y se ajustó a pH >7 con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (375 mg, 1,26 mmoles, 30 % de rendimiento).

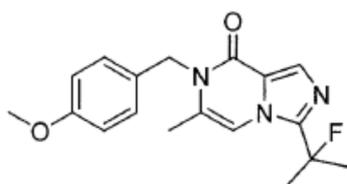
Etapa 5: A una disolución de 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (264 mg, 888 µmoles, 1 eq) en DMF (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (579 mg, 1,78 mmoles, 2 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (180,76 mg, 1,15 mmoles, 1,578 µL, 1,30 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró en vacío. La mezcla se lavó con H₂O (25 mL) y se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (445 mg, 998 µmoles, 64 % de rendimiento).

Etapa 6: A una disolución de 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (345 mg, 826 µmoles, 1 eq) en MeOH (60 mL) se añadió Pd/C (al 10 %, húmedo) (40 mg). La mezcla se agitó a presión de H₂ (30 psi). La mezcla se agitó a 18 °C durante 8 horas. La mezcla se filtró. La disolución filtrada se concentró en vacío. El residuo se purificó por TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1). Se obtuvo 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (98 mg, 292 µmoles, 35 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (d, J =12 Hz, 2H), 6,85 (d, J =8,4 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,216-2,192 (m, 4H), 1,76 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 1,906 min (método 13), m/z = 328,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 87:



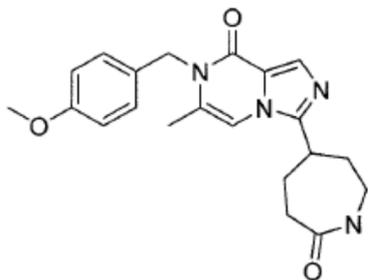
3-(2-fluoropropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una disolución de 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (75 mg, 229,09 µmoles, 1 eq) en DCM (10 mL) se añadió DAST (40,6 mg, 252 µmoles, 33 µL, 1,10 eq) a -78 °C. La mezcla se agitó a 18 °C durante 2 horas. La mezcla se paró con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó con TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1). Se obtuvo 3-(2-fluoropropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (68 mg, 206 µmoles, 64 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,19-7,16 (m, 3H), 6,86 (d, J =8,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 1,906 min (método 13), m/z = 328,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 88:



7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Etapa 1: A una disolución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (500 mg, 2,64 mmoles, 1 eq) y ácido 7-oxoazepan-4-carboxílico (456 mg, 2,90 mmoles, 1,10 eq) en DCM (45 mL) se añadió HATU (1,20 g, 3,17 mmoles, 1,20 eq) y DIPEA (1,02 g, 7,92 mmoles, 1,38 mL, 3 eq). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se paró con H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-7-oxoazepan-4-carboxamida (493 mg, 1,58 mmoles, 60 % de rendimiento).

10 Etapa 2: Se añadió *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-7-oxoazepan-4-carboxamida (463 mg, 1,58 mmoles, 1 eq) a reactivo de Eaton (disolución de pentóxido de fósforo al 7,7 % en peso en ácido metanosulfónico) (3,04 g, 12,77 mmoles, 2 mL, 8,08 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 7 horas. La mezcla se añadió a hielo (30 g). La mezcla se ajustó a pH>7 con NH₃ (MeOH). La mezcla se concentró en vacío. El residuo se lavó con DCM:MeOH =10:1. La mezcla se filtró. La disolución filtrada se concentró en vacío. Se obtuvo 6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 mg, 165,83 µmoles, 11 % de rendimiento).

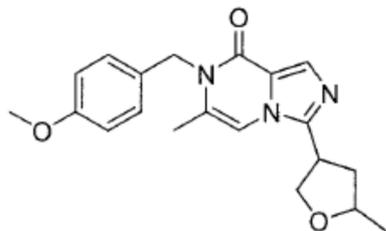
15 ¹H RMN (MeOD 400 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 3,49-3,39 (m, 3H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

20 Etapa 3: A una disolución de 6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 mg, 173 µmoles, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (32 mg, 207 µmoles, 28 µL, 1,20 eq) en DMF (3 mL) se añadió Cs₂CO₃ (113 mg, 346 µmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se lavó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por TLC (DCM:MeOH=10:1). Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (12 mg, 32 µmoles, 18 % de rendimiento).

25 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,36 (brs, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 1H), 3,42- 3,30 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10- 2,01 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 1,748 min (método 13), *m/z* = 381,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 89:



7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

30 Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,05 mmoles, 1 eq, HCl) y ácido 5-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico (137 mg, 1,05 mmoles, 1 eq) en DCM (10 mL) se añadió HATU (481 mg, 1,27 mmoles, 1,20 eq) y DIPEA (409 mg, 3,16 mmoles, 553 µL, 3 eq). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-5-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (211 mg, 795 µmoles, 76 % de rendimiento).

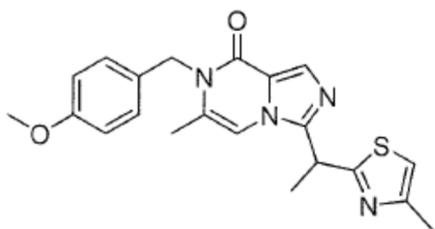
Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-5-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (191 mg, 720 μ moles, 1 eq) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (221 mg, 1,44 mmoles, 134 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo 6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (167 mg).

Etapa 3: A una disolución de 6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (138 mg, 592 μ moles, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (120 mg, 769 μ moles, 1,30 eq) en DMF (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (386 mg, 1,18 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró en vacío. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (40 mL x 3), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (base). Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (10 mg, 28 μ moles, 5 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,87-6,82 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 3H), 3,79-3,71 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,40 (s, *J* = 6,0 Hz, 3H).

LC-MS: *t*_R = 2,036 min (método 13), *m/z* = 354,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 90:



7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Etapa 1: A una disolución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μ moles, 1 eg) en DMF seco (5 mL) se añadió trietilamina (240 mg, 2,37 mmoles, 329 μ L, 3 eg), 2-(4-metiltiazol-2-il)propanoato de sodio (153 mg, 791 μ moles, 1 eg) y HATU (361 mg, 949 μ moles, 1,20 eg). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró. Se añadió H₂O (5 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo al 0 %~50 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-(4-metiltiazol-2-il)propanamida (210 mg, 87 % de rendimiento).

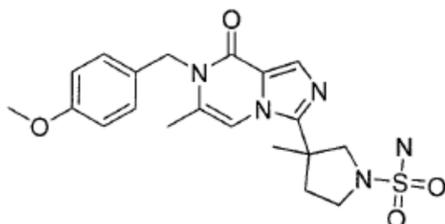
Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-(4-metiltiazol-2-il)propanamida (200 mg, 653 μ moles, 1 eg) en dioxano seco (5 mL) se añadió POCl₃ (200 mg, 1,31 mmoles, 121 μ L, 2 eq). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta 15 °C y se vertió en agua (5 mL). La mezcla se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (160 mg).

Etapa 3: A una disolución de 6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (180 mg, 656 μ moles, 1 eg) en DMF (5 mL) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (123 mg, 787 μ moles, 107 μ L, 1,20 eg) y Cs₂CO₃ (428 mg, 1,31 mmoles, 2 eq). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2h. La mezcla se concentró. Se añadió DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (30 mg, 12 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,19-5,06 (m, 2H), 4,76 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H).

LC-MS: *t*_R = 2,532 min (método 11), *m/z* = 395,1 [M + H]⁺.

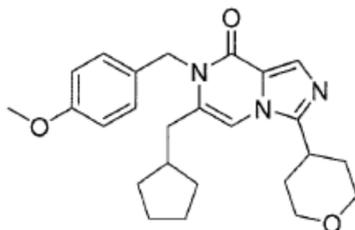
Ejemplo 91:



3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-sulfonamida:

- 5 Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,05 mmoles, 1 eq, HCl) y ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (304 mg, 1,16 mmoles, 1,10 eq) en DCM (10 mL) se añadió HATU (479 mg, 1,26 mmoles, 1,20 eq) y DIPEA (407 mg, 3,15 mmoles, 550 μ L, 3 eq). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se paró con H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo 3-(((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamoil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (420 mg, 1,01 mmoles, 96 % de rendimiento).
- 10 Etapa 2: A una disolución de 3-(((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamoil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (390 mg, 979 μ moles, 1 eq) en dioxano (15 mL) se añadió POCl₃ (300 mg, 1,96 mmoles, 182 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La disolución se paró con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Se obtuvo 3-metil-3-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (170 mg, 423 μ moles, 43 % de rendimiento).
- 15 Etapa 3: A una disolución de 3-metil-3-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (290 mg, 791 μ moles, 1 eq) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (207 mg, 950 μ moles, 218 μ L, 1,20 eq) en MeOH (200 mL) se añadió Pd/C (al 10 %, húmedo) (140 mg). La suspensión se desgasificó en vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (30 psi) a 25 °C durante 5 horas. La mezcla se filtró. La disolución filtrada se concentró en vacío. Se obtuvo 3-metil-3-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (204 mg, 614 μ moles, 78 % de rendimiento).
- 20 Etapa 4: A una disolución de 3-metil-3-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (274 mg, 824 μ moles, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (155 mg, 989 μ moles, 135 μ L, 1,20 eq) en DMF (15 mL) se añadió Cs₂CO₃ (537 mg, 1,65 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 14 horas. La mezcla se concentró en vacío. La mezcla se lavó con H₂O (15 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío, se obtuvo 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (291 mg, 537 μ moles, 65 % de rendimiento).
- 25 Etapa 5: A una disolución de 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (288 mg, 636 μ moles, 1 eq) en acetato de etilo (4 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 4 mL, 25 eq). La mezcla se agitó a 18 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró en vacío. Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (247 mg, cruda, HCl). El producto se usó directamente para la siguiente etapa.
- 30 Etapa 6: A una disolución de 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 709 μ moles, 1 eq) y diamida sulfúrica (82 mg, 851 μ moles, 51 μ L, 1,20 eq) en dioxano (20 mL) se añadió DIPEA (183 mg, 1,42 mmoles, 248 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se paró con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (base). Se obtuvo 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-sulfonamida (14 mg, 32 μ moles, 5 % de rendimiento).
- 35 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,16 (d, *J*=8,4 HZ, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,18 (d, *J*=8,0 HZ, 2H), 6,88-6,82 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,30 (d, *J*=10,4 HZ, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 5H), 1,65-1,59 (m, 4H).
- 40 LC-MS: t_R = 2,055 min (método 13), *m/z* = 432,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 92:



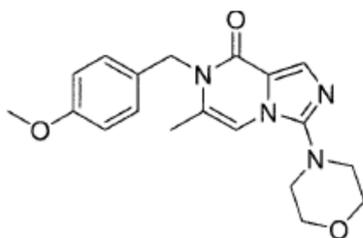
6-(ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Se disolvió 6-(bromometil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 0,439 mmoles) en THF (20 ml), a -78 °C. Se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (0,9 ml, 1,8 mmoles, 2 molar en éter) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente toda la noche. Se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (0,9 ml, 1,8 mmoles, 2 molar en éter). Después de 1 hora, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de dos horas, la mezcla de reacción se paró con NH₄Cl sat., se extrajo con AcOEt y los orgánicos se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante LC-MS preparativa y se aisló 6-(ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (26 mg, 0,049 mmoles) con 11 % de rendimiento, como la sal de TFA.

10 ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 13,26 (bs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,88 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,16 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,23 (dt, *J* = 13,2, 7,1 Hz, 2H).

LC-MS: *t_R* = 0,69 min (método 5), *m/z* = 422,0 [M + H]⁺.

15 Ejemplo 93:



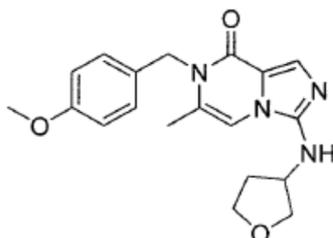
7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

20 A una mezcla de 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 0,86 mmoles) y morfolina (150 mg, 1,72 mmoles) en DMSO (5 mL) se añadieron CsF (261 mg, 1,72 mmoles) y K₂CO₃ (238 mg, 1,72 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL x 2); se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron en vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (18 mg, 6 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,76 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,21 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,18 (s, 3H).

25 LC-MS: *t_R* = 2,03 min (método 13), *m/z* = 355,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 94:



7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((tetrahidrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Se mezclaron 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 0,172 mmoles) y tetrahidrofuran-3-amina (0,04 ml, 0,465 mmoles) en NMP (2 mL) y DIPEA (0,23 ml, 1,317 mmoles).

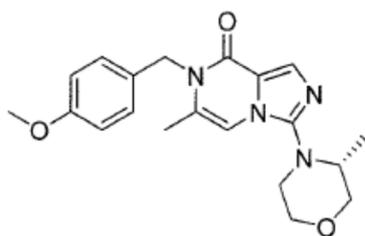
La reacción se calentó durante 4 horas a 250 °C en el horno microondas.

- 5 La reacción se purificó en gel de sílice, mediante LC-MS preparativa, y TLC preparativa (EtOH al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((tetrahidrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (2 mg, 0,005 mmoles) con 3 % de rendimiento.

¹H RMN (600 MHz, Dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,50 (m, NH), 7,68 (s, 1H), 7,31 (s, 1H) 7,22 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 14 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,5 (m, 1H) 2,31 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 0,54 min (método 19), *m/z* = 355,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 95:



(*R*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

- 15 Se mezclaron 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 0,23 mmoles) y (*R*)-3-metilmorfolina (34,7 mg, 0,039 ml, 0,343 mmoles) en NMP (2,0 mL) y se añadió DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmoles).

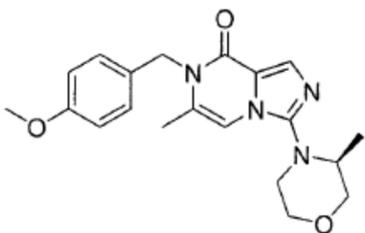
La reacción se calentó durante 6,5 horas a 250 °C en el horno microondas.

La reacción se purificó directamente por LC-MS preparativa para proporcionar (*R*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (10 mg, 0,024 mmoles) con 10 % de rendimiento.

20 ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,00 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,23 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (dd, *J* = 11,7, 7,9 Hz, 1H), 3,32 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,22 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,29 (td, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 1,00 (dd, *J* = 6,4, 1,5 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 0,65 min (método 7), *m/z* = 369,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 96:



- 25 (*S*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Se mezclaron 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 0,230 mmoles) y (*S*)-3-metilmorfolina (0,039 ml, 0,343 mmoles) en NMP (2 mL) y DIPEA (148 mg, 0,2 ml, 1,1 mmoles).

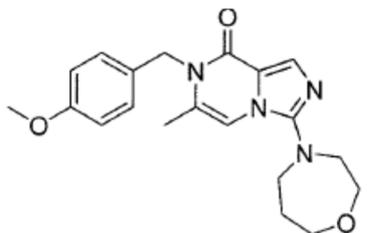
- 30 La reacción se calentó durante 6,5 horas a 250 °C, en el horno microondas. La reacción se purificó directamente por LC-MS preparativa para proporcionar (*S*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (10 mg, 0,028 mmoles) con 12 % de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,00 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,23 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (dd, *J* =

11,7, 7,9 Hz, 1H), 3,32 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,28 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 1,29 (td, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 1,00 (dd, $J = 6,4, 1,5$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 0,65$ min (método 7), $m/z = 369,1$ [M + H]⁺.

Ejemplo 97:



5 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

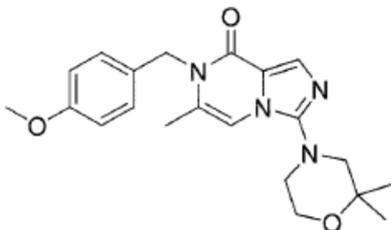
Se mezclaron 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (149 mg, 0,428 mmoles) e hidrocloreuro de 1,4-oxazepano (100 mg, 0,727 mmoles) en NMP (2,2 mL) y DIPEA (296 mg, 0,4 mL, 2,29 mmoles). La reacción se calentó durante 3 horas a 250 °C.

La reacción se purificó directamente mediante LC-MS preparativa para rendir 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (27 mg, 0,073 mmoles) con 17 % de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,84 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 3,73 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 0,56$ min (método 7), $m/z = 369,1$ [M + H]⁺.

Ejemplo 98:



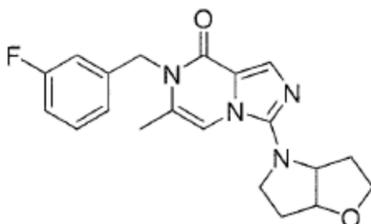
15 3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una mezcla de 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 1,44 mmoles) y 2,2-dimetilmorfolina (331 mg, 2,88 mmoles) en DMSO (5 mL) se añadieron CsF (328 mg, 2,88 mmoles) y K₂CO₃ (299 mg, 2,88 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL x 2); se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó en vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (15 mg, 3 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,93 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,16 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

LC-MS: $t_R = 2,26$ min (método 13), $m/z = 383,1$ [M + H]⁺.

25 Ejemplo 99:



7-(3-fluorobencil)-3-(hexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1 y 2:

Etapa 1: A una disolución de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (3 g, 13,16 mmoles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (2,99 g, 15,79 mmoles) en DMF (50 mL) se añadió K₂CO₃ (3,64 g, 26,3 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL x 2); se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó en vacío. El residuo se lavó con EtOAc (10 mL) y se filtró. La torta del filtro se secó en vacío para proporcionar 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (2 g, 45 % de rendimiento).

Etapa 2: A una mezcla de 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (1,2 g, 3,57 mmoles) y hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (0,5 sal del ácido oxálico) (678 mg, 4,28 mmoles) en DMSO (20 mL) se añadieron CsF (542 mg, 3,57 mmoles) y K₂CO₃ (1,23 g, 8,92 mmoles). La mezcla se agitó a 120 °C durante 72 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL x 2); se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó en vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 3 (200 mg, 15 % de rendimiento).

Etapa 3: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-3-(hexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (200 mg, 0,54 mmoles) por SFC para proporcionar el **estereoisómero 1** (48 mg).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,72 - 4,66 (m, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 2H), 3,75 - 3,73 (m, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 6H), 1,91 - 1,86 (m, 1H).

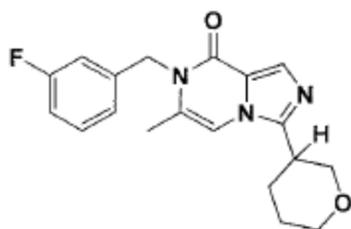
LC-MS: t_R = 1,90 min (método 12), m/z = 369,1 [M + H]⁺. SFC-MS: t_R = 4,44 min, % ee > 99 %. [α]_D²⁰ +133,00 (c = 0,10, DCM).

estereoisómero 2 (32 mg).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 - 4,67 (m, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,75 - 3,72 (m, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 6H), 1,91 - 1,86 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 1,89 min (método 12), m/z = 369,1 [M + H]⁺. SFC-MS: t_R = 5,71 min, % ee > 99 %. [α]_D²⁰ -82,00 (c = 0,10, DCM).

Ejemplo 100:



7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1 y 2:

Etapa 1: A una disolución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 979,2 μmoles), ácido tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxílico (127,4 mg, 979,2 μmoles) en DCM (10 mL) se añadió HATU (670,2 mg, 1,8 mmoles) y trietilamina (198,2 mg, 1,9 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EA/MeOH=20/1) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (130 mg, 50 % de rendimiento).

Etapa 2: A una disolución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidro-2*H*-piran-3-carboxamida (130 mg, 490 μmoles) en dioxano (3 mL) se añadió POCl₃ (1,28 g, 490 μmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado, se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina cruda (120 mg, 99 % de rendimiento). El crudo se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 3: A una disolución de 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (120 mg, 485,3 μmoles) en dioxano (3 mL) se añadió HCl (2 M, 3 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró, se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado, se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona cruda (110 mg, 97 % de rendimiento). El producto crudo se usó directamente para la siguiente etapa.

5 Etapa 4: A una disolución de 6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100,0 mg, 428,7 μ moles) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (121,6 mg, 643,0 μ moles) en DMF (5 mL) se añadió K_2CO_3 (118,5 mg, 857,4 μ moles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA=1/1) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (80 mg, 54 % de rendimiento).

Se purificó 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (80 mg, 234,3 μ moles) por SFC.

10 Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 1** (26 mg, 33 % de rendimiento).

1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,68 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 5H), 1,85-1,79 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,06$ min (método 3), $m/z = 342,1$ [M + H] $^+$. SFC: $t_R = 5,286$ min, % ee > 99 %. $\alpha_D^{20} = -3,0$ (c = 0,10, $CHCl_3$).

15 Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, **estereoisómero 2** (28 mg, rendimiento: 35 %).

1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,68 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 5H), 1,84-1,78 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,06$ min (método 3), $m/z = 342,2$ [M + H] $^+$. SFC: $t_R = 6,404$ min, % ee > 99 %. $\alpha_D^{20} = +3,0$ (c = 0,10, $CHCl_3$).

20 Ensayo in vitro

Ensayo de la inhibición de PDE1

Los ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C se realizaron como sigue: los ensayos se realizaron en muestras de 60 μ L que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir el 20-25 % del sustrato nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM pH 7,6; $MgCl_2$ 10 mM; Tween20 al 0,02 %), 0,1 mg/ml de BSA, AMPc marcado con tritio 15 nM y cantidades variadas de inhibidores. Las reacciones se iniciaron por la adición del sustrato nucleótido cíclico, y se dejó que las reacciones continuaran durante 1 h a temperatura ambiente antes de terminarlas mediante mezclado con 20 μ L (0,2 mg) de lechos SPA con silicato de itrio (PerkinElmer). Se dejó que los lechos sedimentaran durante 1 h en oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en actividad respecto a un control no inhibido (100 %) y los valores de CI_{50} se calcularon usando XIFit (modelo 205, IDBS).

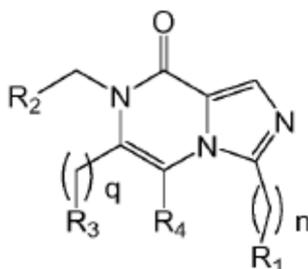
Ensayo de inhibición de PDE9

Un ensayo de PDE9 puede realizarse, por ejemplo, como sigue: El ensayo se realiza en muestras de 60 μ L que contienen una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir el 20-25 % del sustrato nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM pH 7,6; $MgCl_2$ 10 mM; Tween20 al 0,02 %), 0,1 mg/ml de BSA, 225 pCi de sustrato nucleótido cíclico marcado con 3H , AMPc marcado con tritio a una concentración final de 5 nM y cantidades variadas de inhibidores. Las reacciones se inician por la adición del sustrato nucleótido cíclico, y se deja que las reacciones continúen durante una hr a temperatura ambiente antes de terminarlas mediante mezclado con 15 μ L 8 mg/mL de lechos SPA con silicato de itrio (Amersham). Se deja que los lechos sedimenten durante una hr en oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida puede convertirse en actividad respecto a un control no inhibido (100 %) y los valores de CI_{50} pueden calcularse usando la extensión Xifit de EXCEL.

En el contexto de la presente invención, el ensayo se realizó en 60 μ L de tampón de ensayo (HEPES 50 mM pH 7,6; $MgCl_2$ 10mM; Tween20 al 0,02 %) que contenía suficiente PDE9 como para convertir el 20-25 % de 3H -AMPc 10 nM y cantidades variadas de inhibidores. Después de una incubación de 1 hr, las reacciones se terminaron por la adición de 15 μ L 8 mg/mL de lechos SPA con silicato de itrio (Amersham). Se dejó que los lechos sedimentaran durante una hr en oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en donde

n es 0 o 1;

5 q es 0 o 1;

R1 se selecciona del grupo que consiste en bencilo, indanilo, indolina y heteroarilos de 5 miembros; todos los cuales pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₃; o

10 R1 se selecciona del grupo que consiste en anillos monocíclicos saturados que contienen 4-6 átomos de carbono y 1-2 átomos de nitrógeno; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y sulfonamida; o

R1 se selecciona del grupo que consiste en lactamas que contienen 4-6 átomos de carbono; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y flúor; o

15 R1 se selecciona del grupo que consiste en éteres bicíclicos tales como, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y flúor; o

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano o metoxi; o

20 R1 es un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, que está sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y heteroarilo de 5 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con uno o más alquilos C₁-C₃; o

R1 se selecciona del grupo que consiste en morfolina, tetrahidrofuran-3-amina, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol y homomorfolina; todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃;

25 R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

R2 es fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₅, cicloalquil C₃-C₅-metoxi, fluoroalcoxi C₁-C₃, y -NC(O)CH₃; o

R2 es un heteroarilo de 5 miembros que puede estar sustituido con uno o más alquilo C₁-C₃;

30 R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo; o

R3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃; metilo sustituido una, dos o tres veces con flúor; etilo sustituido una, dos o tres veces con flúor;

R4 es hidrógeno;

y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo;

35 con la condición de que R2 y R3 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo; y

- 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico; en donde dicho segundo compuesto se selecciona de la lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprido, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirido, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina; en donde
- 5 1) y 2) son para uso combinado en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.
2. Los compuestos para uso según la reivindicación 1, en donde
- R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiranilo;
- 10 R2 se selecciona del grupo que consiste en, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o
- R2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi;
- R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y halógeno;
- 15 R4 es hidrógeno.
3. Los compuestos para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
- 7-(3-Fluorobencil)-3-propilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 6-Bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 20 6-Bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(Ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(3-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(Ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 25 7-(Ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(Cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 30 7-(Cicloheptilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(4-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 6-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-Bencil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(2-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 35 7-(3-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(2-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 7-(3-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 6-Metil-7-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 6-Metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 40 7-(4-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;

- 7-(4-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-Metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 4-(7-(3-fluorobencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo;
- 5 7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*) ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 10 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*) ona;
 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*) ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 15 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*R*,2*S*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*R*,2*R*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*S*,2*R*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2*S*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 20 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2*S*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2*R*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2*R*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((1*R*,2*R*)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 25 7-(3-fluorobencil)-3-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-ciclopropoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 30 7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-bencil-6-etil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)benzonitrilo;
 4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)benzonitrilo;
- 35 *N*-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)fenil)acetamida;
 7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(2-etilbencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;

- 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-yi)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-hidroxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 5 6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2*S*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2*S*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2*R*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2*R*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 10 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6,7-dimetil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-propil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 15 7-isopropil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-isopentil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(ciclopentilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)benzonitrilo;
 7-(cicloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 20 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 25 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 30 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 35 3-(2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;

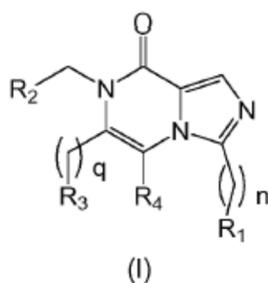
- 3-(2-fluoropropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-methylimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 5 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-sulfonamida;
 6-(ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(morfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((tetrahidrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 10 (*S*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((3*aS*,6*aS*)-hexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((3*aR*,6*aR*)-hexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 15 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

4. Los compuestos para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo se selecciona del grupo que consiste en Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, alteración cognitiva y alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS).
- 20

5. Una composición farmacéutica que comprende:

- 1) un compuesto de Fórmula (I)



en donde

- 25 n es 0 o 1;

q es 0 o 1;

R1 se selecciona del grupo que consiste en bencilo, indanilo, indolina y heteroarilos de 5 miembros; todos los cuales pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₃; o

- 30 R1 se selecciona del grupo que consiste en anillos monocíclicos saturados que contienen 4-6 átomos de carbono y 1-2 átomos de nitrógeno; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y sulfonamida; o

R1 se selecciona del grupo que consiste en lactamas que contienen 4-6 átomos de carbono; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y flúor; o

- R1 se selecciona del grupo que consiste en éteres bicíclicos tales como, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y flúor; o
- 5 R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano o metoxi; o
- R1 es un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, que está sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y heteroarilo de 5 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con uno o más alquilos C₁-C₃; o
- 10 R1 se selecciona del grupo que consiste en morfolina, tetrahydrofuran-3-amina, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol y homomorfolina; todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃;
- R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; o
- 15 R2 es fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₅, cicloalquil C₃-C₅-metoxi, fluoroalcoxi C₁-C₃, y -NC(O)CH₃; o
- R2 es un heteroarilo de 5 miembros que puede estar sustituido con uno o más alquilo C₁-C₃;
- R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo; o
- 20 R3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃; metilo sustituido una, dos o tres veces con flúor; etilo sustituido una, dos o tres veces con flúor;
- R4 es hidrógeno;
- y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo;
- con la condición de que R2 y R3 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo; y
- 25 2) un segundo compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico en donde dicho segundo compuesto se selecciona de la lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprido, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirido, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina; y
- uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en donde
- 30 R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, y tetrahidropiranilo;
- R2 se selecciona del grupo que consiste en, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o
- 35 R2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi;
- R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y halógeno;
- R4 es hidrógeno.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
- 40 7-(3-Fluorobencil)-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 6-Bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 6- Bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 7-(Ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 7-(3-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 45 3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;

- 7-(Ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(Ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 5 7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(Cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(Cicloheptilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 10 7-Bencil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(2-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(2-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 15 6-Metil-7-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-Metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-Metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 20 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 4-(7-(3-fluorobencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo;
 7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 25 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 30 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*R*,2*S*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*R*,2*R*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 35 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*S*,2*R*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2*S*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2*S*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;

- 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2*R*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2*R*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((1*R*,2*R*)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 5 7-(3-fluorobencil)-3-((1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((1*S*,2*R*)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-ciclopropoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 10 7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-bencil-6-etil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)benzonitrilo;
 4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)benzonitrilo;
 15 *N*-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)fenil)acetamida;
 7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(2-etilbencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 20 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-hidroxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2*S*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2*S*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 25 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2*R*,3*R*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2*R*,3*S*)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6,7-dimetil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 30 7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-propil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-isopropil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-isopentil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(ciclopentilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 35 2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)benzonitrilo;
 7-(cicloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;

- 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 5 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 10 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 15 3-(2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(2-fluoropropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 20 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-sulfonamida;
 6-(ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(morfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 25 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((tetrahidrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- 30 7-(3-fluorobencil)-3-((3*aS*,6*aS*)-hexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((3*aR*,6*aR*)-hexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.
- 35 8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, que comprende el compuesto de fórmula (I) y cualquiera de los compuestos listados en el ítem 2) en la reivindicación 5, en cantidades terapéuticamente efectivas.

9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5-8 para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

10. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 9, en donde dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo se selecciona del grupo que consiste en Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, alteración cognitiva y alteración cognitiva asociada con esquizofrenia (CIAS).

5