

TRIAZOLOPIRAZINONAS COMO INHIBIDORES DE PDE1**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de enzimas PDE1 y su uso como medicamento, en particular para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar trastornos utilizando los compuestos de la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones en su totalidad. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan por referencia a esta solicitud para describir más detalladamente el estado de la técnica al cual pertenece esta invención.

Los nucleótidos cíclicos que actúan como mensajeros secundarios (cN), el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) desempeñan una función importante en la cascada intracelular de transducción de señales, ya que regulan proteínas cinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (proteína de intercambio activada por cAMP), fosfatasas de fosfoproteínas y/o canales catiónicos activados por cN. En las neuronas, esto incluye la activación de cinasas

dependientes de cAMP y cGMP, y la fosforilación posterior de las proteínas que participan en la regulación inmediata de la transmisión sináptica, así como también en la supervivencia y la diferenciación neuronal. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están reguladas estrictamente por la tasa de biosíntesis por acción de las ciclasas y por la tasa de degradación por acción de las fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que desactivan cAMP/cGMP mediante la hidrólisis catalítica del enlace de tipo éster en 3', con lo cual se forma el 5'-monofosfato inactivo. Debido a que las PDE proporcionan el único modo de degradar los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE desempeñan una función esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE garantizan la descomposición de los cN en un intervalo de concentraciones de cN en todas las células, y sus diferentes mecanismos reguladores facilitan la integración y la intercomunicación con múltiples vías de señalización. Ciertas PDE se dirigen a compartimentos discretos dentro de las células donde controlan el nivel de cN y definen microentornos para varios signalosomas de cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

Basándose en la especificidad por el sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: 1) las PDE específicas para cAMP, las cuales incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas PDE5 y PDE9 específicas para cGMP y 3) las PDE de sustrato dual PDE1, PDE2, PDE3, así como también PDE10 y PDE11.

La familia PDE1, denominada previamente PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), es única en el sentido de que está regulada de un modo dependiente de Ca^{2+} por la calmodulina (CaM, una proteína de unión a Ca^{2+} de 16 kDa) complejada con cuatro iones Ca^{2+} (para consultar un artículo de revisión, remítase a Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). De este modo, esta familia representa una conexión reguladora interesante entre los nucleótidos cíclicos y el Ca^{2+} intracelular. La familia PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (ubicación en el cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14.3). Estos tienen promotores alternativos y originan múltiples proteínas mediante procesos de corte y empalme alternativos, que difieren en sus propiedades reguladoras, afinidades por el 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 entre 58 y 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal que contiene dos dominios de unión a $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ y dos sitios de fosforilación diferencia sus proteínas correspondientes y modula sus funciones bioquímicas. PDE1 es una PDE de sustrato dual y el subtipo PDE1C presenta una actividad equivalente frente a cAMP y cGMP ($K_m \approx 1-3 \mu\text{M}$), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por cGMP (K_m para cGMP $\approx 1-3 \mu\text{M}$ y para cAMP $\approx 10-30 \mu\text{M}$).

Los subtipos PDE1 se encuentran en niveles elevados en el cerebro y se ubican especialmente en el núcleo estriado (PDE1B), el hipocampo (PDE1A) y la corteza (PDE1A), y esta ubicación se conserva en las diferentes especies (Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). En la corteza, PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas eferentes), y se utiliza como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de PDE1 potencian los niveles de los cN que actúan como mensajeros secundarios, lo cual conduce a una excitabilidad neuronal mejorada.

Por lo tanto, PDE1 constituye una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelulares, preferentemente en el sistema nervioso, y los inhibidores de PDE1 pueden potenciar los niveles de los

mensajeros secundarios cAMP/cGMP, lo cual conduce 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 potenciadoras 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 inhibidores de PDE1 en modelos con animales (para consultar artículos de revisión, remítase, p. ej., a 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 que los inhibidores de PDE1 tienen potencial para uso terapéutico en trastornos neurológicos tales como, p. ej., la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington, y en trastornos psiquiátricos tales como, p. ej., el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de piernas inquietas, depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (DCAE). También existen solicitudes de patente que reivindican que los inhibidores de PDE1 son útiles en enfermedades que se

pueden ver aliviadas al mejorar la señalización de la progesterona tales como una disfunción sexual femenina.

Los compuestos de la invención podrán ofrecer alternativas a los tratamientos comercializados en la actualidad para trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, los cuales no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, se siguen necesitando métodos de tratamiento alternativos.

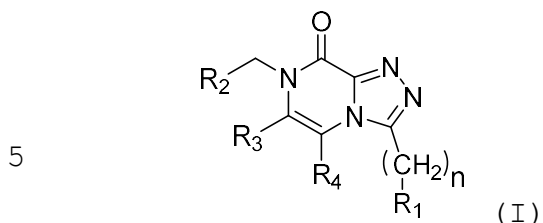
En la técnica anterior existe constancia de dos compuestos, concretamente 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-3-metil- (número de registro CAS: 946270-18-4) y 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-3-propil- (número de registro CAS: 946237-23-6) pero no se han descrito como inhibidores de PDE1 ni tampoco su uso como un medicamento.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Las enzimas PDE1 se expresan en el sistema nervioso central (SNC), lo cual hace que esta familia de genes sea una fuente atractiva de dianas nuevas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que sean inhibidores de PDE1 y, como tales, sean útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



donde

n es 0 o 1;

10 R_1 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado, tal como alquilo C_1 - C_3 , oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo y cicloalquilo C_3 - C_8 monocíclico saturado; o

15 R_1 se selecciona a partir del grupo constituido por oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, cicloalquilo C_3 - C_8 monocíclico saturado, cada uno sustituido una o dos veces con metilo o hidroxilo, y alquilo C_1 - C_8 lineal
20 o ramificado sustituido una o más veces, preferentemente una, dos o tres veces, con flúor; y

R_2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C_3 -
25 C_8 monocíclico saturado, cicloalquilo C_4 - C_{10} bicíclico saturado, cicloalquilo C_7 - C_{10} tricíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

R₂ se selecciona a partir del grupo constituido por fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, difluorometilo, trifluorometilo y metoxi; 5 cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por flúor y metilo, y oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno 10 sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por flúor y metilo;

R₃ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo, fenilo sustituido, 15 halógeno, tetrahidrofuranilo, bencilo, donde el anillo fenílico del bencilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo, alcoxi o el anillo fenílico del bencilo puede estar 20 sustituido con un anillo aromático o anillo heteroaromático como, p.ej, piridina;

R₄ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, halógeno y 25 tetrahidrofuranilo.

La referencia al Compuesto I incluye la base libre del compuesto I, las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I, tales como sales de adición de ácido del

Compuesto I, mezclas racémicas del Compuesto I, o el isómero óptico y/o enantiómero correspondiente del Compuesto I, y formas polimórficas y amórficas del Compuesto I, así como también formas tautoméricas del
5 Compuesto I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

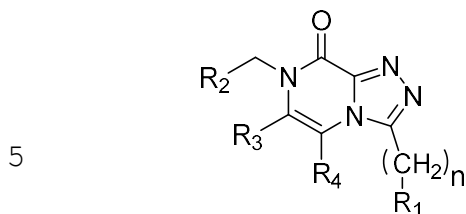
REALIZACIONES DE LA INVENCION

Se aplica la siguiente notación: una realización de
10 la invención se identifica como R_i , donde i es un número entero que indica el número de la realización. Una realización R_i' que especifique una realización específica de una realización enumerada previamente R_i se identifica
15 como $R_i'(R_i)$, p. ej., $R_2(R_1)$ significa "en una realización R_2 de la realización R_1 ".

Cuando una realización es una combinación de dos realizaciones la notación es, de manera similar, $R_i''(R_i$ y
20 $R_i')$, p. ej., $R_3(R_2$ y $R_1)$ significa "en una realización R_3 de cualquiera de las realizaciones R_2 y R_1 ".

Cuando una realización es una combinación de más de dos realizaciones la notación es, de manera similar,
25 $R_i'''(R_i, R_i'$ y $R_i'')$, p. ej., $R_4(R_1, R_2$ y $R_3)$ significa "en una realización R_4 de cualquiera de las realizaciones R_1, R_2 y R_3 ".

En una primera realización R1, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) (Compuesto I):



Compuesto (I)

donde

10 n es 0 o 1;

R1 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C1-C8 lineal o ramificado, tal como alquilo C1-C3, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo y cicloalquilo C3-C8 monocíclico saturado; o

15

R1 se selecciona a partir del grupo constituido por oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, cicloalquilo C3-C8 monocíclico saturado, cada uno sustituido una o dos veces con metilo o hidroxilo, y alquilo C1-C8 lineal o ramificado sustituido una o más veces, preferentemente una, dos o tres veces, con flúor; y

20

R2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C1-C8 lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C3-C8 monocíclico saturado, cicloalquilo C4-C10 bicíclico saturado, cicloalquilo C7-C10 tricíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahydropiranilo; o

25

R₂ se selecciona a partir del grupo constituido por fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁-C₃, difluorometilo, trifluorometilo y metoxi; cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por flúor y metilo; y oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por flúor y metilo;

R₃ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo, fenilo sustituido, halógeno y tetrahydrofuranilo, bencilo, donde el anillo fenílico del bencilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo, alcoxi o el anillo fenílico del bencilo puede estar sustituido con un anillo aromático o anillo heteroaromático como, p.ej, piridina;

R₄ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, halógeno y tetrahydrofuranilo;

siempre que el compuesto I no sea 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-3-metil- (número de registro CAS: 946270-18-4) ni 1,2,4-

triazolo[4,3-a]pirazin-8(7*H*)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-
3-propil- (número de registro CAS: 946237-23-6).

R2(R1) R₁ se selecciona entre metilo, etilo, propilo
e isopropilo.

5 R3(R2) R₁ es propilo

R4(R1) R₂ es fenilo

R5(R1) R₂ es fenilo sustituido, donde el sustituyente
se selecciona a partir del grupo constituido por flúor,
10 cloro y metoxi.

R6(R1) R₂ es fenilo sustituido, donde el sustituyente
se selecciona a partir del grupo constituido por
difluorometilo y trifluorometilo.

15 R7(R1) R₂ es cicloalquilo C₅-C₇ monocíclico saturado.

R8(R1, R3 y R7) R₁ es propilo y R₂ es cicloalquilo C₅-
C₇ monocíclico saturado.

R9(R1) R₂ es adamantilo.

20 R10(R1) R₂ es un espirooctano saturado.

R11(R1) n es 0.

R12(R1) n es 1.

R13(R1) R₃ es metilo o etilo.

25 R14(R1) R₃ es fenilo sustituido, donde el
sustituyente se selecciona a partir del grupo constituido
por fenilo, flúor y metilo.

R15(R1) R₃ es bromo.

R16(R1) R_4 es metilo o etilo.

R17(R1) R_4 es bromo.

R18(R1), el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los compuestos enumerados en la Tabla 1, en forma de la base libre, uno o más de sus tautómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

R19(R1-R18) el compuesto tiene un valor de CI50 respecto a PDE1A, PDE1B o PDE1C, determinado según se describe en la sección "ensayo de inhibición de PDE1" menor o igual a 10 micromolar, tal como menor o igual a 5 micromolar, tal como menor o igual a 4 micromolar, tal como menor o igual a 3 micromolar, tal como menor o igual a 2 micromolar, tal como menor o igual a 1 micromolar, tal como menor o igual a 500 nM, tal como menor o igual a 400 nM, tal como menor o igual a 300 nM, tal como menor o igual a 200 nM, tal como menor o igual a 100 nM.

R20 (R1) un compuesto seleccionado entre los compuestos enumerados en la Tabla 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

R21(R1-R20) el compuesto se utiliza como un medicamento.

R22 (R1-R21) el compuesto se utiliza en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

R23(R1-R20) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R15), y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

R24(R23) la composición farmacéutica se utiliza en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

R25(R1-R20) un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula I eficaz para inhibir PDE1.

R26 (R1-R21) el compuesto se utiliza en el tratamiento de problemas cognitivos en, p. ej., esquizofrenia o enfermedad de Alzheimer.

Definiciones

ENZIMAS PDE1

La familia de isozimas PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 que son variantes de corte y empalme. Engloba tres subtipos: PDE1A, PDE1B y PDE1C, los cuales se dividen adicionalmente en varias isoformas. En el contexto de la presente invención, "PDE1" y "enzimas PDE1" son sinónimos y se refieren a enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así

como también a sus isoformas a menos que se especifique lo contrario.

SUSTITUYENTES

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se
5 utilizan en el contexto de la presente invención, se emplean indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Un intervalo concreto se podrá indicar
10 indistintamente con "-" (guión) o "a", p. ej., la expresión "alquilo C₁-C₃" es equivalente a "alquilo C₁ a C₃".

Las expresiones "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄",
"alquilo C₁-C₅", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₇" y "alquilo
15 C₁-C₈" se refieren a un hidrocarburo saturado lineal (es decir, no ramificado) o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, 1-propilo,
20 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo y *n*-octilo.

La expresión "cicloalquilo C₃-C₁₀ monocíclico saturado" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo,
25 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecanilo.

En consecuencia, la expresión "cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado" se refiere a ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

La expresión "cicloalquilo C₄-C₁₀ bicíclico saturado" se refiere a un anillo bicíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno. El cicloalquilo C₄-C₁₀ bicíclico saturado incluye anillos espiránicos, anillos condensados y anillos con puentes tales como, sin carácter limitante, biciclo[1.1.0]butanilbiciclobutanilo, biciclo[2.1.0]pentanilbiciclopentanilo, biciclo[2.2.0]hexanilbiciclohexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilbicicloheptanilo, biciclo[2.2.2]octanilbiciclooctanilo, biciclo[3.2.2]nonanilo y decahidronaftalenilbiciclodecanilo.

La expresión "cicloalquilo C₇-C₁₀ tricíclico saturado" se refiere a un anillo tricíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno tal como, sin carácter limitante, adamantilo.

La expresión "alcoxi C₁-C₃" se refiere a un grupo alcoxi saturado lineal o ramificado que tiene de uno a tres átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta en el oxígeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

FORMAS ISOMÉRICAS

Cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos cubrirá, a menos que se especifique de otro modo, el compuesto enantiomérico o
5 diastereoméricamente puro, así como también mezclas de los enantiómeros y diastereómeros en cualquier proporción.

Por ejemplo, la referencia al compuesto 3-propil-7-
((tetrahydro-2*H*-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-
10 a]pirazin-8(7*H*)-ona sin ninguna especificación adicional cubre (*R*)- 3-propil-7-((tetrahydro-2*H*-piran-3-il)metil)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7*H*)-ona, (*S*)- 3-propil-7-
((tetrahydro-2*H*-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-
15 a]pirazin-8(7*H*)-ona así como también mezclas de los enantiómeros en cualquier proporción, incluida la mezcla racémica ($\pm$)3-propil-7-((tetrahydro-2*H*-piran-3-il)metil)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7*H*)-ona.

20 Lo anterior también se aplica cuando los compuestos de la invención contengan más de dos centros quirales.

INHIBIDORES DE PDE1

En el contexto de la presente invención, se considera
25 que un compuesto es un inhibidor de PDE1 si la cantidad necesaria para alcanzar el nivel de CI_{50} respecto a cualquiera de las tres isoformas de PDE1 es menor o igual a
10 micromolar, preferentemente menor de 9 micromolar, tal

como menor o igual a 8 micromolar, tal como menor o igual a 7 micromolar, tal como menor o igual a 6 micromolar, tal como menor o igual a 5 micromolar, tal como menor o igual a 4 micromolar, tal como menor o igual a 3 micromolar, más
5 preferentemente menor o igual a 2 micromolar, tal como menor o igual a 1 micromolar, en particular menor o igual a 500 nM. En realizaciones preferidas, la cantidad de inhibidor de PDE1 necesaria para alcanzar el nivel de CI_{50}
10 respecto a PDE1B es menor o igual a 400 nM, tal como menor o igual a 300 nM, menor o igual a 200 nM, menor o igual a 100 nM, o incluso menor o igual a 80 nM, tal como menor o igual a 50 nM, por ejemplo, menor o igual a 25 nM.

15 SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

La presente invención también comprende sales de los compuestos de la invención, normalmente, sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen las
20 sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como también de ácidos orgánicos.

Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos
25 adecuados incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen el ácido fórmico, acético,

tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, 5 metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilenosalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, *p*- 10 toluenosulfónico, los ácidos teofilinacéticos, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo, la 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente 15 aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

Es más, los compuestos de esta invención podrán 20 existir en formas tanto no solvatadas 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 a los 25 efectos de esta invención.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFICAZ

En el presente contexto, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una

cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprenda la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir este efecto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como también del peso y el estado de salud general del sujeto. Se sobreentenderá que se podrá determinar la dosis adecuada utilizando experimentos habituales, construyendo una matriz de valores y estudiando diferentes puntos de la matriz, todo lo cual se encuentra dentro de las competencias normales de un médico experto.

En el presente contexto, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren al control y al cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que los términos incluyan toda la gama de tratamientos para una afección determinada que el paciente padezca, tales como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o las complicaciones, para retrasar el avance de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o paliar los síntomas y las complicaciones, y/o para curar o

eliminar la enfermedad, trastorno o afección así como también para prevenir la afección, donde la prevención se debe sobreentender como el control y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o las complicaciones. A pesar de ello, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos diferentes de la invención. El paciente que se ha de tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos que se describen en la Sección experimental de la presente y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención se podrán administrar solos o combinados con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, ya sea en dosis individuales

o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se podrán formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como también con otros adyuvantes y excipientes conocidos cualesquiera de acuerdo con técnicas convencionales tales como las que se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2005.

10 Las composiciones farmacéuticas se podrán formular específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye la vía bucal y sublingual),
15 transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye la vía subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se sobreentenderá que la vía dependerá del estado de salud general y la edad
20 del sujeto que se ha de tratar, la naturaleza de la afección que se ha de tratar y el principio activo.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas
25 tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando proceda, las composiciones se podrán preparar con recubrimientos, tales como recubrimientos entéricos, o se podrán formular de modo

que proporcionen una liberación controlada del principio activo, tal como una liberación sostenida o prolongada, de acuerdo con métodos muy conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen
5 soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas
10 estériles, así como también polvos estériles que se han de reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usarlos. Otras formas de administración adecuadas incluyen, sin carácter limitante, supositorios,
15 aerosoles, pomadas, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos e implantes.

Las dosis orales típicas varían entre aproximadamente 0.001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día.
20 Las dosis orales típicas también varían entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales típicas varían además entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 10 mg/kg de
25 peso corporal al día. Las dosis orales se suelen administrar en una o más dosis, normalmente de una a tres dosis al día. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el

estado de salud general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada, y cualesquiera enfermedades concomitantes que se deban tratar, así como también otros factores evidentes para los expertos en la
5 técnica.

Las formulaciones también se podrán presentar en una forma farmacéutica unitaria mediante métodos con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica. A
10 efectos ilustrativos, una forma farmacéutica unitaria típica para la administración oral podrá contener de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 500 mg o de
15 aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 200 mg.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un
20 compuesto de fórmula (I) y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización de la presente invención, el compuesto utilizado en el proceso mencionado anteriormente es uno de los compuestos
25 específicos que se describen en la Sección experimental de la presente.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una de sus

sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la misma utilidad que una base libre. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de una forma convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable. Anteriormente se han descrito ejemplos representativos de los ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados.

Para la administración parenteral, se podrán emplear soluciones de compuestos de fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa, o aceite de sésamo o maní. Estas soluciones acuosas deben estar debidamente tamponadas, cuando proceda, y en primer lugar se debe garantizar que el diluyente líquido sea isotónico añadiendo suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular y subcutánea. Los compuestos de fórmula (I) se podrán incorporar fácilmente en medios acuosos estériles conocidos utilizando técnicas estándar con las que estarán familiarizados los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, soluciones acuosas

estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, alabastro, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilos inferiores de la celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, sin carácter limitante, almíbar, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De forma análoga, el portador o diluyente podrá incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como el 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 portador farmacéuticamente aceptable se administran después fácilmente en diversas formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se podrán presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria mediante métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se podrán presentar como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos, donde cada una contiene una cantidad predeterminada del principio activo y opcionalmente un excipiente adecuado.

Además, las formulaciones disponibles para la administración oral podrán estar en forma de un polvo o gránulos, una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en
5 agua o de agua en aceite.

Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, el preparado se podrá comprimir, introducir en una cápsula de gelatina dura en forma de
10 polvo o pellet, o podrá estar en forma de una pastilla o gragea. La cantidad de portador sólido variará considerablemente pero estará comprendida entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de
15 dosificación. Si se utiliza un portador líquido, el preparado podrá estar en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o
20 no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se podrán preparar mediante métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos se podrán preparar
25 mezclando el principio activo con adyuvantes y/o diluyentes habituales, y comprimiendo posteriormente la mezcla en una prensa de comprimidos convencional para preparar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes

comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se podrán emplear otros adyuvantes o aditivos de uso común cualesquiera con tales fines, tales como colorantes, 5 saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los principios activos.

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS

Tal como se ha mencionado anteriormente, los 10 compuestos de fórmula (I) son inhibidores de enzimas PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos psiquiátricos y neurológicos asociados.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto 15 de fórmula (I) o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, así como también una composición farmacéutica que contiene un compuesto de este tipo, para su uso en el tratamiento de un trastorno 20 neurodegenerativo, trastorno psiquiátrico o drogadicción en mamíferos, incluidos los seres humanos; donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona a partir del grupo constituido por la enfermedad de Alzheimer, demencia por 25 infartos múltiples, demencia alcohólica o demencia relacionada con otras drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de

Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; síndrome confusional; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, un trastorno de la lectura, del aprendizaje de
5 las matemáticas o de la expresión escrita; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; y deterioro cognitivo senil; y donde el trastorno psiquiátrico se selecciona a partir del grupo constituido por esquizofrenia,
10 por ejemplo, de tipo paranoico, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo, de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico
15 inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad de tipo paranoico y trastornos de la
20 personalidad de tipo esquizoide; y donde la drogadicción es una adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína u opiáceos.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se podrán utilizar combinados
25 con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o eficaz que cada

fármaco por separado. Además, los compuestos de la presente invención se podrán utilizar combinados con uno o más fármacos diferentes que traten, prevengan, controlen, mejoren o reduzcan el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Estos otros fármacos se podrán administrar por una vía y en una cantidad utilizadas habitualmente con este fin, de forma simultánea o secuencial con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos diferentes, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones se podrán administrar como parte de un producto combinado que sea una forma farmacéutica unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento en el que se administren uno o más fármacos adicionales en formas farmacéuticas diferentes como parte de un régimen de tratamiento.

La presente invención proporciona un método para tratar a un mamífero, incluido un ser humano, que padezca un trastorno neurodegenerativo seleccionado entre un trastorno cognitivo o una disfunción motora, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Esta invención proporciona además un método para tratar una afección o un trastorno neurodegenerativo en un mamífero, incluido un ser humano, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz para inhibir PDE1.

Esta invención también proporciona un método para tratar a un sujeto que padezca un trastorno psiquiátrico, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), esquizofrenia, por ejemplo, de tipo paranoico, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo, de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoico y trastorno de la personalidad de tipo esquizoide; y el trastorno de ansiedad se selecciona entre trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-

compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizada.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se podrán
5 administrar de forma ventajosa combinados con al menos un agente neuroléptico (que podrá ser un agente antipsicótico típico o atípico) para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia.
10 Las combinaciones, los usos y los métodos de tratamiento de la invención también podrán proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que no consiguen responder de forma adecuada o que son resistentes a otros tratamientos
15 conocidos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar a un mamífero que padezca un trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia, donde el método
20 comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), ya sea solo o como una terapia combinada junto con al menos un agente neuroléptico.

25 La expresión "agente neuroléptico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a fármacos que ejercen el efecto sobre la cognición y el comportamiento de fármacos que son agentes antipsicóticos, los cuales reducen

la confusión, los delirios, las alucinaciones y la agitación psicomotriz en pacientes con psicosis. Los agentes neurolépticos, que también se conocen como fármacos antipsicóticos y tranquilizantes importantes, incluyen, sin
5 carácter limitante: fármacos antipsicóticos típicos, que incluyen fenotiazinas, las cuales se dividen adicionalmente en derivados alifáticos, piperidinas y piperazinas, tioxantenos (p. ej., cisordinol), butirofenonas (p. ej.,
10 haloperidol), dibenzoxazepinas (p. ej., loxapina), dihidroindolonas (p. ej., molindona), difenilbutilpiperidinas (p. ej., pimozida), y fármacos antipsicóticos atípicos, que incluyen benzisoxazoles (p.
15 ej., risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

Los agentes neurolépticos particularmente preferidos para ser utilizados en la invención son sertindol,
20 olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

La presente invención proporciona además un método para tratar a un sujeto que padezca un trastorno cognitivo,
25 donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos cognitivos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin

carácter limitante, la enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia alcohólica o demencia relacionada con otras drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; síndrome confusional; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, un trastorno de la lectura, del aprendizaje de las matemáticas o de la expresión escrita; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; y deterioro cognitivo senil.

Esta invención también proporciona un método para tratar una disfunción motora, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de disfunciones motoras que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, la enfermedad de Huntington y la discinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina. Esta invención proporciona además un método para tratar una disfunción motora seleccionada entre la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas, donde el método

comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Esta invención también proporciona un método para tratar un trastorno del estado de ánimo, donde el método
5 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo que se pueden tratar de acuerdo con la
10 presente invención incluyen, sin carácter limitante, un episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o grave, un episodio del estado de ánimo mixto o maniaco, un episodio del estado de ánimo hipomaniaco; un episodio depresivo con
15 características típicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio del estado de ánimo de inicio en el puerperio; depresión tras un
20 accidente cerebrovascular; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo pospsicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto a
25 un trastorno psicótico tal como un trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Se

sobreentenderá que un trastorno del estado de ánimo es un trastorno psiquiátrico.

Esta invención proporciona además un método para tratar un trastorno que comprende como síntoma una
5 deficiencia en la atención y/o la cognición en un mamífero, incluido un ser humano, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz para tratar dicho trastorno.

10 Otros trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son los trastornos obsesivo-compulsivos, el síndrome de Tourette y otros trastornos con tics.

15 La expresión "afección o trastorno neurodegenerativo", tal como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, se refiere a una afección o un trastorno que está provocado por la disfunción y/o la muerte de las
20 neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones se puede ver facilitado por la administración de un agente que prevenga la disfunción o la muerte de las neuronas vulnerables en estos trastornos o
25 afecciones y/o potencie la función de las neuronas dañadas o sanas de un modo tal que compense la pérdida de función provocada por la disfunción o la muerte de las neuronas vulnerables. La expresión "agente neurotrófico", tal como

se utiliza en la presente, se refiere a una sustancia o un agente que posea algunas de estas propiedades o todas ellas.

Los ejemplos de afecciones y trastornos neurodegenerativos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia relacionada con el SIDA y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con un traumatismo cerebral; neurodegeneración asociada con un accidente cerebrovascular, neurodegeneración asociada con un infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con una convulsión epiléptica; neurodegeneración asociada con una intoxicación provocada por neurotoxinas; y atrofia multisistémica.

En una realización de la presente invención, la afección o trastorno neurodegenerativo conlleva la neurodegeneración de las neuronas espinosas medianas del cuerpo estriado en un mamífero, incluido un ser humano.

En otra realización de la presente invención, la afección o el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington. Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente se incorporan en su totalidad a la presente

por referencia y en la misma medida en que si se indicara de forma individual y específica que cada referencia se ha de incorporar por referencia y se expusiera en su totalidad en la presente (en la mayor medida permitida por la ley).

5 Los títulos y los subtítulos se utilizan en la presente únicamente por conveniencia y no se deben interpretar como limitantes de la invención de ningún modo.

 El uso de todos y cada uno de los ejemplos o del
10 lenguaje ilustrativo (que incluye "por ejemplo", "p. ej." y "tal como") en la presente memoria descriptiva tiene por objeto únicamente esclarecer la invención y dicho uso no supone ninguna limitación del alcance de la invención a
15 menos que se indique lo contrario.

 La mención y la incorporación de documentos de patente en la presente se realiza únicamente por conveniencia y no refleja ningún punto de vista sobre la
20 validez, patentabilidad y/o aplicabilidad de tales documentos de patente.

 La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del contenido mencionado en
25 las reivindicaciones que se adjuntan a la presente, en la medida que lo permita la ley pertinente.

COMPUESTOS DE LA INVENCION

Tabla 1: Compuestos de la invención

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	3-Propil-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	68%	57%	48%
10	3-Propil-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	48%	33%	26%
15				
20	7-(Ciclohexilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	47 nM	81 nM	96 nM
25	7-(Ciclopentilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	95 nM	820 nM	840 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	3-Propil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-alpirazin-8(7H)-ona	1600 nM	47%	42%
10	7-Isobutil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-alpirazin-8(7H)-ona	970 nM	2700 nM	3300 nM
15	7-(Ciclopropilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-alpirazin-8(7H)-ona	1300 nM	2000 nM	3600 nM
20	7-Etil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-alpirazin-8(7H)-ona	52%	71%	49%
25	7-(Oxetan-3-ilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-alpirazin-8(7H)-ona	57%	46%	37%

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(Cicloheptilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	33 nM	28 nM	54 nM
10	3-Propil-7-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona,	55%	67%	35%
15	estereoisómero 1			
20	3-Propil-7-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona,	74%	4000 nM	60%
	estereoisómero 2			
25	7-Bencil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	110 nM	400 nM	770 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(2-Fluorobencil)-3-propil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	130 nM	1000 nM	860 nM
10	7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	140 nM	680 nM	730 nM
15	7-(3-Fluorobencil)-3-propil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	190 nM	1200 nM	1100 nM
20	7-(3-Metilbencil)-3-propil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	170 nM	1600 nM	1500 nM
25	3-Propil-7-(4-(trifluorometil)bencil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2100 nM	570 nM	1200 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(3-Fluorobencil)-3- ((tetrahidrofuran-3- il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona	420 nM	1900 nM	1200 nM
10	3-Propil-7-(2- (trifluorometil)bencil)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona	41%	46%	44%
15	7-(2-Clorobencil)-3- propil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona	430 nM	2500 nM	2000 nM
20	7-(4-Clorobencil)-3- propil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona	170 nM	83 nM	620 nM
25				

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(4-Clorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	750 nM	840 nM	500 nM
10	7-Hexil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1100 nM	1000 nM	1260 nM
15	7-(4-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	360 nM	1200 nM	970 nM
20	7-(4-Clorobencil)-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2400 nM	800 nM	1000 nM
25	7-(3-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	160 nM	1300 nM	1400 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(4-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	780 nM	930 nM	1000 nM
10	7-(2-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2400 nM	42%	53%
15	3-Ciclopentil-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	800 nM	290 nM	420 nM
20	7-Isopentil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1100 nM	55%	47%
25	3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	210 nM	780 nM	500 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	3-Ciclohexil-7-(3-fluorobencil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	120 nM	590 nM	810 nM
10	7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	390 nM	2200 nM	3200 nM
15	7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	470 nM	3400 nM	3200 nM
20				
25	7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	240 nM	2100 nM	1800 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	240 nM	1800 nM	2100 nM
10	7-(3-Fluorobencil)-3-(2-fluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	620 nM	3000 nM	2900 nM
15	3-(1,1-Difluoroetil)-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	550 nM	2700 nM	2500 nM
20	7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	350 nM	2700 nM	1800 nM
25				

Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3- il)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona, estereoisómero 2	200 nM	1300 nM	1800 nM
10 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-2-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona 15 Estereoisómero 1	700 nM	4400 nM	2700 nM
20 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-2-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona Estereoisómero 2	240 nM	660 nM	890 nM

25

30

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(3-Fluorobencil)-3- ((tetrahidrofuran-2- il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	870 nM	3700 nM	67%
10				
15	7-(3-Fluorobencil)-3- ((tetrahidrofuran-2- il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	1200 nM	67%	49%
20	7-(3-Fluorobencil)-3- (2,2,2-trifluoroetil)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona	380 nM	1400 nM	2000 nM
25	7-(3-Fluorobencil)-3- (oxetan-3-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona	1700 nM	7200 nM	67%

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(3-Fluorobencil)-3-(1-fluoroetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	1000 nM	4000 nM	2900 nM
10	7-(3-Fluorobencil)-3-(1-fluoroetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	420 nM	2600 nM	1400 nM
15				
20	7-(3-Fluorobencil)-3-(heptan-3-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	480 nM	1600 nM	3200 nM
25	7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahydrofuran-3-il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	720 nM	2500 nM	2500 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(3-Fluorobencil)-3- ((tetrahidrofuran-3- il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	510 nM	2000 nM	2100 nM
10				
15	7-((4,4-Dimetilciclohexil)metil)- 3-propil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona	110 nM	110 nM	130 nM
20	7-(Cicloheptilmetil)-3- (tetrahidro-2H-piran-4- il)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona	42 nM	33 nM	43 nM
25	7-(((3 <i>r</i> ,5 <i>r</i> ,7 <i>r</i>)-Adamantan- 1-il)metil)-3-propil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7H)-ona	63 nM	210 nM	180 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-((4-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	65 nM	53 nM	83 nM
10	7-((1-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	260 nM	950 nM	1300 nM
15				
20	7-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	760 nM	420 nM	450 nM
25	7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	110 nM	990 nM	1100 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	87 nM	190 nM	220 nM
10	3-Propil-7-(espiro[2.5]octan-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	92 nM	53 nM	86 nM
15	7-((3-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	83 nM	230 nM	320 nM
20				
25	7-((2-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	240 nM	260 nM	320 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>r</i> ,7 <i>r</i>)-Adamantan-2-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	63 nM	210 nM	179 nM
10	7-((4-Fluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	610 nM	560 nM	660 nM
15				
20	7-(3-Fluorobencil)-3-((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-hidroxiciclohexil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	350 nM	1000 nM	1800 nM
25	7-(3-Fluorobencil)-3-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-hidroxiciclohexil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	200 nM	630 nM	1000 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	36 nM	24 nM	111 nM
10	7-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	120 nM	40 nM	79 nM
15				
20	6-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	20 nM	99 nM	63 nM
25	6-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	24 nM	150 nM	114 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	6-Bromo-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	6 nM	140 nM	164 nM
10	6-Bromo-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	3 nM	17 nM	12 nM
15				
20	6-Bromo-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	3 nM	4 nM	13 nM
25	6-Bencil-7-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2800 nM	1600 nM	2000 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(4-Metoxibencil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	37 nM	34 nM	54 nM
10	7-(4-Metoxibencil)-6-metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	44 nM	32 nM	66 nM
15	7-((4-Metoxiclohexil)metil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (<i>cis</i>)	n.d.	n.d.	n.d.
20				
25	7-((4-Metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (<i>trans</i>)	n.d.	n.d.	n.d.

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	<i>Cis</i> 6-Metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	n.d.	n.d.	n.d.
10				
15	<i>Trans</i> 6-Metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	n.d.	n.d.	n.d.
20	7-((4-Metoxiciclohexil)metil)- 6-metil-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> - piran-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona (<i>cis</i>)	n.d.	n.d.	n.d.
25				

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-((4-Metoxiciclohexil)metil)-	n.d.	n.d.	n.d.
10	6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (trans)			
15	<i>Cis</i> 6-Metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	n.d.	n.d.	n.d.
20	<i>Trans</i> 6-Metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	n.d.	n.d.	n.d.
25				

Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5 6-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	0.10 nM	0.17 nM	0.33 nM
10 7-(3-Fluorobencil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	2 nM	9 nM	6 nM
15 7-(Ciclohexilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	1 nM	3 nM	2 nM
20			
25			
30			

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(Ciclopentilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	4 nM	37 nM	17 nM
10	7-(Cicloheptilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	4 nM	9 nM	3 nM
15				
20	6-Bencil-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	2 nM	4 nM	1 nM
25	6,7-Bis(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	8 nM	40 nM	47 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(Ciclohexilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	6 nM	22 nM	24 nM
10	7-(Ciclopentilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	27 nM	220 nM	369 nM
15				
20	7-(3-Fluorobencil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	10 nM	43 nM	46 nM
25	7-(Ciclohexilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	6 nM	17 nM	12 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7- (Ciclopentilmetil)-6- (4-fluorobencil)-3- (tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4- il)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8 (7 <i>H</i>)-ona	12 nM	140 nM	142 nM
10	7- (Cicloheptilmetil)-6- (2-metilbencil)-3- (tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4- il)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8 (7 <i>H</i>)-ona	14 nM	39 nM	25 nM
15				
20	7- (Cicloheptilmetil)-6- (4-metilbencil)-3- (tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4- il)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8 (7 <i>H</i>)-ona	0.37 nM	1 nM	0.86 nM
25	7- (Ciclohexilmetil)-6- (4- metilbencil)-3- (tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4- il)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-8 (7 <i>H</i>)-ona	1 nM	2 nM	1 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	7-(Ciclopentilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	3 nM	19 nM	21 nM
10	7-(Ciclohexilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	10 nM	44 nM	41 nM
15				
20	7-(Ciclopentilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	23 nM	260 nM	251 nM
25	6-Bencil-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pirazin-8(7 <i>H</i>)-ona	5 nM	46 nM	65 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	6-Bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	4 nM	11 nM	11 nM
10	7-(3-Fluorobencil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1 nM	6 nM	7 nM
15				
20	7-(3-Fluorobencil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	17 nM	82 nM	91 nM
25	6-(Bencil)-7-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	6 nM	12 nM	15 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	(R)-7-(3-Fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	290 nM	1800 nM	2976 nM
10	(S)-7-(3-Fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	270 nM	1100 nM	1105 nM
15				
20	7-(3-Fluorobencil)-6-metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	46 nM	190 nM	236 nM
25	7-(3-Fluorobencil)-6-etil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	50 nM	180 nM	117 nM

	Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
		inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5	6-Bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	5 nM	18 nM	32 nM
10	(R)-7-(3-Fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	260 nM	2300 nM	1605 nM
15	(S)-7-(3-Fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	260 nM	1000 nM	1784 nM
20	7-(3-Fluorobencil)-3-propil-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	260 nM	1000 nM	1365 nM
25				

Compuesto	PDE1C	PDE1B	PDE1A
	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)	inhibición ^{a)} (nM o %)
5 7-(3-Fluorobencil)-3-propil-5-etil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	180 nM	510 nM	858 nM
10 5-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	72 nM	180 nM	149 nM

n.d. significa "no determinado"

15 a) CI50 se refiere a la concentración (nM) requerida del compuesto para alcanzar una inhibición de la enzima del 50% con la concentración de sustrato especificada, % inhib se refiere al % de inhibición de la enzima con una
20 concentración del compuesto de 10 micromolar.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

MÉTODOS GENERALES

25 Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron utilizando uno de los métodos que se identifican a continuación.

Método 1: Se utilizó un UPLC-MS Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 60 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.965:0.035) y B = acetoneitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94.965:5:0.035); método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 90:10 hasta 0:100 en 1.0 minutos y con un caudal de 1.2 mL/minuto.

Método 2: Se utilizó un UPLC-MS Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 60 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido fórmico (99.9:0.1) y B = acetoneitrilo/agua/ácido fórmico (94.9:5:0.1); método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 90:10 hasta 0:100 en 1.0 minutos y con un caudal de 1.2 mL/minuto.

Método 3: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200 con un detector de ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 μ m; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9:0.1) y B = acetoneitrilo/ácido trifluoroacético (99.95:0.05); método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 99:1 hasta 0:100 en 4.0 minutos y con un caudal de 0.8 mL/minuto.

Método 4: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200 con un detector de ELS. Columna: XBridge ShieldRP18, 5 μ m, 50x2.1 mm; temperatura de la columna: 40 °C; sistema de

disolventes: A = agua/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (99.95:0.05) y B = acetonitrilo; método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 95:5 hasta 0:100 en 3.4 minutos y con un caudal de 0.8 mL/minuto.

5 **Método 5:** Se utilizó un UPLC-MS Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18 1.8 μm ; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 60 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.965:0.035) y B =
10 acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94.965:5:0.035); método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 98:02 hasta 0:100 en 1.0 minuto y con un caudal de 1.2 mL/min.

Método 6: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200
15 con un detector de ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18, 2.1x50 mm, 5 μm ; temperatura de la columna: 40 °C; sistema de disolventes: A = agua/amoniaco (99.95:0.05) y B = acetonitrilo; método: elución en gradiente lineal con A:B
20 = desde 95:5 hasta 0:100 en 4.0 minuto y con un caudal de 0.8 mL/min.

Método 7: Se utilizó un instrumento Shimadzu 20 MS equipado con una fuente de fotoionización de iones a
25 presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-20AB. Columna: MERCK, RP-18e 25-2 mm; 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 en gradiente lineal desde A:B = 95:5 hasta A:B = 5:95 en 0.7 minutos, a continuación A:B = 5:95 durante 0.4 minutos, a continuación con una elución en gradiente lineal hasta A:B = 95:5
5 durante 0.4 minutos con un caudal constante de 1.5 mL/min.

Método 8: Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1100 con un detector de ELS. Columna: YMC ODS-AQ, 5 µm, 2.0x50 mm; temperatura de la columna: 50 °C; sistema de
10 disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9:0.1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.95:0.05); método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 99:1 hasta 5:95 en 3.5 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

15 **Método 9:** Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1100 con un detector de ELS. Columna: YMC ODS-AQ, 5 µm, 2.0x50 mm; temperatura de la columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9:0.1) y B
20 = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.95:0.05); método: elución en gradiente lineal con A:B = desde 90:10 hasta 0:100 en 3.5 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

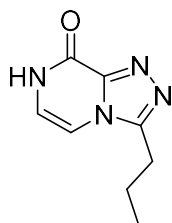
La SFC preparativa se llevó a cabo en un instrumento
25 Thar 80. Unas condiciones ilustrativas pueden ser, sin carácter limitante: columna AD 250 X 30 mm con un tamaño de partícula de 20 µm; temperatura de la columna: 38 °C; fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH (con un 0.2% de NH₃H₂O) = 45/55.

Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

	DME	dimetoxietano
	DCM	diclorometano
	TEA	triethylamina
5	THF	tetrahidrofurano
	EtOAc	acetato de etilo
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletilamina
10	MeOH	Metanol
	MTBE	éter <i>tert</i> -butil metílico
	HATU	hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5-
15		b]piridinio
	TA	temperatura ambiente
	SFC	cromatografía con fluidos supercríticos

Ejemplo 1

20 Intermedio 1:



25

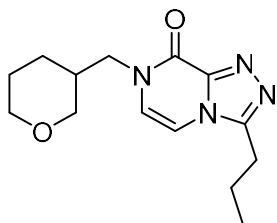
3-Propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7*H*)-ona:

A una solución de 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (28 g, 0.19 mol) comercializada en diclorometano (200 mL) se

añadió butiraldehído (14.7 g, 0.20 mol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas antes de enfriar a 0 °C. Se añadió diacetoxiyodobenceno (71.8 mg, 0.223 mmol) a 0 °C. Se retiró la refrigeración y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Una solución ac. saturada de Na₂CO₃ (80 mL) se vertió lentamente en la reacción y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3×50 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 20 g de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (53%).

Una mezcla de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (10 g, 51 mmol) y HCl ac. conc. (21 mL) en dioxano (120 mL) y H₂O (50 mL) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La solución se enfrió hasta 20 °C y se añadió NaHCO₃ sat. ac. para ajustar el pH a 8. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se lavó con agua y se secó para obtener 8 g de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (88%).

Ejemplo 2



**3-Propil-7-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)-
[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:**

Paso 1: A una solución de (tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metanol (300 mg, 2.58 mmol) y TEA (522 mg, 5.17 mmol) en
5 diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo
(355 mg, 3.10 mmol) a 0 °C y se permitió que la reacción se
calentara hasta 20 °C y se agitó durante 1 hora. La
solución se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 mL), H₂O (3x2 mL),
10 salmuera (1 mL), se secó y se concentró para obtener
metanosulfonato de (tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metilo (500
mg), que se utilizó en el siguiente paso directamente.

Paso 2: A una solución de metanosulfonato de
15 (tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metilo (500 mg, 2.58 mmol) y 3-
propil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (413 mg,
2.32 mmol) en DMF (30 mL) se añadió K₂CO₃ (534 mg, 3.87
mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La
20 reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con DCM (100 mL).
La fase orgánica se lavó con H₂O (2x10 mL), se secó con
Na₂SO₄, y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 mL)
para obtener 400 mg de 3-propil-7-((tetrahidro-2*H*-piran-3-
25 il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (56%).

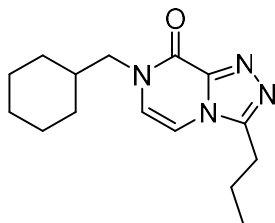
Se purificaron por SFC 400 mg del racemato de 3-
propil-7-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona y se numeraron los enantiómeros de acuerdo con su orden de elución.

Estereoisómero 1: 160 mg (40%) ^1H RMN (CDCl_3 varian 400): δ 6.93 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, $J=11.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). LCMS (MH $^+$): m/z = 277.2, t_R (minutos, Método 3) = 1.99
 $[\alpha]_D^{20} = -11.33$ ($c = 0.10$, MeOH).

Estereoisómero 2: 170 mg (42%) ^1H RMN (CDCl_3 varian 400): δ 6.94 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.37 (dd, $J=11.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). LCMS (MH $^+$): m/z = 277.2, t_R (minutos, Método 3) = 1.99
 $[\alpha]_D^{20} = +12.33$ ($c = 0.10$, MeOH).

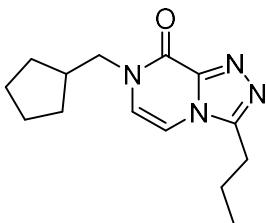
Ejemplo 3



5 **7-(Ciclohexilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una solución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.1 mmol) y
10 (bromometil)ciclohexano (239 mg, 1.35 mmol) en DMF (2 mL)
se añadió K₂CO₃ (310 mg, 2.2 mmol). La reacción se agitó a
60 °C durante 4 h y después se enfrió hasta TA. Se añadió
DCM (20 mL) y se lavó la fase orgánica con agua (2x5 mL).
15 Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó. Se lavó el
residuo con MeOH (2 mL) para obtener 190 mg de 7-
(ciclohexilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-
8(7H)-ona (61%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 6.90 (d,
20 J=5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J=7.2 Hz,
2H), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.93-1.88 (m, 3H), 1.75-1.61
(m, 5H), 1.21-1.18 (m, 3H), 1.08-1.01 (m, 5H). LCMS (MH⁺):
m/z = 275.2, t_R (minutos, Método 3) = 2.57

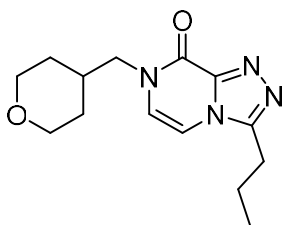
25 **Ejemplo 4**



5 **7-(Ciclopentilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una solución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.1 mmol) y
10 (bromometil)ciclopentano (283 mg, 1.35 mmol) en DMF (2 mL)
se añadió K₂CO₃ (310 mg, 2.2 mmol). La reacción se agitó a
60 °C durante 4 h y después se enfrió hasta TA. La mezcla
se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (2×5 mL). La
15 fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Se lavó el
producto crudo con MeOH (2 mL) para obtener 120 mg de 7-
(ciclopentilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-
8(7H)-ona (41%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 6.91 (d,
20 J=5.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J=8.0 Hz,
2H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.92-1.86
(m, 2H), 1.73-1.68 (m, 4H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.32-1.27 (m,
2H), 1.04 (t, J=7.4 Hz, 3H). LCMS (MH⁺): m/z = 261.1, t_R
25 (minutos, Método 3) = 2.41

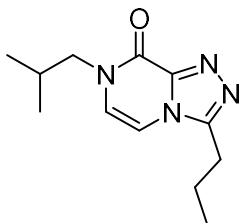
Ejemplo 5



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

A una solución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.1 mmol) y 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (241 mg, 1.35 mmol) en DMF
10 (2 mL) se añadió K₂CO₃ (310 mg, 2.2 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h y después se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con
15 agua (2×5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El producto crudo se lavó con MeOH (2 mL) para obtener 120 mg de 3-propil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (54%). ¹H
20 RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 6.91 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=11.6, 3.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.34 (td, J=11.6, 1.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.61-
25 1.58 (m, 2H), 1.40 (dc, J=4.0, 12.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J=7.6 Hz, 3H). LCMS (MH⁺): m/z = 277.1, t_R (minutos, Método 3) = 1.93

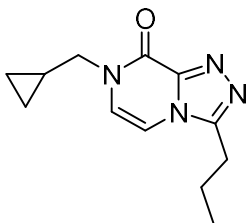
Ejemplo 6



5 **7-Isobutil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-**
8 (7H)-ona :

A una solución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.1 mmol) y 1-bromo-2-
10 metilpropano (231 mg, 1.68 mmol) en DMF (2 mL) se añadió
K₂CO₃ (185 mg, 1.34 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C
durante 12 h y después se enfrió hasta TA. La mezcla de
reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (2×5
15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El
residuo se lavó con MeOH (2 mL) para obtener 160 mg de 7-
isobutil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
(61%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 6.93 (d, J=6.0 Hz, 1H),
20 6.65 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.78 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.96 (t,
J=7.6 Hz, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.06
(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 6H). LCMS (MH⁺): m/z
= 235.2, t_R (minutos, Método 3) = 2.16

25 **Ejemplo 7**

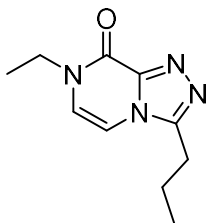


5 **7-(Ciclopropilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una solución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.1 mmol) y
(bromometil)ciclopropano (227 mg, 1.68 mmol) en DMF (2 mL)
10 se añadió K₂CO₃ (186 mg, 1.35 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h y después se enfrió hasta TA. A la mezcla de reacción se añadió DCM (20 mL) y se lavó con agua (2×5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El
15 residuo se lavó con MeOH (2 mL) para obtener 60 mg de 7-(ciclopropilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (23%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 6.97 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.15-1.27 (m, 1H), 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.60-0.68 (m, 2H), 0.45-0.42 (m, 2H). LCMS (MH⁺): m/z = 233.2, t_R (minutos, Método
20 3) = 2.06

25

Ejemplo 8

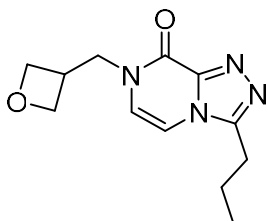


5 **7-Etil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-
ona:**

A una solución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.1 mmol) y yodoetano (262 mg, 1.68 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K₂CO₃ (186 mg, 1.34 mmol).
10 La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h y después se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con H₂O (2×5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 mL) para
15 obtener 60 mg de 7-etil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (26%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 6.96 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.03 (c, J=7.1 Hz, 2H), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H),
20 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3H). LCMS (MH⁺): m/z = 207.1, t_R (minutos, Método 3) = 1.81

Ejemplo 9

25



30

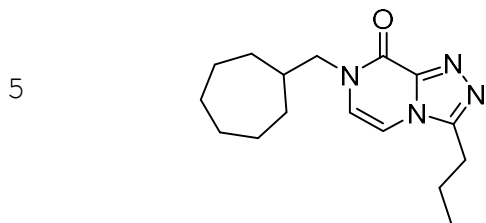
7-(Oxetan-3-ilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Paso 1: A una solución de oxetan-3-ilmetanol (500 mg, 5.67 mmol) y Et₃N (1.15 g, 11.4 mmol) en DCM (20 mL) se
5 añadió cloruro de metanosulfonilo (780 mg, 6.81 mmol) a 0°C. Se retiró la refrigeración y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ 2 M (5 mL) y a continuación con salmuera (5 mL). La fase
10 orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para obtener 920 mg de metanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (97%).

Paso 2: A una solución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.1 mmol)
15 y metanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (249 mg, 1.35 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K₂CO₃ (310 mg, 2.20 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h y después se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó
20 con agua (2×5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con acetato de etilo (4 mL) para obtener 40 mg de 7-(oxetan-3-ilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (14%). ¹H RMN (CDCl₃,
25 400 MHz TMS): δ 6.88 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.75 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.46 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.22 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.89 (t, J=7.6 Hz,

2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.6 Hz, 3H). LCMS (MH⁺):
m/z = 249.1, t_R (minutos, Método 3) = 1.38

Ejemplo 10



10 **7-(Cicloheptilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Paso 1: A una solución de ácido
cicloheptanocarboxílico (200 mg, 1.41 mmol) en THF (15 mL)
se añadió BH₃·THF 1 M (2.8 mL, 2.8 mmol) a 0 °C y esta
15 mezcla se calentó a continuación hasta 70 °C y se agitó
durante 12 horas. La solución se enfrió hasta 20 °C y se
añadió MeOH (4 mL). La reacción se agitó a 65 °C durante 2
horas antes de enfriarse hasta TA y concentrarse al vacío.
20 El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel
de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y
éter de petróleo para obtener 150 mg de cicloheptilmetanol
(83%).

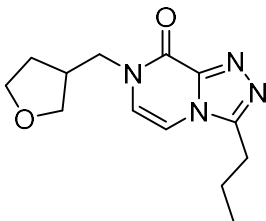
25 Paso 2: A una solución de cicloheptilmetanol (150 mg,
1.17 mmol) y TEA (236 mg, 2.34 mmol) en DCM (5 mL) se
añadió cloruro de metanosulfonilo (201 mg, 2.75 mmol) a 0
°C, se permitió que la reacción se calentara hasta 20 °C y

se agitó durante 0.5 horas. La solución se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (2 mL), H_2O (3×2 mL), salmuera (1 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró para obtener metanosulfonato de cicloheptilmetilo (250 mg), que se utilizó en el siguiente
5 paso directamente.

Paso 3: A una solución de metanosulfonato de cicloheptilmetilo (250 mg) y 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (187 mg, 1.05 mmol) en DMF (5 mL) se
10 añadió K_2CO_3 (241 mg, 1.75 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (2×5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2
15 mL) para obtener 100 mg de 7-(cicloheptilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (33%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz TMS): δ 6.91 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.08-
20 2.00 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H), 1.61-1.38 (m, 6H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). LCMS (MH $^+$): m/z = 289.1, t_R (minutos, Método 3) = 2.31

Ejemplo 11

25



30

3-Propil-7-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-**[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Paso 1: A una solución de ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico (600 mg, 5.17 mmol) en THF (15 mL) se añadió una solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1 M en THF (10.3 mL, 10.3 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 12 horas. La solución se enfrió a continuación hasta 20 °C y se añadió MeOH (4 mL). A continuación la reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas antes de enfriar hasta TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 200 mg de (tetrahydrofuran-3-il)metanol (38%).

Paso 2: A una solución de (tetrahydrofuran-3-il)metanol (200 mg, 1.96 mmol) y TEA (396 mg, 3.92 mmol) en DCM (15 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (448 mg, 3.92 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 hora. La solución se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (2 mL), H_2O (3×2 mL), salmuera (1 mL), se secó y se concentró para obtener metanosulfonato de (tetrahydrofuran-3-il)metilo (400 mg), que se utilizó en el siguiente paso directamente.

Paso 3: A una solución de metanosulfonato de (tetrahydrofuran-3-il)metilo (400 mg) y 3-propil-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (348 mg, 1.95 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K₂CO₃ (539 mg, 3.91 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con H₂O (2×10 mL). La
5 fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 mL) para obtener 200 mg de 3-propil-7-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (39%).

10 Se purificaron por SFC 200 mg del racemato de 3-propil-7-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona y se numeraron los enantiómeros de acuerdo con su orden de elución.

15 Estereoisómero 1: 160 mg (40%) ¹H RMN (CDCl₃ varian 400 MHz): δ 6.95 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=13.5, 7.3 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, J=9.1, 4.9 Hz, 1H), 2.97 (t, J=7.6 Hz,
20 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3H). LCMS (MH⁺): m/z = 263.1, t_R (minutos, Método 3) = 1.85

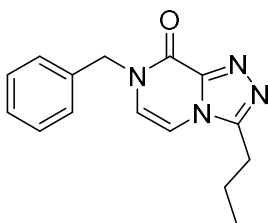
[α]_D²⁰ = + 9.33° (c = 0.10, MeOH).

25 Estereoisómero 2: 170 mg (43%). ¹H RMN (CDCl₃ varian 400 MHz): δ 6.94 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=13.5, 7.3 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, J=9.1, 4.9 Hz, 1H), 2.97 (t, J=7.6 Hz,

2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3H). LCMS (MH⁺): m/z = 263.1, t_R (minutos, Método 3) = 1.86

$[\alpha]_D^{20} = -7.67^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

5

Ejemplo 12

10

7-Bencil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-**8(7H)-ona:**

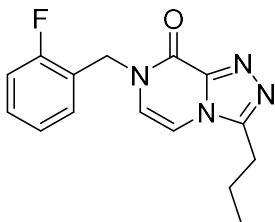
Se disolvieron 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-
15 alpirazina (101 mg, 0.514 mmol) y fenilmetanol (100 mg, 0.925 mmol) en dimetoxietano (3 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (41 mg, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió yoduro de sodio (154 mg, 1.03
20 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 min con irradiación de microondas. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a
25 0:1:0 a 0:0:1) para obtener 65 mg de 7-bencil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (45%). %), ¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7.38 (m, 5 H), 6.92 (d, J=6.0 Hz, 1 H),

30

6.68 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 2.97 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.96-1.87 (m, 2 H), 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 269.2, t_R (minutos, Método 1) = 0.50

Ejemplo 13

5



10

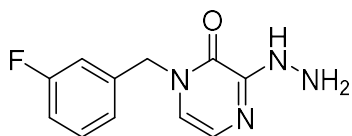
7-(2-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Se disolvieron 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (116 mg, 0.590 mmol), (2-fluorofenil)metanol (134 mg, 1.06 mmol) en dimetoxietano (3.5 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (43 mg, 1.1 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió yoduro de sodio (177 mg, 1.18 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 minutos con irradiación de microondas. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para obtener 8 mg de 7-(2-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (9%). ¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7.56 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.17 (m, 1

H), 7.12 (m, 1 H), 6.92 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 287.2, t_R (minutos, Método 1) = 0.51

5 **Ejemplo 14**

Intermedio 2:



10

1-(3-Fluorobencil)-3-hidrazinilpirazin-2(1H)-ona:

Paso 1: A una solución de (3-fluorofenil)metanamina (10.0 g, 80.0 mmol) en THF (40 mL) se añadió lentamente 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (9.78 mL, 87.9 mmol) a 0 °C. A
15 continuación la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. A continuación se añadió a la mezcla una solución de 2,2-dimetoxietan-1-amina (10.5 mL, 95.9 mmol) y DIPEA (41.8 mL, 239 mmol) en acetato de etilo (40 mL). La mezcla de
20 reacción se calentó a reflujo durante toda la noche y después se enfrió hasta TA. A la mezcla de reacción se añadió NaHCO₃ ac. sat. (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se
25 filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de DCM y metanol (DCM/MeOH=de 100/1 a 20/1) para

obtener 15 g de N1-(2,2-dimetoxietil)-N2-(3-fluorobencil)oxalamida (66%).

Paso 2: A una solución de N1-(2,2-dimetoxietil)-N2-(3-fluorobencil)oxalamida (1.00 g, 3.52 mmol) en ácido acético (20 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0.3 mL). A continuación, la reacción se calentó hasta 140 °C durante 2 h y después se enfrió hasta TA. La mezcla cruda se concentró y el residuo se añadió a MTBE (50 mL) y NaHCO₃ ac. sat. (50 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con H₂O (50 mL) y MTBE (50 mL) para obtener 500 mg de 1-(3-fluorobencil)-1,4-dihidropirazino-2,3-diona (64%).

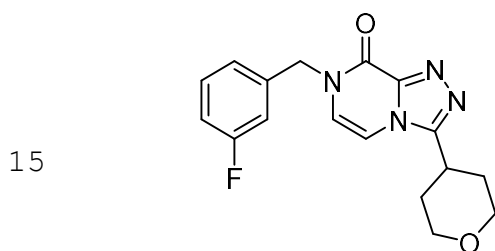
LCMS (MH⁺): m/z = 221.1, t_R (minutos, Método 3) = 1.95

Paso 3: Se añadió lentamente 1-(3-fluorobencil)-1,4-dihidropirazino-2,3-diona (8.0 g, 36 mmol) sobre POCl₃ (35 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h y después se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción cruda se vertió sobre agua-hielo (100 mL) y se ajustó el pH a aproximadamente 7 añadiendo NaHCO₃ ac. sat. (1 L). La mezcla se extrajo con DCM (2×500 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de acetato

de etilo y DCM (DCM/EtOAc = de 100/1 a 30/1) para obtener 6 g de 3-cloro-1-(3-fluorobencil)pirazin-2(1*H*)-ona (69%).

Paso 4: A una solución de 3-cloro-1-(3-fluorobencil)pirazin-2(1*H*)-ona (1 g, 4.19 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante toda la noche y a continuación se enfrió hasta 0 °C. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (20 mL), EtOH frío (20 mL) y se secó para obtener 800 mg de 1-(3-fluorobencil)-3-hidrazinilpirazin-2(1*H*)-ona (81%).

Ejemplo 15



7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-

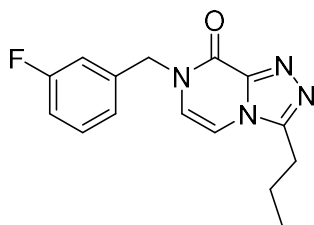
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7*H*)-ona:

20 Paso 1: A una solución enfriada (0°C) de 1-(3-fluorobencil)-3-hidrazinilpirazin-2(1*H*)-ona (300 mg, 1.28 mmol) en DCM (8 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonilo (209 mg, 1.41 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A la mezcla se añadió H_2O (5 mL). La fase orgánica se lavó con agua (10 mL), se secó

con Na₂SO₄ y se concentró para obtener 400 mg de *N'*-(4-(3-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carbohidrazida cruda (90%) que se utilizaron en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Paso 2: A una solución de *N'*-(4-(3-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carbohidrazida (400 mg, 1.16 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió POCl₃ (884 mg, 5.78 mmol). La mezcla se calentó a
10 reflujo durante 1.5 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se ajustó el pH del residuo a 7-8 añadiendo NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL). Las fases orgánicas
15 combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de DCM/metanol (DCM/MeOH = de 50/1 a 20/1) para obtener 122 mg
20 de 7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (32%). ¹H RMN (DMSO-d₆ varian 400): δ 7.69 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.41 - 7.36 (m, 1 H), 7.28 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.21 - 7.12 (m, 3
25 H), 5.11 (s, 2 H), 3.94 (d, J=11.6 Hz, 2 H), 3.52 - 3.46 (m, 2 H), 1.87 - 1.81 (m, 4 H). LCMS (MH⁺): m/z = 329.1, t_R (minutos, Método 3) = 1.68

Ejemplo 16



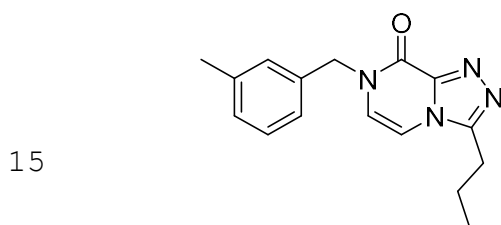
5 **7-(3-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Paso 1: A una solución de 2-((3-fluorobencil)oxi)-3-hidrazinilpirazina (1.5 g, 6.4 mmol) en cloroformo (20 mL) se añadió butiraldehído (0.508 g, 7.04 mmol) y la mezcla se
10 agitó durante 6 horas a TA y se enfrió posteriormente en un baño de hielo. Se añadió diacetato de yodobenceno (2.27 g, 7.04 mmol) y se retiró la refrigeración. La reacción se
15 agitó a TA durante 16 horas. La reacción cruda se concentró sobre celite y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y heptano para
20 obtener 1.5 g de 8-((3-fluorobencil)oxi)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (82%).

Paso 2: A una solución de 8-((3-fluorobencil)oxi)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1.43 g, 4.99 mmol) en DME (30 mL) se añadió yoduro de sodio (1.5 g, 1.0 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 minutos con
25 irradiación de microondas. A la reacción se añadió H₂O (50 mL) y se extrajo con DCM (3×60 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄,

se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y heptano para obtener 1.14 g de 7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (80%). ¹H
5 RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7.38 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 6.92 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 1.08 (t, J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 287.1, t_R (minutos,
10 Método 1) = 0.52

Ejemplo 17



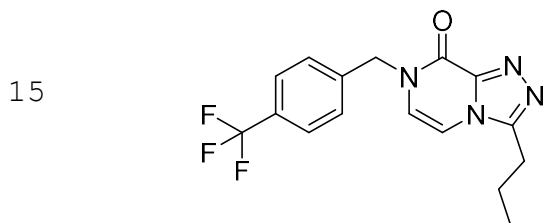
7-(3-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

20 A una solución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (94 mg, 0.48 mmol) y *m*-tolilmetanol (105 mg, 0.860 mmol) en DME (3 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (34 mg, 0.86 mmol) a TA y la
25 reacción se agitó durante 1 hora.

Se añadió yoduro de sodio (143 mg, 0.956 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción cruda se

concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para obtener 44 mg de 7-(3-metilbencil)-3-propil-
5 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (33%). ¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7.25 (m, 1 H), 7.13 (m, 3 H), 6.89 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 2.92 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.02 (t, 10 J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 283.3, t_R (minutos, Método 1) = 0.57

Ejemplo 18



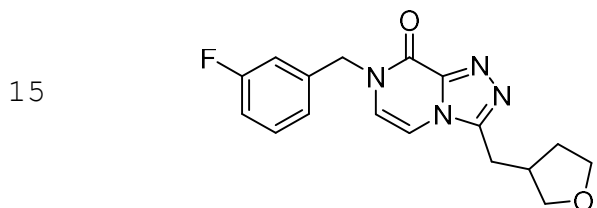
3-Propil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-

20 **[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una solución de 8-cloro-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (82 mg, 0.42 mmol) y (4-
(trifluorometil)fenil)metanol (114 mg, 0.646 mmol) en DME
25 (3.5 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (47 mg, 1.2 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se
añadió yoduro de sodio (140 mg, 0.932 mmol) y la reacción
se calentó a 200 °C durante 20 minutos con irradiación de

microondas. La mezcla de reacción cruda se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para
5 obtener 31 mg de 3-propil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (19%). ¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7.65 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 6.94 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 2.97 (t, 10 J=7.6 Hz, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 1.07 (t, J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 337.2, t_R (minutos, Método 1) = 0.62

Ejemplo 19



7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

20 Paso 1: A una mezcla de ácido 2-(tetrahydrofuran-3-yl)acético (1.00 g, 7.68 mmol) y SOCl₂ (10 mL) se añadió una gota de DMF y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 minutos.

25 La temperatura se llevó a 85 °C y se agitó durante 4 horas antes de que se concentrara al vacío.

El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: A una solución enfriada con hielo de 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (1.1 g, 7.7 mmol) y DIPEA (2.98 g, 23.1 mmol) en DCM (30 mL) se añadió cloruro de 2-(tetrahydrofuran-3-il)acetilo (1.1 g, 7.7 mmol) en DCM (8.0 mL). A continuación, se dejó que la reacción se calentara hasta TA y se agitó durante toda la noche.

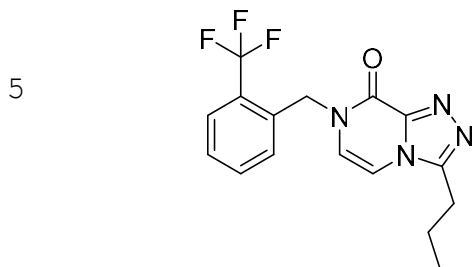
La mezcla de reacción se vertió sobre H₂O (100 mL) y se extrajo con DCM (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y heptano para obtener 714 mg de *N'*-(3-cloropirazin-2-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il)acetohidrazida (36%).

Paso 3: Una mezcla de *N'*-(3-cloropirazin-2-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il)acetohidrazida (200 mg, 0.779 mmol) y POCl₃ (597 mg, 3.90 mmol) en acetonitrilo (4.5 mL) se calentó durante 60 min a 100 °C con irradiación de microondas. A la reacción se añadió cuidadosamente K₂CO₃ ac. sat. (15 mL) y a continuación H₂O (20mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y

se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y heptano para obtener 73 mg de 8-cloro-3-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (39%).

Paso 4: A una solución de 8-cloro-3-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (72 mg, 0.30 mmol) y (3-fluorophenyl)methanol (46 mg, 0.36 mmol) disuelto en DME (2 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (22 mg, 0.54 mmol) a 0 °C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta TA y se agitó durante 3 horas. Se añadió yoduro de sodio (90 mg, 0.60 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se vertió sobre H₂O (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y heptano para obtener 26 mg de 7-(3-fluorobenzyl)-3-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-one (26%). ¹H RMN (CDCl₃ 600 MHz): δ 7.32 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 7.00 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.02 (m,

2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H). LCMS (MH⁺): m/z = 329.0, t_R (minutos, Método 2) = 0.47

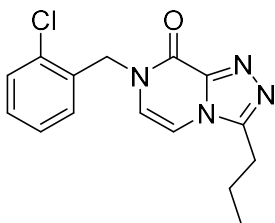
Ejemplo 20

10 **3-Propil-7-(2-(trifluorometil)bencil)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una solución de 8-cloro-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (88 mg, 0.45 mmol) y (2-
(trifluorometil)fenil)metanol (111 mg, 0.629 mmol) en
15 dimetoxietano (3.5 mL), se añadió NaH al 60% en aceite
mineral (35 mg, 0.88 mmol) a TA y la reacción se agitó
durante 2 horas. Se añadió yoduro de sodio (110 mg, 0.734
mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 min con
20 irradiación de microondas. La mezcla de reacción se
concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía
flash utilizando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc:
5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para
25 obtener 31 mg de 3-propil-7-(2-(trifluorometil)bencil)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (17%). ¹H RMN (CDCl₃
500 MHz): δ 7.76 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H),

7.40 (m, 1 H), 6.93 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 2.98 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.09 (t, J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 337.2, t_R (minutos, Método 1) = 0.60.

5

Ejemplo 21

10

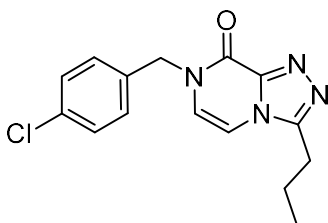
7-(2-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una solución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (108 mg, 0.549 mmol) y (2-clorofenil)metanol (153 mg, 1.07 mmol) en dimetoxietano (3 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (40 mg, 0.99 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió yoduro de sodio (165 mg, 1.10 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 min con irradiación de microondas. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para obtener 15 mg de 7-(2-clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (9%). ¹H RMN (CDCl₃

30

500 MHz): δ 7.44 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 6.90 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.88 (p, J=7.5 Hz, 2 H), 1.03 (t, J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 303.2, t_R (minutos, Método 1) = 0.56

5 **Ejemplo 22**



10

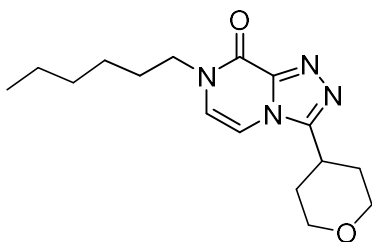
7-(4-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una solución enfriada en hielo de 3-propil-
15 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (201 mg, 1.13 mmol) en DMF (0.8 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (122 mg, 3.05 mmol). Se retiró la refrigeración y se continuó agitando durante 1 hora. A la reacción se
20 añadió 1-(bromometil)-4-clorobenceno (624 mg, 3.04 mmol) y se continuó agitando durante otras 3½ horas. La reacción se desactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. (2 mL) gota a gota. La mezcla se vertió a continuación sobre H₂O (20 mL)
25 y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un

gradiente de acetato de etilo y heptano para obtener 13 mg de 7-(4-clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (4%). ^1H RMN (CDCl_3 600 MHz): δ 7.35 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 6.91 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 2.93 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.04 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H). LCMS (MH^+): m/z = 303.2 t_R (minutos, Método 1) = 0.59

Ejemplo 23

10



15

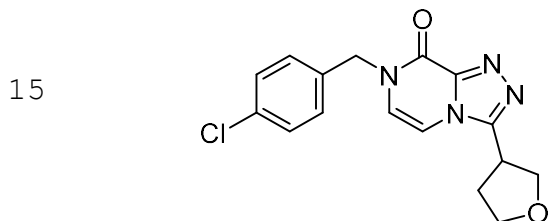
7-Hexil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una solución de clorhidrato de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.390 mmol), 1-bromohexano (148 mg, 0.898 mmol), K_2CO_3 (193 mg, 1.40 mmol) y NaI (5.84 mg, 0.039 mmol) en DMF (1.5 mL) se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash en sílice utilizando un gradiente de heptano, acetato de etilo y acetato de etilo+20% de MeOH (Heptano/EtOAc/EtOAc + 20%MeOH de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para obtener 26 mg de 7-hexil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-
5 [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (22%). ¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7.02 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 4.13 (m, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.23 (m, 1 H), 2.21 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.35 (m, 6
10 H), 0.91 (m, 3 H). LC-MS: m/z = 305.2 [M + H]⁺, t_R (minutos, Método 1) = 0.55.

Ejemplo 24



7-(4-Clorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-
20 **[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7*H*)-ona:**

Paso 1: A una solución de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (1.0 g, 8.6 mmol) en DMF (15 mL) se añadieron HATU (3.60 g, 9.47 mmol), DIPEA (1.22 g, 1.66 mL, 9.47 mmol) y finalmente 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (1.37 g, 9.47
25 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre Na₂CO₃ ac. sat. (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases orgánicas

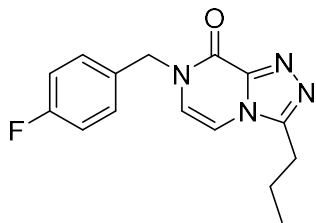
combinadas se lavaron con salmuera (3x25 mL), se secaron con MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y heptano para obtener 1.1 g
5 de *N'*-(3-cloropirazin-2-il)tetrahydrofuran-3-carbohidrazida (53%).

Paso 2: Una mezcla de *N'*-(3-cloropirazin-2-il)tetrahydrofuran-3-carbohidrazida (1.1 g, 4.5 mmol) y
10 POCl_3 (20 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con DCM (50 mL). La solución se vertió sobre agua-hielo (50 mL) y se ajustó el pH a un pH básico. Se separaron las fases y
15 la fase acuosa se extrajo con DCM (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de
20 acetato de etilo y heptano para obtener 285 mg de 8-cloro-3-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (28%).

Paso 3: A una solución de 8-cloro-3-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (80 mg, 0.36 mmol) y
25 (4-clorofenil)metanol (91 mg, 0.64 mmol) disueltos en dimetoxietano (2.2 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (26 mg, 0.64 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA

durante 2 horas. Se añadió yoduro de sodio (107 mg, 0.712 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 min con irradiación de microondas. La reacción cruda se vertió sobre H₂O (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y heptano para obtener 22 mg de 7-(4-clorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (19%). ¹H RMN (CDCl₃ 600 MHz): δ 7.35 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 7.11 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.61 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.12 (m, 2 H), 4.13 (m, 3 H), 3.89 (m, 2 H), 2.48 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H). LCMS (MH⁺): m/z = 331.2 t_R (minutos, Método 1) = 0.53.

Ejemplo 25



20

7-(4-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

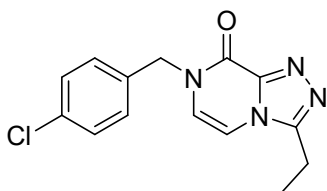
25

A una solución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (112 mg, 0.570 mmol) y (4-fluorofenil)metanol (129 mg, 1.03 mmol) en dimetoxietano

30

(3.5 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (41 mg, 1.0 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la reacción se añadió yoduro de sodio (171 mg, 1.14 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 min con irradiación de microondas. La reacción cruda se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para obtener 28 mg (16%) de 7-(4-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. 4-clorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4,]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. ¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7.39 (m, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 6.91 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.63 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H),), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 1.07 (t, J=7.4 Hz, 3 H). (t, J= . LCMS (MH⁺): m/z = 287.2, t_R (minutos, Método 1) = 0.52

20 **Ejemplo 26**



25 **7-(4-Clorobencil)-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

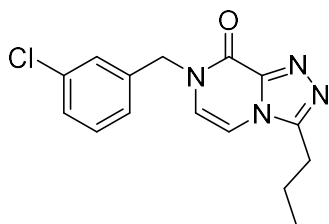
Paso 1: A una solución de 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (2.00 g, 13.8 mmol) en DCM (73 mL) se añadió propionaldehído (0.804 g, 13.8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió posteriormente
5 en un baño de hielo.

A la solución fría se añadió diacetato de yodobenceno (5.12 g, 15.9 mmol) y se permitió que se calentara hasta TA durante toda la noche. La reacción se lavó con H₂O (25 mL),
10 a continuación con salmuera (25 mL) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y heptano para obtener 1.84 g de 8-cloro-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-
15 a]pirazina (73%).

Paso 2: A una solución de 8-cloro-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (101 mg, 0.553 mmol) y (4-clorofenil)metanol (142 mg, 0.996 mmol) en dimetoxietano
20 (4.5 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (40 mg, 1.0 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la reacción se añadió yoduro de sodio (107 mg, 0.712 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 minutos con
25 irradiación de microondas. La mezcla de reacción se vertió sobre H₂O (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El

producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y acetato de etilo + 10% de metanol para obtener 21 mg de 7-(4-clorobencil)-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (13%). ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.36 (m, 2 H), 7.31 (m, 2 H), 6.91 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H),), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.46 (t, J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 389.1, t_R (minutos, Método 1) = 0.53

10 **Ejemplo 27**



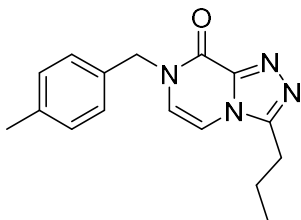
15

7-(3-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una solución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (97 mg, 0.49 mmol) y (3-clorofenil)metanol (127 mg, 0.888 mmol) en dimetoxietano (3 mL), se añadió NaH al 60% en aceite mineral (40 mg, 1.0 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la solución se añadió yoduro de sodio (148 mg, 0.987 mmol) y la reacción se calentó a 200 °C durante 20 min con irradiación de microondas. La reacción cruda se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash

utilizando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para obtener 30 mg de 7-(3-clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (20%). ¹H RMN (CDCl₃ 5 500 MHz): δ 7.32 (m, 3 H), 7.22 (m, 1 H), 6.92 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H),), 2.93 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.04 (t, J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 303.2, t_R (minutos, Método 1) = 0.58

10 **Ejemplo 28**



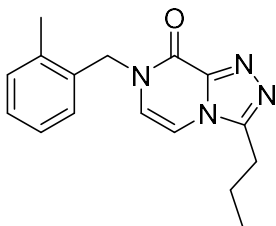
15

7-(4-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona

Una solución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (106 mg, 0.539 mmol) y 1-(bromometil)-4-metilbenceno (100 mg, 0.539 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 200 °C durante 20 min con irradiación de microondas. La reacción cruda se vertió sobre NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de

(éter de petróleo: EtOAc: 5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a 0:0:1) para obtener 24 mg de 7-(4-metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (13%). ¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7.24 (m, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 6.93 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H),), 2.91 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 283.3, t_R (minutos, Método 1) = 0.58

10 **Ejemplo 29**



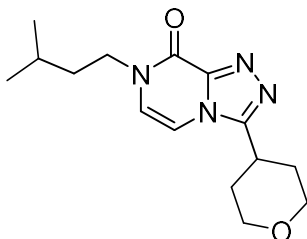
15

7-(2-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una solución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (105 mg, 0.534 mmol) y 1-(bromometil)-2-metilbenceno (104 mg, 0.562 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 200 °C durante 20 min con irradiación de microondas. La reacción cruda se vertió sobre NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente

de (heptano:acetato de etilo: 5%Et₃N/10%MeOH/85%EtOAc = de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para obtener 1.4 mg de 7-(2-metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1%). ¹H RMN (CDCl₃ 600 MHz): δ 7.25 (m, 3 H), 7.19 (m, 1 H), 6.86 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H),), 2.92 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.04 (t, J=7.4 Hz, 3 H). LCMS (MH⁺): m/z = 283.3, t_R (minutos, Método 1) = 0.56

10 **Ejemplo 30**



15

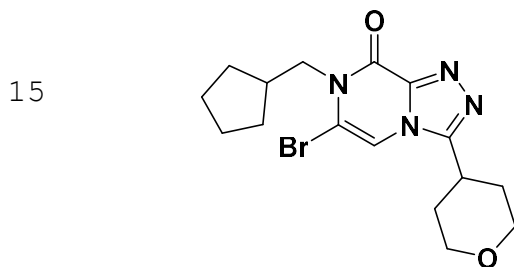
7-Isopentil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una solución de clorhidrato de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.390 mmol), 1-bromo-3-metilbutano (136 mg, 112 µL, 0.898 mmol), K₂CO₃ (192 mg, 1.389 mmol) y NaI (5.84 mg, 0.039 mmol) en DMF (1.5 mL) se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre H₂O y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice utilizando (Heptano/EtOAc/EtOAc + 20% de MeOH de 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para obtener 31 mg de 7-isopentil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (27%). ¹H RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7.01 (d, J= 6 Hz, 1 H), 6.69 (d, J= 6 Hz, 1 H), 4.16 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.22 (m, 1 H), 2.21 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 1.65 (m, 3 H), 1.00 (m, 6 H). LC-MS m/z = 291.2 [M + H]⁺: t_R (minutos, Método 5) = 0.58.

Ejemplo 31



20 **6-Bromo-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:**

Paso 1: A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina (44.50 mg, 199.14 mmol) en DCM (500 mL) se añadió tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído (23.87 g, 209.10 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1.5 h. LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se utilizó directamente en el siguiente paso como un líquido

25

30

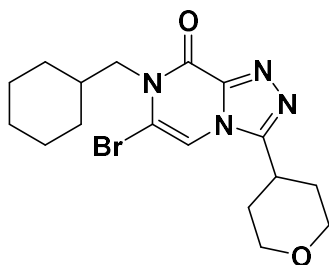
marrón. A continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió PhI(OAc)₂ (73.76 g, 229.01 mmol) en porciones. Tras la adición, la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. LCMS mostró que la reacción había finalizado. Se añadió K₂CO₃ ac. sat. (100 mL) a la mezcla lentamente y esta se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con MTBE (100 mL) y DCM (200 mL) para obtener 6-bromo-8-cloro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (48.00 g, 75.90% de rendimiento).

Paso 2: A una solución de 6-bromo-8-cloro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (20.0 g, 62.98 mmol) en THF (300 mL) y H₂O (60 mL) se añadió NaOH (5.04 g, 125.96 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió a 28 °C y se acidificó hasta pH 5-6 con HCl 1 N. La mezcla se filtró y la masa retenida sobre el filtro se lavó con agua (200 mL) y se secó al vacío para obtener 6-bromo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-ol (15.00 g, 79.62% de rendimiento).

Paso 3: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-ol (4.0 g,

13.37 mmol) en DMF (40 mL) se añadió (bromometil)ciclopentano (2.62 g, 16.04 mmol) y K₂CO₃ (2.77 g, 20.06 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 mL) y H₂O (50 mL). Las fase orgánica se lavó con H₂O (50 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El residuo se purificó mediante recristalización en DCM (50 mL) y EA (30 mL) para obtener 6-bromo-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1.20 g, 23.54% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.20 (s, 1H), 4.24 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2.54 min (MÉTODO 3), m/z = 381.0 [M + H]⁺.

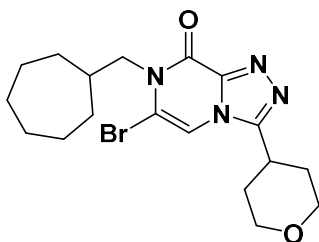
20 Ejemplo 32



25 6-Bromo-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-ol (5.0 g, 16.72 mmol) en DMSO (50 mL) se añadió (bromometil)ciclohexano (3.55 g, 20.06 mmol) y K₂CO₃ (3.47 g, 25.07 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. LCMS mostró un 40% del producto deseado. La mezcla se enfrió hasta 28 °C y después se añadió agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL, dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL, dos veces, dos veces), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para obtener 6-bromo-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (1.90 g, 28.75% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.19 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 5H). LC-MS: *t*_R = 2.66 min (MÉTODO 3), *m/z* = 395.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 33



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

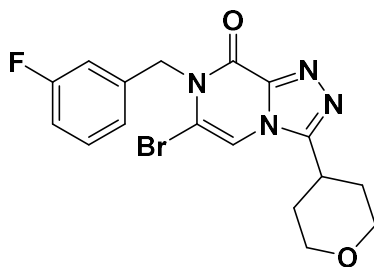
Paso 1: Se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M, 98.45 mL, 98.45 mmol) gota a gota a una solución de ácido cicloheptanocarboxílico (7.0 g, 49.23 mmol) en THF (50 mL) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó a 70 °C durante 12 h. La reacción se controló por TLC. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió MeOH (50 mL) gota a gota a la muestra. La muestra se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EA=20/1~3/1) para obtener cicloheptilmetanol (6.0 g, 95.06% de rendimiento).

Paso 2: A una solución enfriada (0 °C) de cicloheptilmetanol (4.00 g, 31.20 mmol) en DCM (40 mL) se añadieron TEA (6.31 g, 62.40 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (9.28 g, 81.01 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. TLC mostró que la reacción había finalizado. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener metanosulfonato de cicloheptilmetilo (6.00 g, 93.22% de rendimiento).

Paso 3: A una solución de 6-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (5.0 g, 16.72 mmol) en DMF anhidro (50 mL) se añadió metanosulfonato de cicloheptilmetilo (4.48 g, 21.74 mmol) y

CsF (5.08 g, 33.44 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. LCMS mostró un 21% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 mL) y H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL).
5 La fase orgánica se lavó con H₂O (30 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa
10 (base) para obtener 6-bromo-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (465.00 mg, 6.79% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.20 (s, 1H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.44-1.27 (m, 4H). LC-MS: *t*_R = 2.81 min (MÉTODO 3), *m/z* = 409.1 [M + H]⁺.

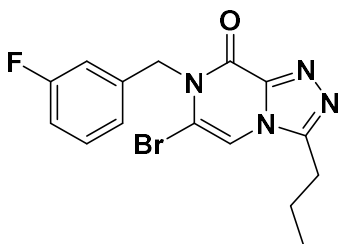
Ejemplo 34



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

A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-ol (5.00 g, 16.72 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (3.79 g, 20.06 mmol) y K₂CO₃ (3.47 g, 25.07 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 mL) y H₂O (50 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (50 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para obtener 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (3.90 g, 57.28% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H). LC-MS: *t*_R = 2.42 min (MÉTODO 3), *m/z* = 407.0 [M + H]⁺.

20 **Ejemplo 35**



25

6-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Paso 1: A una solución de 2,3-dicloropirazina (150 g, 1.01 mmol) en EtOH (700 mL) se añadió hidrazina monohidratada (124.53 g, 2.11 mmol, 85% en agua). La reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La
5 mezcla de reacción se enfrió y se filtró el precipitado. El sólido resultante se lavó con agua (100 mL, dos veces), a continuación con EtOH frío (150 mL, dos veces) y se secó a presión reducida para obtener 2-cloro-3-hidrazinilpirazina
10 (140 g, 96% de rendimiento).

Paso 2: A una suspensión de 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (156.5 g, 1.05 mol) en THF (1.2 L) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota una solución de TFAA
15 (295.6 g, 1.41 mol) en THF (0.3 L). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se vertió sobre H₂O (500 mL). Las fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc
20 (500 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener N'-(3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (300 g, 85% de pureza, 98% de
25 rendimiento).

Paso 3: A una suspensión de N'-(3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (150 g, 85% de pureza, 0.53 mol) en DCM (1.5 L) se añadió NBS (141.5 g, 0.79 mol) en

porciones. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EtOAc=5/1-3/1) para obtener N'-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (80 g, 75% de pureza, 94% de rendimiento) como un sólido negro.

Paso 4: A una suspensión de N'-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (150 g, 75% de pureza, 0.35 mol) en EtOH (1.2 L) se añadió HCl 12 N (100 mL) gota a gota. La solución se agitó a reflujo durante 6 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (300 mL) al matraz y se trató con NaHCO₃ sat. hasta pH = 8 (adición lenta). La solución se extrajo con EtOAc (500 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA=2:1) para obtener 5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina (75 g, 95% de rendimiento) como un polvo tostado. ¹H RMN (DMSO-d₆ varian 400 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.40 (s, 2H). LC-MS: t_R = 1.74 min (MÉTODO 3), m/z = 224.9 [M + H]⁺

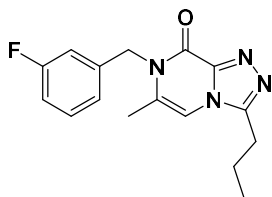
Paso 5: A una mezcla de 5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina (25.0 mg, 0.11 mmol) en DCM (600 mL) se añadió butanal (8.47 g, 0.12 mol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. A continuación se enfrió hasta 0 °C y se añadió $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (37.9 g, 0.12 mol) en porciones. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h más. Se vertió K_2CO_3 (ac.) sat. (50 mL) sobre la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA=2:1) para obtener 6-bromo-8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (22.00 g, 71% de rendimiento).

Paso 6: A una mezcla de 6-bromo-8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (12.0 g, 43.6 mmol) en THF (150 mL) y H_2O (30 mL) se añadió NaOH (3.5 g, 87.1 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2.5 h. El pH de la mezcla se ajustó a 5-6 con HCl 1N (ac.) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener 6-bromo-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (11.0 g, 98% de rendimiento).

Paso 7: A una suspensión de 6-bromo-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (550 mg, 2.1 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (485 mg, 2.57 mmol) en DMF (8 mL) se añadió K₂CO₃ (443.6 mg, 3.2 mmol) en una porción a 5 temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Y a continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (70 mL, dos veces). Las fases orgánicas 10 combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA=1:1-1:3) para obtener 6-bromo-7-(3-15 fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (380.00 mg, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆ varian 400 MHz): δ 8.09 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 2.97 (t, J=7.6 Hz, 20 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.62 min (MÉTODO 3), m/z = 365.0 [M + H]⁺.

Ejemplo 36

25

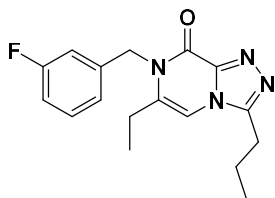


30

7-(3-Fluorobencil)-6-metil)-3-propil-**[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una mezcla de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 0.82 mmol) y [trifluoro(metil)-boranil]potasio(1+) (501 mg, 4.1 mmol) en dioxano (5 mL), se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (60 mg, 0.08 mmol) y K₂CO₃ (681 mg, 4.9 mmol) a temperatura ambiente en N₂. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 mL, dos veces, dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (20 mg, 8% de rendimiento) como un sólido gris. ¹H RMN (CDCl₃ varian 400 MHz): δ 7.26-7.19 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.88 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.47 min (MÉTODO 3), m/z = 301.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 37



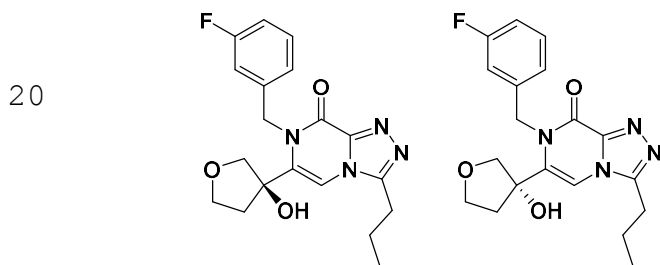
5 **6-Etil-7-(3-fluorobencil)-3-propil-**
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Paso 1: A una mezcla de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 0.82 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (190 mg, 1.2 mmol) en THF (5 mL), se añadió K₂CO₃ (227 mg, 1.64 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (60 mg, 82.2 micromol) a temperatura ambiente en N₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se añadió agua (10 mL). A continuación, se extrajo con EtOAc (30 mL, dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1-1:2) para obtener 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 57% de rendimiento).

Paso 2: A una solución de 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150

mg, 0.48 mmol) en MeOH (4 mL) se añadió Pd/C (húmedo, 10% de Pd con 50% de agua, 0.1 g). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (15 psi) a temperatura ambiente durante 10 min. La
5 mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH=50:1) para obtener 6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-
10 ona (80 mg, 53% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, varian 400 MHz): δ 7.29-7.26 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.26 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.07 (t, J=7.2
15 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.60 min (MÉTODO 3), m/z = 315.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 38



25 **7-(3-Fluorobencil)-6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y 2:**

Paso 1: A una suspensión de 6-bromo-8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (9.0 g, 32.7 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió metóxido de sodio (3.53 g, 65.3 mmol) en una porción a temperatura ambiente en N₂. La mezcla se
5 agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (100 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera saturada (20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se
10 purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo=3:1) para obtener 6-bromo-8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (7.40 g, 84% de rendimiento).

15 Paso 2: A una solución amarillo claro de 6-bromo-8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (2.0 g, 7.4 mmol) en THF (20 mL) se añadió i-PrMgCl-LiCl (17.02 mL, 22.1 mmol, 1.3 M) gota a gota a 0 °C en N₂. Tras la adición,
20 se agitó la solución roja a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadió dihidrofuran-3(2H)-ona (1.91 g, 22.1 mmol) como una solución en THF (2 mL) y se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se desactivó con NH₄Cl (ac.)
25 sat. y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=1:1-1:5) para obtener 3-(8-metoxi-3-propil-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)tetrahidrofuran-3-ol
(250 mg, 12% de rendimiento).

Paso 3: A una solución de 3-(8-metoxi-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)tetrahidrofuran-3-ol
5 (440 mg, 1.6 mmol) en MeOH (8 mL) se añadió HCl 2 M (ac.)
(8 mL) en una porción a temperatura ambiente. La solución
se agitó a 50 °C durante 20 h. La mezcla se concentró a
presión reducida a 50 °C. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH=10:1) para
obtener 6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (270 mg, 65% de
rendimiento) como un sólido amarillo.

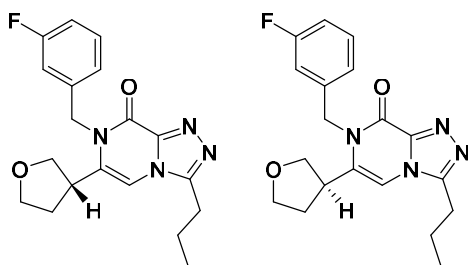
15 Paso 4: A una solución de 6-(3-
hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]pirazin-8-ol (250 mg, 0.95 mmol) y 1-(bromometil)-3-
fluorobenceno (214.6 mg, 1.14 mmol) en DMF (2 mL) se añadió
20 K₂CO₃ (261 mg, 1.89 mmol) en una porción. La suspensión se
agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión
reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó
con agua (10 mL), salmuera saturada (5 mL), se secó con
25 Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El
residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener
7-(3-fluorobencil)-6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-

propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 11% de rendimiento).

Paso 5: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 134.3 micromol) mediante SFC para obtener 7-(3-fluorobencil)-6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 (27 mg, 54 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 varian 400): δ 7.75 (s, 1H), 7.28-7.15 (m, 3H), 6.97-6.95 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.07~4.04 (m, 1H), 3.93 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.76 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 2.98 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.68 (s a, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $t_R = 2.48$ min (MÉTODO 3), $m/z = 373.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC-MS: $t_R = 8.05$ min, ee% = 100.00%, $[\alpha]_D^{20} = -58.67^\circ$ (c=0.10, MeOH).

Y 7-(3-fluorobencil)-6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2 (17 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 varian 400): δ 7.82 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.21-7.00 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.12~4.09 (m, 1H), 3.99 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.04 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.04 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.47$ min (MÉTODO 3), $m/z = 373.1$ $[M + H]^+$. SFC-MS: $t_R = 8.39$ min, ee% = 92.28%, $[\alpha]_D^{20} = +52.67$ (c=0.10, MeOH).

Ejemplo 39

7-(3-Fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y 2:

Paso 1: A una mezcla de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 821.5 μmol) y 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (242 mg, 1.23 μmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (2 mL), se añadió K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (60 mg, 82.2 μmol) en una porción. La mezcla se agitó a 70-80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL), salmuera saturada (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de

sílice (DCM/MeOH=20/1) para obtener 6-(2,5-dihidrofuran-3-il)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (260 mg, 76% de rendimiento, 85% de pureza) como un sólido amarillo.

5 Paso 2: A una solución de 6-(2,5-dihidrofuran-3-il)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (340 mg, 959.4 micromol) en MeOH (2 mL) se añadió Pd/C (50 mg, húmedo, 10% de Pd con 50% de agua) en una
10 porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-
15 (tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 17% de rendimiento).

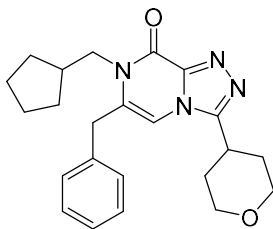
Paso 3: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-
20 ona (60 mg, 168.34 micromol) mediante SFC quiral para obtener 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 (10 mg, 17 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ varian 400): δ
25 7.26-7.20 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 3H), 6.80 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.54 (d, J=13.6Hz, 1H), 5.10 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.89 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 3H), 1.01 (t,

$J=7.6\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $t_R = 2.44$ min (MÉTODO 3), $m/z = 357.1$ $[M + H]^+$. SFC-MS: $t_R = 7.91$ min, ee% = 100%.

Y 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-3-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona,
5 estereoisómero 2 (9 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 varian 400): δ 7.33-7.30 (m, 1H), 7.01-6.87 (m, 4H), 5.70-5.55 (s a, 1H), 5.25-5.10 (s a, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 3H), 3.33 (s a, 1H), 2.97
10 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 3H), 1.08 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H). LC-MS: $t_R = 2.43$ min (MÉTODO 3), $m/z = 357.1$ $[M + H]^+$. SFC-MS: $t_R = 8.46$ min, ee% = 97.35%.

Ejemplo 40

15



20

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

Paso 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 1.67 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (5 mL) se añadió 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (547 mg, 2.51 mmol), Cs_2CO_3 (1.09 g, 3.34 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (122 mg, 167.16

micromol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100 °C durante 12 h en N₂. LC-MS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se extrajo con EA (20 mL, dos veces, dos veces). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para obtener 6-bencil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (230 mg, 41.05% de rendimiento).

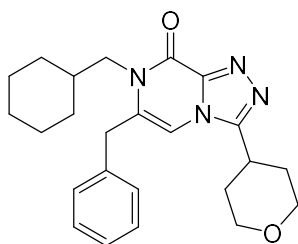
Paso 2: A una suspensión de 6-bencil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 161.11 micromol) en DMF (2 mL) se añadió (bromometil)ciclopentano (32 mg, 193.33 micromol) y K₂CO₃ (33 mg, 241.67 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 6-bencil-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (9.7 mg, 15% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.41-7.34 (m, 3H), 7.18 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H),

3.12-3.10 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.16-2.15 (m, 2H),
1.94-1.91 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 4H), 1.56-1.55 (m, 2H),
1.32-1.31 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2.83 min (MÉTODO 3), m/z =
393.2 $[M + H]^+$

5

Ejemplo 41

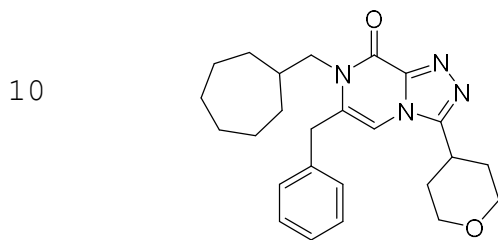
10



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

A una suspensión de 6-bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-
15 4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (70 mg,
225.55 micromol) en DMF (2 mL) se añadió
(bromometil)ciclohexano (48 mg, 270.66 micromol) y K_2CO_3 (47
mg, 338.33 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante
20 12 h. LCMS mostró que la reacción había finalizado. La
mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL)
y H_2O (20 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (20 mL), se
secó con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó
25 mediante HPLC preparativa (base) para obtener 6-bencil-7-
(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (5.50 mg, 5.83% de

rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7.41-7.34 (m, 3H),
7.17 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H),
3.95 (s, 2H), 3.78 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H),
3.12-3.10 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H),
1.75-1.66 (m, 3H), 1.63-1.58 (m, 4H), 1.17-1.03 (m, 4H).
LC-MS: $t_R = 2.46$ min (MÉTODO 6), $m/z = 407.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

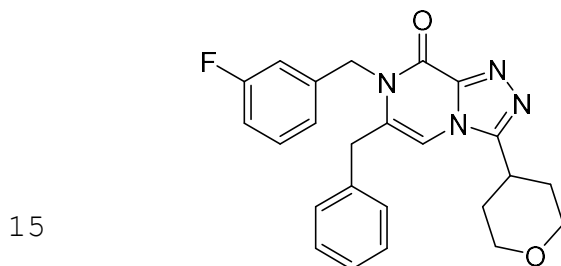
Ejemplo 42

15 **6-Bencil-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una suspensión de 6-bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 644.43 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió metanosulfonato de cicloheptilmetilo (173 mg, 837.76 micromol) y K_2CO_3 (134 mg, 966.65 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 24 h. LCMS mostró un 26% del producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (30 mL) y H_2O (30 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (30 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (base) para obtener 6-bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-

piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (22.60 mg, 8.27% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7.40-7.34 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.77 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 4H), 1.57-1.54 (m, 4H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2.66 min (MÉTODO 4), m/z = 421.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10 **Ejemplo 43**

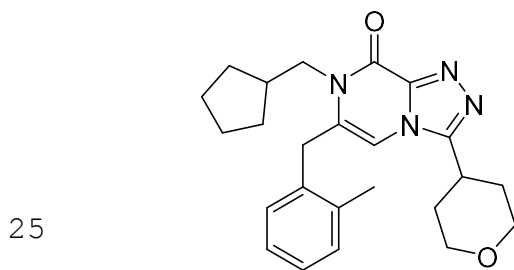


15 **6-(Bencil)-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una suspensión de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 245.56 micromol) en H_2O (0.5 mL) y THF (1 mL) se añadió 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (80 mg, 368.33 micromol), K_2CO_3 (68 mg, 491.11 micromol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (18 mg, 24.56 micromol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a

80 °C durante 12 h en N₂. LC-MS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se extrajo con acetato de etilo (10 mL, dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), se
5 secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 6-bencil-7-(3-fluorobencil)-
10 3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (5.90 mg, 5.74% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7.39-7.36 (m, 3H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.58 (t, *J*=10.0 Hz, 2H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H).
LC-MS: *t*_R = 2.70 min (MÉTODO 3), *m/z* = 419.2 [M + H]⁺

20 **Ejemplo 44**



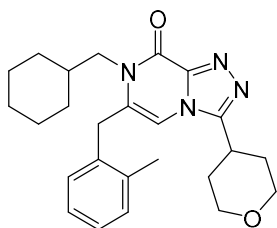
7-(Ciclopentilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Paso 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1.20 g, 4.01 mmol) en H₂O (10 mL) y dioxano (20 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (1.40 g, 6.02 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (294 mg, 401.00 micromol) y Cs₂CO₃ (2.61 g, 8.02 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100 °C durante 12 h en N₂.
10 TLC mostró que la reacción había finalizado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 mL), se secaron con Na₂SO₄,
15 se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para obtener 6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-
20 8(7H)-ona (500 mg, 20. % de rendimiento).

Paso 2: A una suspensión de 6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462.42 micromol) en DMF anhidro (5 mL)
25 se añadió (bromometil)ciclopentano (91 mg, 554.90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693.63 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 45% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20

mL) y H₂O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para obtener 7-(ciclopentilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (26.94 mg, 13% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.29-7.28 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 4H), 1.57-1.56 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2.92 min (MÉTODO 3), m/z = 407.2 [M + H]⁺

Ejemplo 45

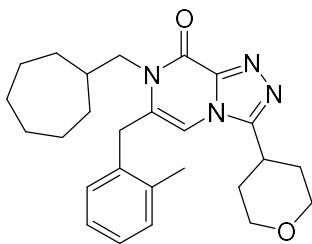


7-(Ciclohexilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462.42 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió (bromometil)ciclohexano (98 mg, 554.90 micromol) y K₂CO₃ (96

mg, 693.63 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 26% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 7-(ciclohexilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (21.94 mg, 11% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.29-7.27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.99 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.00-2.99 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 6H), 1.19-1.17 (m, 3H), 1.09-1.06 (m, 2H). LC-MS: *t*_R = 3.02 min (MÉTODO 3), *m/z* = 421.2 [M + H]⁺

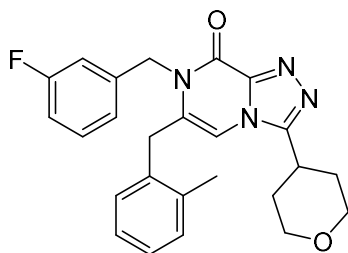
Ejemplo 46



7-(Cicloheptilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

A una suspensión de 6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462.42 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió metanosulfonato de cicloheptilmetilo (124 mg, 601.15 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693.63 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 22% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 7-(cicloheptilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (10.5 mg, 5.22% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.29-7.27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.00-2.99 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 3H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 4H), 1.57-1.52 (m, 4H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H). LC-MS: t_R = 3.11 min (MÉTODO 3), m/z = 435.2 [M + H]⁺

Ejemplo 47

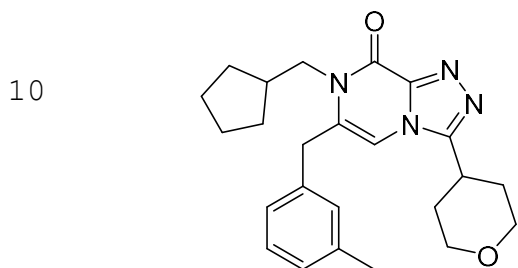


5 **7-(3-Fluorobencil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-
2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una suspensión de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-
10 8(7H)-ona (200 mg, 491.11 micromol) en dioxano (4 mL) y H₂O (2.00 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (171 mg, 736.67 micromol), K₂CO₃ (136 mg, 982.22 micromol) y dicloruro de 1,1'-
15 bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (36 mg, 49.11 micromol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 80 °C durante 12 h en N₂. LC-MS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se extrajo
20 con EA (20 mL, dos veces). La fase orgánica se lavó con agua (10 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante
25 HPLC prep. (base) para obtener 7-(3-fluorobencil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (13.75 mg, 6.47% de

rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7.33-7.30 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 3H), 7.01-6.99 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 5H), 1.87-1.84 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2.84 min (MÉTODO 3), m/z = 433.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 48



15 **7-(Ciclopentilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Paso 1: A una solución de 1-(clorometil)-3-metilbenceno (2.00 g, 14.22 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5.42 g, 21.34 mmol), KOAc (4.19 g, 42.67 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (1.04 g, 1.42 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a 80 °C durante 1 h en N_2 . La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con MTBE (100 mL) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró para obtener

20

25

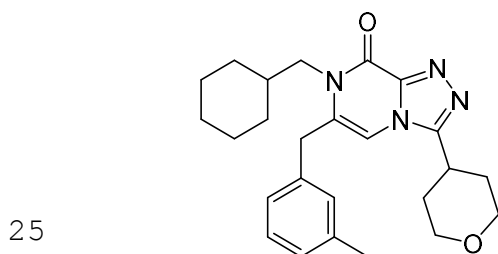
4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (4.00 g, crudo). El crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1.50 g, 5.01 mmol) en H₂O (10 mL) y dioxano (20 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (3.00 g, crudo), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (367 mg, 501.00 micromol) y K₂CO₃ (1.38 g, 10.02 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100 °C durante 12 h en N₂. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (30 mL) y H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua (30 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para obtener 6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (800 mg, 31.50% de rendimiento).

Paso 3: A una suspensión de 6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462.42 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió (bromometil)ciclopentano (90 mg, 554.90 micromol)

y K_2CO_3 (96 mg, 693.63 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 35% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para obtener 7-(ciclopentilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (25.60 mg, 13.62% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7.28-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 4H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 4H), 1.55-1.54 (m, 2H), 1.31-1.30 (m, 2H). LC-MS: t_R = 3.10 min (MÉTODO 3), m/z = 407.2 $[M + H]^+$

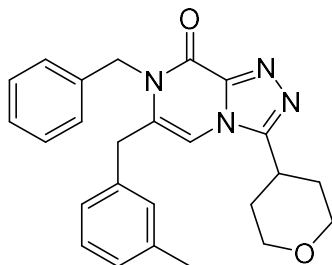
20 **Ejemplo 49**



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

A una suspensión de 6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462.42 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió (bromometil)ciclohexano (98 mg, 554.90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693.63 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 32% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para obtener 7-(ciclohexilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (12.60 mg, 6.48% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.28-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.14-3.12 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.73-1.72 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 5H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). LC-MS: t_R = 3.21 min (MÉTODO 3), m/z = 421.2 [M + H]⁺

25 **Ejemplo 50**



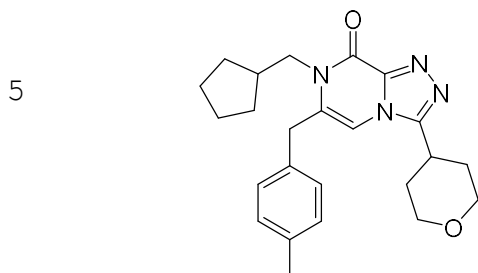
5

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

A una suspensión de 6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150
10 mg, 462.42 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió 1-(bromometil)3-fluorobenceno (105 mg, 554.90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693.63 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se
15 disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa
20 (base) para obtener 7-bencil-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (46.0 mg, 23.00% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 7.33-7.29 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H),
25 3.76 (s, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.34 (s,

3H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H). LC-MS: t_R = 3.01 min (MÉTODO 3), m/z = 433.1 $[M + H]^+$

Ejemplo 51



10

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

Paso 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1.00 g, 3.34 mmol) en H₂O (10 mL) y dioxano (20 mL) se añadió

15 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (1.16 g, 5.01 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (245 mg, 334.31 micromol) y Cs₂CO₃ (2.18 g, 6.69 mmol). La mezcla se

20 desgasificó con N₂ y se calentó a 100 °C durante 12 h en N₂. LC-MS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se extrajo con EA (20 mL, dos veces). La

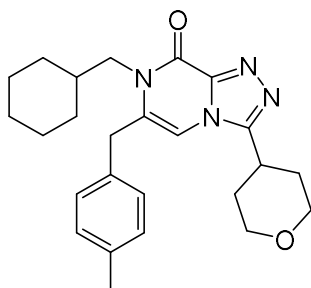
25 fase orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para obtener 6-(4-metilbencil)-3-

(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (500 mg, 38.62% de rendimiento).

Paso 2: A una suspensión de 6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (150 mg, 462.42 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió (bromometil)ciclopentano (91 mg, 554.90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693.63 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 44% del producto deseado.

la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para obtener 7-(ciclopentilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (47.00 mg, 24.74% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7.17 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 4H), 1.53-1.51 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H). LC-MS: *t*_R = 2.95 min (MÉTODO 3), *m/z* = 407.2 [M + H]⁺

Ejemplo 52

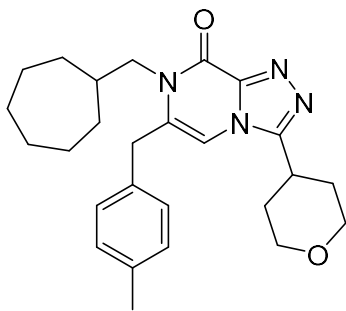


5

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

A una suspensión de 6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462.42 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió (bromometil)ciclohexano (98 mg, 554.90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693.63 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 32% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para obtener 7-(ciclohexilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (23.90 mg, 12.29% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.19 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 2H),

1.94-1.92 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 5H),
1.17-1.15 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H). LC-MS: t_R = 3.04 min
(MÉTODO 3), m/z = 421.3 $[M + H]^+$

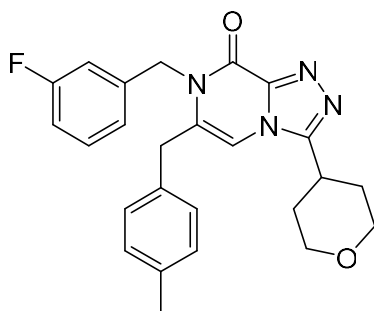
Ejemplo 53

**7-(Cicloheptilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-
2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una suspensión de 6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-
2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200
mg, 616.56 micromol) en DMF anhidro (10 mL) se añadió
metanosulfonato de cicloheptilmetilo (165 mg, 801.53
micromol) y K_2CO_3 (128 mg, 924.84 micromol). La mezcla se
calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 26% del
producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se
disolvió en DCM (20 mL) y H_2O (20 mL). La fase acuosa se
extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se
lavaron con H_2O (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron,
se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa
(base) para obtener 7-(cicloheptilmetil)-6-(4-metilbencil)-
3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-

8(7H)-ona (26.50 mg, 9.89% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 varian 400): δ 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.63-1.60 (m, 4H), 1.53-1.47 (m, 4H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 2.82$ min (MÉTODO 4), $m/z = 435.3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 54

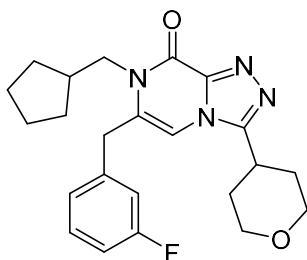


7-(3-Fluorobencil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 245.56 micromol) en dioxano (2 mL) y H_2O (1 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (86 mg, 368.33 micromol), K_2CO_3 (68 mg, 491.11 micromol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (18 mg, 24.56 micromol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a

80 °C durante 12 h en N₂. LC-MS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se extrajo con EA (10 mL, dos veces). La fase orgánica se lavó con agua (10 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC prep. (DCM/MeOH=20/1) para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (base) para obtener 7-(3-fluorobencil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (8.89 mg, 8.04% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.32-7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.02-6.99 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.18-3.17 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2.43 min (MÉTODO 6), m/z = 433.2 [M + H]⁺

Ejemplo 55



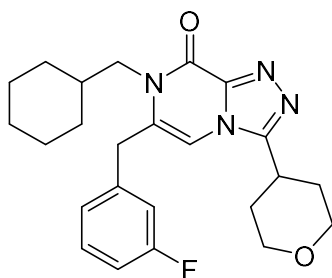
7-(Ciclopentilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Paso 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1.50 g, 5.01 mmol) en H₂O (4 mL) y dioxano (10 mL) se añadieron 2-(3-fluorobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.78 g, 7.52 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (734 mg, 1.0 mmol) y Cs₂CO₃ (3.27 g, 10.03 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100 °C durante 16 h en N₂. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para obtener 6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (190 mg, 11.6% de rendimiento) como un sólido negro.

Paso 2: A una suspensión de 6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (70 mg, 213.2 micromol) en DMF anhidro (3 mL) se añadió (bromometil)ciclopentano (42 mg, 255.8 micromol) y K₂CO₃ (44 mg, 320 micromol). A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C durante 36 h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa

para obtener 7-(ciclopentilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (15 mg, 17% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7.37-7.34 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.88 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 3H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 6H), 1.31-1.30 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 2.82$ min (MÉTODO 3), $m/z = 411.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 56

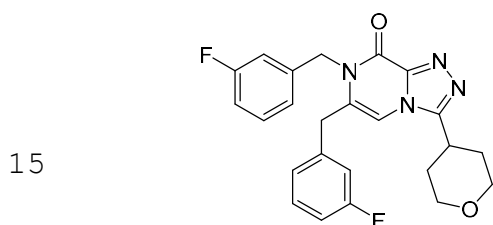


7-(Ciclohexilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (70 mg, 213.2 micromol) en DMF anhidro (3 mL) se añadieron (bromometil)ciclohexano (45 mg, 255.8 micromol) y K_2CO_3 (44 mg, 320 micromol). A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C durante 36 h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para obtener

7-(ciclohexilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-
piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (18 mg,
19% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7.37-7.34 (m,
1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.95 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.88 (d,
5 $J=9.6$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.95 (s,
2H), 3.74 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.18-3.13
(m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.74-1.60 (m,
7H), 1.75-1.03 (m, 4H). LC-MS: t_R = 2.92 min (MÉTODO 3),
10 m/z = 425.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

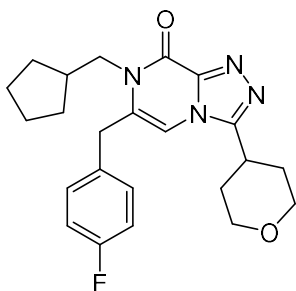
Ejemplo 57



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

20 A una suspensión de 6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-
2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (70
mg, 213.2 micromol) en DMF anhidro (3 mL) se añadieron 1-
(bromometil)3-fluorobenceno (48 mg, 255.8 micromol) y K_2CO_3
25 (44 mg, 320 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante
16 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (5 mL) y se
extrajo con DCM (5 mL, dos veces). La fase orgánica se lavó
con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo

se purificó mediante TLC prep. (DCM/MeOH=10/1) para obtener 6,7-bis(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (5 mg, 5% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H). LC-MS: *t_R* = 2.46 min (MÉTODO 3), *m/z* = 437.2 [M + H].

Ejemplo 58

15

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

20

Paso 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (1.50 g, 5.01 mmol) en H₂O (10 mL) y dioxano (20 mL) se añadieron 2-(4-fluorobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.78 g, 7.52 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (367 mg, 501.47

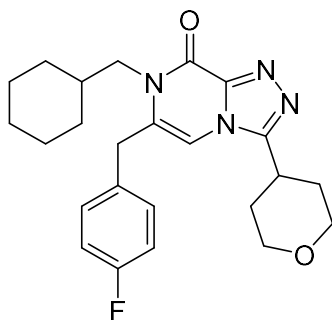
25

30

micromol) y Cs_2CO_3 (3.27 g, 10.03 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a 100 °C durante 12 h en N_2 . LC-MS mostró que la reacción había finalizado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H_2O (10
5 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice
10 (DCM/MeOH=100/1~20/1) para obtener 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (600 mg, 24.80% de rendimiento).

Paso 2: A una suspensión de 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-
15 8(7*H*)-ona (150 mg, 456.84 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió (bromometil)ciclopentano (89. mg, 548.21 micromol) y K_2CO_3 (95 mg, 685.27 micromol). La mezcla se calentó a 60
20 °C durante 12 h. LCMS mostró un 23% de TM. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 mL), se secaron
25 con Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante TLC prep. (DCM/MeOH=50/1) para obtener 7-(ciclopentilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (25.90

mg, 13.67% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 400MHz): δ 7.17-7.13 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.90 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.13-3.12 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 2.84$ min (MÉTODO 3), $m/z = 411.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

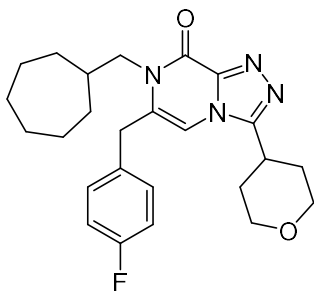
Ejemplo 59

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

A una suspensión de 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 456.84 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadieron (bromometil)ciclohexano (97 mg, 548.21 micromol) y K_2CO_3 (95 mg, 685.27 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 36% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante TLC prep. (DCM/MeOH=50/1) para obtener 7-(ciclohexilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (23.50 mg, 12.00% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.17-7.06 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.13-3.12 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 4H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2.92 min (MÉTODO 3), m/z = 425.2 [M + H]⁺

Ejemplo 60



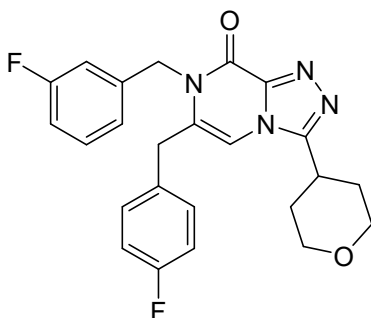
7-(Cicloheptilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 456.84 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió metanosulfonato de cicloheptilmetilo (122 mg, 593.90

micromol) y K_2CO_3 (95 mg, 685.27 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 21% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H_2O (20 mL). La fase acuosa se
5 extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para obtener 7-(cicloheptilmetil)-6-(4-
10 fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (6.00 mg, 2.96% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7.16-7.06 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.74-3.72 (m,
15 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 4H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2.67 min (MÉTODO 4), m/z = 439.2 $[M + H]^+$

20 **Ejemplo 61**

25

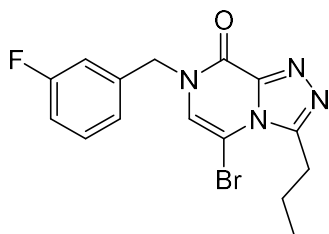


30

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

A una suspensión de 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 456.84 micromol) en DMF anhidro (5 mL) se añadieron 1-(bromometil)3-fluorobenceno (104 mg, 548.21 micromol) y K₂CO₃ (95 mg, 685.27 micromol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. LCMS mostró un 35% del producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para obtener 7-(3-fluorobencil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (37.90 mg, 19.01% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.33-7.30 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 4H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2.75 min (MÉTODO 3), m/z = 437.2 [M + H]⁺

Ejemplo 62



5 **5-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-**
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Paso 1: Una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (40 g, 158.17 mmol), nitrito de isopentilo (56 g, 474.51 mmol) y HCl/MeOH (8 mL, 1M) en MeOH (400 mL) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (150 mL), se lavó con NaHCO₃ (ac.) hasta pH = 7, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo=0/1~1/20) para obtener 3,5-dibromo-2-metoxipirazina (46 g, rendimiento: 96.4%) como un líquido amarillo.

20 Paso 2: Una solución de 3,5-dibromo-2-metoxipirazina (45 g, 0.167 mol) y NH₂NH₂.H₂O (15.7 g, 0.252 mol, 80%) en EtOH (250 mL) se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se lavó con agua, se filtró y se secó para obtener 5-bromo-3-hidrazinil-2-metoxipirazina (32 g, rendimiento: 86.9%).

Paso 3: Una solución de 5-bromo-3-hidrazinil-2-metoxipirazina (5 g, 22.83 mmol) y butiraldehído (1.73 g,

23.97 mmol) en DCM (60 mL) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió diacetato de yodobenceno (8.45 g, 26.23 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a 30 °C durante 2 horas. A continuación,
5 se vertió lentamente Na₂CO₃ (20 mL, sat. ac.) en la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante
10 cromatografía flash sobre gel de sílice (EA/PE=1/10~1/1) para obtener 5-bromo-8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (2 g, rendimiento: 32.4%).

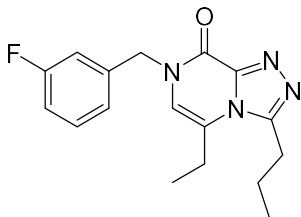
Paso 4: Una solución de 5-bromo-8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3.7 g, 13.6 mmol) en DCM
15 (260 mL) se añadió BBr₃ (17.1 g, 68.2 mmol, 80%) a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 12 horas. La solución se desactivó con agua (100 mL) y se agitó a 20 °C durante 0.5 horas. Se
20 añadió NaHCO₃ (sat. ac.) hasta un pH = 8. Se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (200 mL), se filtró y se concentró al vacío para obtener
5-bromo-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-
25 8(7H)-ona (2.6 g, rendimiento: 74%)

Paso 5: Una mezcla de 5-bromo-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (2.0 g, 7.78 mmol),
1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1.47 g, 7.78 mmol) y K₂CO₃

(2.15 g, 15.56 mmol) en DMF (60 mL) se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EA (50 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se lavó con
5 MTBE (2, dos veces 0 mL) para obtener 5-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (2 g, rendimiento: 71.4%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS):
δ 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m,
10 2H), 6.67 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H),
1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS: t_R =
2.069 min (MÉTODO 3), m/z = 365.0 [M + H]⁺

Ejemplo 63

15



20

5-Etil-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

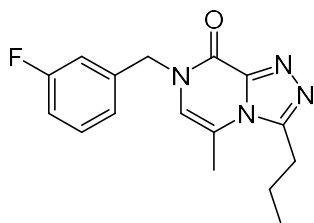
Paso 1: Una mezcla de 5-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg,
410.73 micromol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (127 mg, 821.47 micromol) y K₂CO₃ (170 mg,
25 1.23 mmol) en THF/H₂O (2 mL/1 mL) se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se concentró a

30

presión reducida a 30 °C. El residuo se vertió sobre agua (10 mL) y se agitó durante 20 min. La fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (5 mL), se secaron con Na₂SO₄,
5 se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (110 mg, 85.74% de rendimiento). **LC-MS:** $t_R = 0.693$ min (Método 7), $m/z = 312.9$ [M + H]⁺.

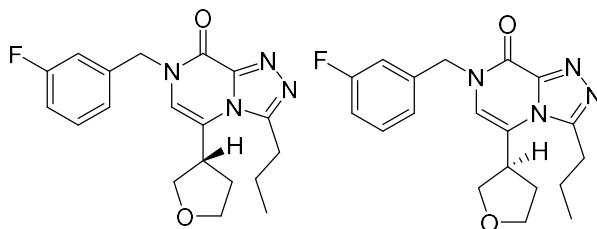
10 Paso 2: A una solución de 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 320.16 micromol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd/C (10 mg, 10% de Pd, 50% de agua) en N₂. La suspensión se desgasificó
15 al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (globo) a 20 °C durante 10 min. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida a 30 °C. El residuo se purificó mediante TLC prep. (DCM/MeOH=12/1) para obtener 5-
20 etil-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (24.3 mg, 23% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.12
25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
LC-MS: $t_R = 2.595$ min (MÉTODO 3), $m/z = 315.1$ [M + H]⁺

Ejemplo 64



5 **7-(3-Fluorobencil)-5-metil)-3-propil-**
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mezcla de 5-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 547.65
micromol) y la sal potásica de trifluoro(metil)-borano (200
10 mg, 1.64 mmol,) en dioxano/H₂O (10 mL /3 mL), se añadió
dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II)
(40 mg, 54.76 micromol). La solución amarronada se agitó a
15 90 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío, el
residuo se purificó mediante cromatografía en columna
(altura de la columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, gel de
sílice de 100-200 mesh, éter de petróleo/acetato de etilo
=10/1, 3/1) y a continuación mediante HPLC prep. para
20 obtener 7-(3-fluorobencil)-5-metil-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (25.5 mg, 15% de
rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ. 7.35 - 7.31 (m,
1H), 7.13 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 6.23 (s, 1H),
25 5.09 (s, 2H), 3.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.99
- 1.90 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.448
min (MÉTODO 3), m/z = 301.1 [M + H]⁺

Ejemplo 65

5

7-(3-Fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y 2:

10 Paso 1: Una mezcla de 5-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1.10 mmol) y 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (237 mg, 1.21 mmol) en dioxano/H₂O (5 mL/1 mL), se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (80 mg, 109.53 micromol) y se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

15 cromatografía sobre gel de sílice (altura de la columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, gel de sílice de 100-200 mesh, éter de petróleo/acetato de etilo =10/1, 1/1) y a continuación mediante HPLC preparativa para obtener 5-(2,5-

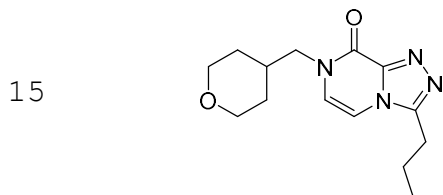
20 dihidrofuran-3-il)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 25.65% de rendimiento).

Paso 2: A una solución de 5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 253.96 micromol) en MeOH (6 mL) se añadió Pd/C (10 mg, 10% de Pd, 50% de agua) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (globo) a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida a 30 °C. El residuo se purificó mediante TLC prep. (EA/PE=1/0) para obtener 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: t_R = 0.659 min (Método 7), m/z = 356.9 [M + H]⁺.

Paso 3: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 168.35 micromol) mediante SFC para obtener 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 (15.10 mg, 25% de rendimiento) ¹H RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 4H), 3.68 - 3.71 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 3H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.423 min (MÉTODO 3), m/z = 357.2 [M + H]⁺. SFC: t_R = 10.2 min, ee% = 100%. $[\alpha]_D^{20}$ = +81.67 (c = 0.10, CHCl₃).

Y 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2_10 (18.70 mg, 30% de rendimiento) ^1H RMN (CDCl_3 varian 400): δ 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 4H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 3H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.424 min (MÉTODO 3), m/z = 357.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 10.76 min, ee% = 97.89%. $[\alpha]_D^{20}$ = -81.67 (c = 0.10, CHCl_3).

Ejemplo 66



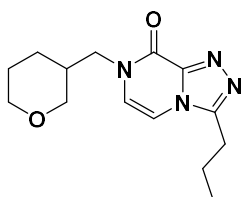
3-Propil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

20 A una solución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.1 mmol) y 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (241 mg, 1.35 mmol) en DMF (2 mL) se añadió K_2CO_3 (310 mg, 2.2 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con DCM 25 (20 mL) y se lavó con agua (5 mL, dos veces). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se lavó

con MeOH (2 mL) para obtener 3-propil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (120 mg, rendimiento: 54%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 6.91 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=11.6, 3.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.34 (td, J=11.6, 1.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.40 (dq, J=4.0, 12.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 1.93 min (MÉTODO 3), m/z = 277.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 67



3-Propil-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y 2:

Paso 1: A una solución de (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanol (300 mg, 2.58 mmol) y TEA (522 mg, 5.17 mmol) en DCM (10 mL) se añadió MsCl (355 mg, 3.10 mmol) a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución se lavó con NaHCO₃ (ac. 2 mL), agua (tres veces, 2 mL), salmuera (una vez, 1 mL), se secó y se concentró para obtener metanosulfonato de

(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metilo (500 mg), que se utilizó en el siguiente paso directamente.

Paso 2: A una solución de metanosulfonato de (tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metilo (500 mg, 2.58 mmol) y 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (413 mg, 2.32 mmol) en DMF (30 mL) se añadió K₂CO₃ (534 mg, 3.87 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con agua (dos veces, 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 mL) para obtener 3-propil-7-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (400 mg, 15 rendimiento: 56%).

Paso 3: Se purificó 3-propil-7-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (400 mg, 1.45 mmol) mediante SFC para obtener 3-propil-7-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1 (160 mg, rendimiento: 40.0%), ¹H RMN (CDCl₃ varian 400): δ 6.93 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, *J*=11.6, 7.6 Hz, 1H), 2.97 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.06 (t, *J*=7.4 Hz, 3H). LC-MS: *t*_R = 1.99 min (MÉTODO 3),

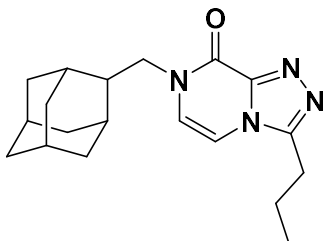
$m/z = 277.2$ $[M + H]^+$. SFC-MS: $t_R = 9.60$ min, ee% = 99.68%.

$[\alpha]_D^{20} = -11.33$ (c = 0.10, MeOH).

Y 3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2
5 (170 mg, rendimiento: 42.5%). 1H RMN ($CDCl_3$ varian 400): δ
6.94 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.01-3.94
(m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.37 (dd,
 $J=11.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.23-2.12 (m,
10 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.62-1.53 (m,
1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R =$
1.99 min (MÉTODO 3), $m/z = 277.2$ $[M + H]^+$. SFC-MS: $t_R =$
10.81 min, ee% = 99.50%. $[\alpha]_D^{20} = +12.33^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

15

Ejemplo 68



20

**7-((1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-il)metil)-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Paso 1: Se añadió un complejo de borano-
25 tetrahidrofurano (1 M, 4.44 mL, 2.00 eq.) gota a gota a una
solución de ácido (1r,3r,5r,7r)-adamantano-2-carboxílico
(400 mg, 2.22 mmol, 1.00 eq.) en THF (15 mL) a 0°C. A

continuación, la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió MeOH (3 mL) gota a gota a la mezcla. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre
5 gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para obtener ((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-2-il)metanol (250.00 mg, 1.35 mmol, 60.96% de rendimiento, 90% de pureza).

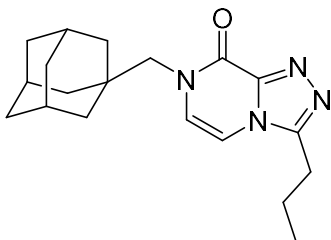
Paso 2: A una solución enfriada (0 °C) de
10 ((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-2-il)metanol (250 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq.) en DCM (10 mL) se añadieron Et₃N (304 mg, 3.01 mmol, 2.00 eq.) y MsCl (207 mg, 1.80 mmol, 1.20 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se controló
15 por TLC. Se añadió agua (5 mL) a la mezcla. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener metanosulfonato de ((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-2-il)metilo (350 mg, 95.49% de rendimiento) como un aceite
20 amarillo claro.

Paso 3: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (200 mg, 1.12 mmol, 1.00 eq.) en DMF (10 mL) se añadió metanosulfonato de
25 ((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-2-il)metilo (328 mg, 1.34 mmol, 1.20 eq.) y K₂CO₃ (310 mg, 2.24 mmol, 2.00 eq.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 48 h. La reacción se controló por LCMS. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió

en DCM (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró y se purificó mediante TLC prep. (DCM/MeOH=50/1) para obtener 7-(((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-2-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-
5 a]pirazin-8(7*H*)-ona (9.00 mg, 2.46% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6.90 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 4.10 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 2.95 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 2.17 - 2.10 (m, 1 H), 2.05 - 2.00 (m, 2 H), 1.93 - 1.84 (m, 6 H), 1.75 - 1.64 (m, 6 H), 1.61 - 1.59 (m, 2 H), 1.06 (t, 10 *J*=7.2 Hz, 3 H). LC-MS: *t*_R = 2.26 min (MÉTODO 4), *m/z* = 327.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 69

15



20

7-(((3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-1-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7*H*)-ona:

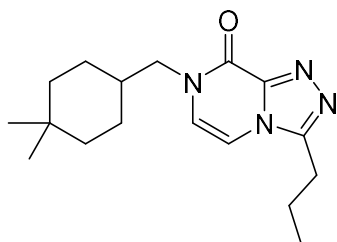
Paso 1: A una solución enfriada (0 °C) de ((3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-1-il)metanol (250 mg, 1.50 mmol) en
25 DCM (10 mL) se añadieron Et₃N (304 mg, 3.01 mmol) y MsCl (207 mg, 1.80 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se controló por TLC. Se añadió agua (5 mL) a la

mezcla. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener metanosulfonato de ((3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-1-il)metilo (350 mg, 95.49% de rendimiento).

Paso 2: A una suspensión de 3-propil-
5 [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (160 mg, 897.92 micromol) en DMF (5 mL) se añadieron metanosulfonato de ((3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-1-il)metilo (263 mg, 1.08 mmol) y K₂CO₃ (248 mg, 1.80 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C
10 durante 20 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con MeOH (10 mL)
15 para obtener 7-(((3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-1-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (51 mg, 17.43% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6.85 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 2.96 (t, *J*=7.2
20 Hz, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 1.94 - 1.89 (m, 2 H), 1.72 - 1.63 (m, 12 H), 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H). LC-MS: *t*_R = 3.07 min (método 9), *m/z* = 327.1 [M + H]⁺.

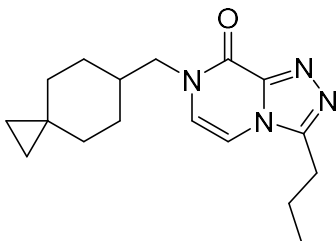
Ejemplo 70:

25



5 **7-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-3-propil-**
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.12 mmol) en DMF (5 mL) se
10 añadieron 4-(bromometil)-1,1-dimetilciclohexano (276 mg, 1.35 mmol, 1.20 eq.) y K₂CO₃ (310 mg, 2.24 mmol, 2.00 eq.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y H₂O (10
15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con MeOH (10 mL) para obtener 7-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]
20 alpirazin-8(7H)-ona (102 mg, 30% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6.90 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 2.95 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.93 - 1.88 (m, 2 H), 1.80 - 1.70 (m, 1 H), 1.50 - 1.42 (m, 2
25 H), 1.33 - 1.39 (m, 2 H), 1.25 - 1.14 (m, 4 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 0.89 (s, 6 H). LC-MS: t_R = 2.84 min (MÉTODO 3), m/z = 303.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 71

5

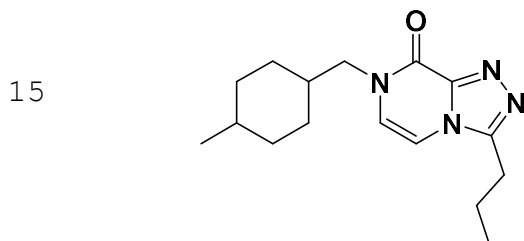
3-Propil-7-(espiro[2.5]octan-6-ilmetil)-**[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona**

Paso 1: A una solución enfriada (0 °C) de
10 espiro[2.5]octan-6-ilmetanol (200 mg, 1.43 mmol) en DCM (10
mL) se añadieron Et₃N (289 mg, 2.86 mmol) y MsCl (197 mg,
1.72 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La
reacción se controló por TLC. Se añadió agua (5 mL) a la
15 mezcla. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se
concentró para obtener metanosulfonato de espiro[2.5]octan-
6-ilmetilo (310 mg, 99.3% de rendimiento) como un aceite
amarillo claro.

20 Paso 2: A una suspensión de 3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.12 mmol)
en DMF (5 mL) se añadieron metanosulfonato de
espiro[2.5]octan-6-ilmetilo (293 mg, 1.34 mmol) y K₂CO₃ (310
25 mg, 2.24 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h.
La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10
mL) y H₂O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se

filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con MeOH (10 mL) para obtener 3-propil-7-(espiro[2.5]octan-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 27% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6.91 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 6.63 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 3.84 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 2.95 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.93 - 1.88 (m, 3 H), 1.69 - 1.65 (m, 4 H), 1.25 - 1.43 (m, 2 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 0.92 - 0.88 (m, 2 H), 0.29 - 0.26 (m, 2 H), 0.20 - 0.18 (m, 2 H). LC-MS: t_R = 2.71 min (MÉTODO 3), m/z = 301.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 72



7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil-

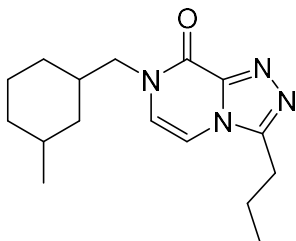
20 **[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Paso 1: A una solución enfriada (0 °C) de (4-metilciclohexil)metanol (250 mg, 1.95 mmol) en DCM (10 mL) se añadieron TEA (395 mg, 3.90 mmol) y MsCl (268.05 mg, 2.34 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua (5 mL) a la mezcla. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener

metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (400 mg, 99.43% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Paso 2: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1.40 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (376 mg, 1.82 mmol) y K₂CO₃ (388 mg, 2.81 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con MeOH (10 mL) para obtener 7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (69 mg, 17.09% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6.90 (dd, J=6.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.62 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 3.90 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 3.80 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 2.95 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.93 - 1.88 (m, 2 H), 1.72 - 1.69 (m, 2 H), 1.49 - 1.47 (m, 2 H), 1.45 - 1.30 (m, 2 H), 1.08 - 1.04 (m, 5 H), 0.96 - 0.86 (m, 5 H). LC-MS: t_R = 2.70 min (MÉTODO 3), m/z = 289.2 [M + H]⁺.

Los dos diastereoisómeros, *cis* y *trans*, se separaron mediante SFC, para obtener 7-(((1*s*,4*s*)-4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona y 7-(((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona.

Ejemplo 73

5

7-((3-metilciclohexil)metil)-3-propil-**[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

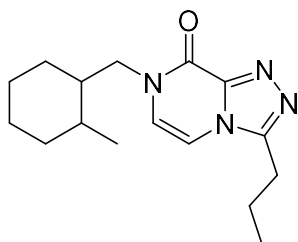
Paso 1: Se añadió un complejo de borano-
10 tetrahidrofurano (1 M, 7.03 mL, 2.00 eq.) gota a gota a una
solución de ácido 3-metilciclohexano-1-carboxílico (500 mg,
3.52 mmol) en THF (15 mL) a 0°C. A continuación, la mezcla
se agitó a 60 °C durante 12 h. A continuación, la mezcla se
15 enfrió hasta 0 °C y se añadió MeOH (3 mL) gota a gota a la
mezcla. La mezcla se concentró y el residuo se purificó
mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (éter de
petróleo/acetato de etilo=50/1~10/1) para obtener (3-
20 metilciclohexil)metanol (440 mg, 97.50% de rendimiento)
como un aceite incoloro.

Paso 2: A una solución enfriada (0 °C) de (3-
metilciclohexil)metanol (200 mg, 1.56 mmol) en DCM (10 mL)
25 se añadieron Et₃N (316 mg, 3.12 mmol) y MsCl (790 mg, 6.90
mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción
se controló por TLC. Se añadió agua (5 mL) a la mezcla. La

fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener metanosulfonato de (3-metilciclohexil)metilo (320 mg, 99.43% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 3: A una suspensión de 3-propil-
5 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.12 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron metanosulfonato de (3-metilciclohexil)metilo (278 mg, 1.35 mmol) y K_2CO_3 (310 mg, 2.24 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La
10 mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC prep. (DCM/MeOH=50/1) para obtener 7-((3-metilciclohexil)metil)-
15 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona como una mezcla de isómeros *cis/trans* (119.20 mg, 413 micromol, 36% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 varian 400): δ 6.90 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H), 3.91 - 3.84 (m, 0.48 H),
20 3.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1.52 H), 2.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.21 - 2.05 (m, 0.2 H), 1.92 - 1.84 (m, 3 H), 1.77 - 1.70 (m, 1.3 H), 1.62 - 1.45 (m, 1.7 H), 1.41 - 1.15 (m, 3 H), 1.04 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 0.95 - 0.85 (m, 5 H), 0.68 - 0.65 (m, 0.8
25 H). LC-MS: t_R = 2.70 min (MÉTODO 3), m/z = 289.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 74



5 **7-((2-metilciclohexil)metil)-3-propil-**
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

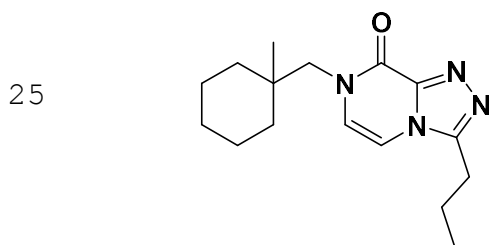
Paso 1: Se añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 7.03 mL, 2.00 eq.) gota a gota a una
10 solución de ácido 3-metilciclohexano-1-carboxílico (500.00
mg, 3.52 mmol, 1.00 eq.) en THF (15 mL) a 0°C. A
continuación, la mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. A
continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió
15 MeOH (3 mL) gota a gota a la mezcla. La mezcla se concentró
y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre
gel de sílice (PE/EA=50/1~10/1) para obtener (3-
metilciclohexil)metanol (440 mg, 97% de rendimiento).

20 Paso 2: A una solución enfriada (0 °C) de (3-
metilciclohexil)metanol (200 mg, 1.56 mmol) en DCM (5 mL)
se añadieron Et₃N (316 mg, 3.12 mmol) y cloruro de
metanosulfonilo (214 mg, 1.87 mmol). La mezcla se agitó a 0
25 °C durante 1 h. La reacción se controló por TLC. Se añadió
agua (5 mL) a la mezcla. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄,

se filtró y se concentró para obtener metanosulfonato de (2-metilciclohexil)metilo (320 mg, 99% de rendimiento).

Paso 3: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.12 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron metanosulfonato de (2-metilciclohexil)metilo (277 mg, 1.34 mmol) y K₂CO₃ (310 mg, 2.24 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC prep. (DCM/MeOH=50/1) para obtener 7-((2-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona como una mezcla de isómeros *cis/trans* (89 mg, 27.68% de rendimiento).
¹H RMN (CDCl₃ varian 400): δ 6.87 - 6.83 (m, 1 H), 6.60 - 6.53 (m, 1 H), 4.12 - 4.07 (m, 0.3 H), 3.92 - 3.85 (m, 0.1 H), 3.81 - 3.77 (m, 1.3 H), 3.68 - 3.64 (m, 0.3 H), 2.89 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 1.96 - 0.91 (m, 18 H). LC-MS: t_R = 2.66 min (MÉTODO 3), m/z = 289.2 [M + H]⁺.

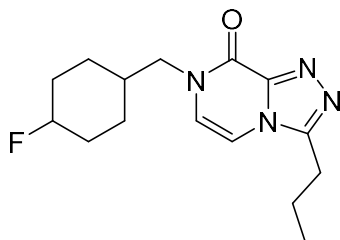
Ejemplo 75:



7-((1-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.12 mmol) en DMF (5 mL) se
añadieron 1-(bromometil)-1-metilciclohexano (257 mg, 1.34
mmol) y K_2CO_3 (310 mg, 2.24 mmol). La mezcla se calentó a
100 °C durante 20 h. La mezcla se concentró y el residuo se
disolvió en DCM (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica se
secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener el
producto crudo. El producto crudo se lavó con MeOH (10 mL)
para obtener 7-((1-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (36 mg, 10.99% de
rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 6.86 (d, $J=6.4$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 2.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.94 - 1.88 (m, 2 H), 1.60 - 1.56 (m, 5 H), 1.46 - 1.38 (m, 5 H), 1.06 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 0.99 (s, 3 H).
LC-MS: t_R = 2.66 min (MÉTODO 3), m/z = 289.2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 76



**7-((4-Fluorociclohexil)metil)-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:**

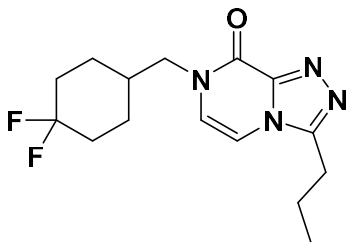
Paso 1: Se añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 4.11 mL, 2.00 eq.) gota a gota a una
5 solución de ácido 4-fluorociclohexano-1-carboxílico (300 mg,
2.05 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla
se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a 0 °C
y se añadió MeOH (3 mL) gota a gota a la mezcla. La mezcla
10 se concentró y el residuo se purificó mediante
cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EA=50/1~5/1)
para obtener (4-fluorociclohexil)metanol (200 mg, 73.81% de
rendimiento) como un aceite incoloro.

15 Paso 2: A una solución enfriada (0 °C) de (4-
fluorociclohexil)metanol 2 (200 mg, 1.51 mmol) en DCM (10
mL) se añadieron TEA (306 mg, 3.03 mmol) y MsCl (208 mg,
1.82 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La
20 reacción se controló por TLC. Se añadió agua (5 mL) a la
mezcla. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se
concentró para obtener metanosulfonato de (4-
fluorociclohexil)metilo (310 mg, 97.64% de rendimiento)
25 como un aceite amarillo.

Paso 3: A una suspensión de 3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (190 mg, 1.07 mmol)
en DMF (10 mL) se añadieron metanosulfonato de (4-

fluorociclohexil)metilo (269 mg, 1.28 mmol) y K_2CO_3 (295 mg, 2.13 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se
5 filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con MeOH (10 mL) para obtener 7-((4-fluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona como una mezcla de isómeros *cis/trans*
10 (62 mg, 19.88% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 6.92 (dd aparente, $J=6.0, 8.8$ Hz, 1 H), 6.61 (dd aparente, $J=4.0, 6.0$ Hz, 1 H), 4.90 - 4.78 (m, 0.5 H), 4.58 - 4.40 (m, 0.5 H), 3.81 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H),
15 2.18 - 1.75 (m, 4 H), 1.63 - 1.41 (m, 6 H), 1.20 - 1.09 (m, 1 H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H). LC-MS: $t_R = 2.26$ min (MÉTODO 3), $m/z = 293.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 77

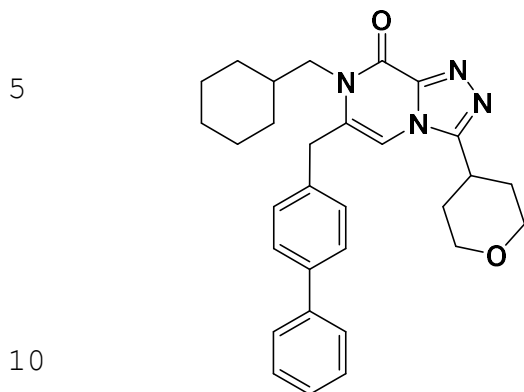


25 7-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Paso 1: A una solución enfriada (0 °C) de (4,4-difluorociclohexil)metanol (200 mg, 1.33 mmol) en DCM (10 mL) se añadieron TEA (270 mg, 2.66 mmol) y MsCl (183 mg, 1.60 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La
5 reacción se controló por TLC. Se añadió agua (5 mL) a la mezcla. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener metanosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo (300 mg, 98.82% de rendimiento).

10 Paso 2: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1.12 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron metanosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo (307 mg, 1.35 mmol) y K₂CO₃ (310
15 mg, 2.24 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El
20 producto crudo se lavó con MeOH (10 mL) para obtener 7-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (28 mg, 7.94% de
rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6.93 (d, J=6.0 Hz, 1
25 H), 6.62 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 2.96 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.16 - 2.11 (m, 3 H), 1.93 - 1.88 (m, 2 H), 1.79 - 1.62 (m, 4 H), 1.42 - 1.38 (m, 2 H), 1.06 (t,

$J=7.6$ Hz, 3 H). LC-MS: $t_R = 2.83$ min (método 8), $m/z = 311.0$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 78

6-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

15 Paso 1: Se disolvieron 6-bromo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (225 mg, 0.719 mmol) y Bis(di-tert-butyl(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaladio(II) (A-
20 taPhos)₂PdCl₂ (90 mg, 0.127 mmol) en THF anhidro (8800 mg, 10 mL, 122 mmol) en argón y se desgasificó durante 20 min. Se añadió cloruro de ([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)zinc(II) (4.31 mL, 2.156 mmol, 0.5 molar, THF) gota a gota y la
25 reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre NH₄Cl ac. sat. (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La fase acuosa se

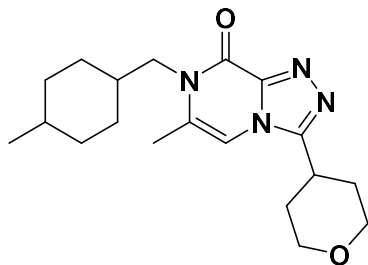
extrajo de nuevo con acetato de etilo (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (de heptano a acetato de etilo) para obtener 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (232 mg, 0.579 mmol, 81%) como un sólido. LC-MS: t_R = 0.79 min (método 5), m/z = 401.1 $[M + H]^+$.

10 Paso 2: Se mezcló 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (248 mg, 0.619 mmol) con HCl (2.333 mL, 4.67 mmol, 2 molar, H₂O) y MeOH (5544 mg, 7 mL, 173 mmol). La reacción se calentó en microondas a 100 °C durante 20 min. La reacción se concentró al vacío. Para obtener el clorhidrato de 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (233 mg, 0.540 mmol, 87 % de rendimiento) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: Clorhidrato de 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (233 mg, 0.540 mmol, 98%), (bromometil)ciclohexano (220 mg, 0.174 mL, 1.244 mmol), yoduro de sodio (8.09 mg, 0.054 mmol) y K₂CO₃ (336 mg, 2.428 mmol) se disolvieron en DMF (6608 mg, 7 mL, 90 mmol) y se

agitó a 60 °C durante toda la noche. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo (2dos veces, 10 mL) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (de heptano a acetato de etilo) para obtener 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (80 mg, 0.164 mmol, 30%). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7.61 - 7.55 (m, 4 H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 4.13 - 4.07 (m, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 3.78 (s a, 2 H), 3.55 (td, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 2 H), 3.19 (m, 1 H), 2.23 - 2.14 (m, 2 H), 1.95 (m, 3 H), 1.81 - 1.75 (m, 2 H), 1.75 - 1.70 (m, 3 H), 1.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 1.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 1.06 (s, 1H). LC-MS: *t*_R = 0.89 min (método 5), *m/z* = 483.3 [M + H]⁺.

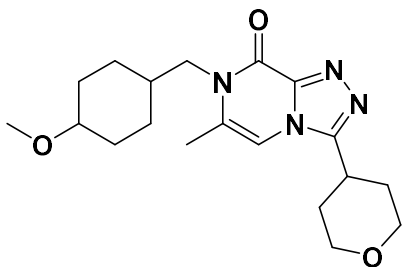
Ejemplo 79



6-Metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1 y 2:

A una suspensión de 3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (250 mg, 1.40 mmol) en DMF (5 mL) se añadirán metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (376 mg, 1.82 mmol) y K₂CO₃ (388 mg, 2.81 mmol). La mezcla se calentará a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentrará y el residuo se disolverá en DCM (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase orgánica se secará con Na₂SO₄, se filtrará y se concentrará para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavará con MeOH (10 mL) para obtener 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona. Los dos estereoisómeros se separarán mediante SFC.

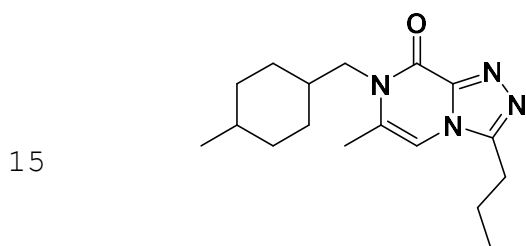
Ejemplo 80



7-((4-Metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1 y 2:

A una suspensión de 3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (250 mg, 1.40 mmol) en DMF (5 mL) se añadirán metanosulfonato de (4-

metoxiciclohexil)metilo (376 mg, 1.82 mmol) y K_2CO_3 (388 mg, 2.81 mmol). La mezcla se calentará a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentrará y el residuo se disolverá en DCM (10 mL) y H_2O (10 mL). La fase orgánica se secará con Na_2SO_4 , se
5 filtrará y se concentrará para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavará con MeOH (10 mL) para obtener 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. Los
10 dos estereoisómeros se separarán mediante SFC.

Ejemplo 81

6-Metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y
20 **2:**

A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1.40 mmol) en DMF (5 mL) se añadirán metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (376
25 mg, 1.82 mmol) y K_2CO_3 (388 mg, 2.81 mmol). La mezcla se calentará a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentrará y el residuo se disolverá en DCM (10 mL) y H_2O (10 mL). La

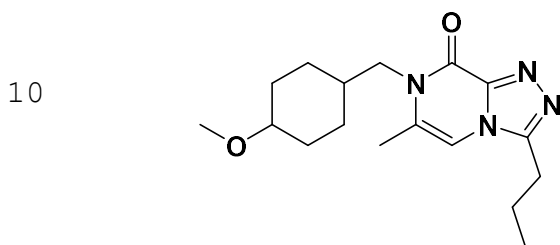
fase orgánica se secará con Na₂SO₄, se filtrará y se concentrará para obtener el producto crudo. El producto

crudo se lavará con MeOH (10 mL) para obtener 6-metil-7-

((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-

5 [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona. Los dos estereoisómeros se separarán mediante SFC.

Ejemplo 82



7-((4-Metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-propil-

15 **[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona, estereoisómero 1 y 2:**

A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (250 mg, 1.40 mmol) en DMF (5 mL) se

añadirán metanosulfonato de (4-metoxiciclohexil)metilo (376

20 mg, 1.82 mmol) y K₂CO₃ (388 mg, 2.81 mmol). La mezcla se calentará a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentrará y el residuo se disolverá en DCM (10 mL) y H₂O (10 mL). La

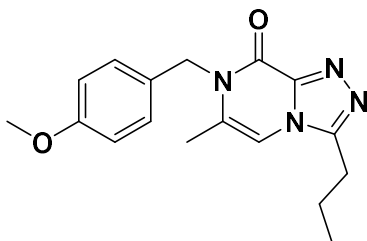
25 fase orgánica se secará con Na₂SO₄, se filtrará y se concentrará para obtener el producto crudo. El producto

crudo se lavará con MeOH (10 mL) para obtener 6-metil-7-

((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-
[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona. Los dos
estereoisómeros se separarán mediante SFC.

Ejemplo 83

5



10

7-(4-Metoxibencil)-6-metil)-3-propil-

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona:

Paso 1: A una solución de (4-metoxifenil)metanamina
(30.00 g, 218.69 mmol) y Et₃N (26.56 g, 262.43 mmol) en DCM
seco (500 mL) se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo
(32.84 g, 240.56 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se
agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla se desactivó con H₂O
(15 mL) y se extrajo con DCM (10 mL, tres veces). Las fases
orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron.
Se obtuvo 2-((4-metoxibencil)amino)-2-oxoacetato de etilo
(50.00 g, 96% de rendimiento).

Paso 2: A una solución de 2-((4-metoxibencil)amino)-
2-oxoacetato de etilo (10.00 g, 42.15 mmol) en EtOH (200 mL)
se añadió 1-aminopropan-2-ol (3.80 g, 50.58 mmol). La
mezcla se calentó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla se

concentró al vacío, se lavó con *n*-hexano (150 mL, dos veces), se filtró y se secó al vacío. Se obtuvo N1-(2-hidroxipropil)-N2-(4-metoxibencil)oxalamida (8.70 g, 77% de rendimiento).

5 Paso 3: A una solución de N1-(2-hidroxipropil)-N2-(4-metoxibencil)oxalamida (5.00 g, 18.78 mmol) en CH₃CN (100 mL) se añadieron triclororutenio hidratado (42.33 mg, 187.80 micromol) en H₂O (7.5 mL) y NaBrO₃ (3.12 g, 20.66
10 mmol) en agua (15 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se añadió agua (250 mL) a la mezcla y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró, se lavó con H₂O (200 mL, tres veces) y se secó al vacío. Se obtuvo N1-(4-
15 metoxibencil)-N2-(2-oxopropil)oxalamida (3.16 g, 43% de rendimiento, 67.67% de pureza).

Paso 4: A una solución de N1-(4-metoxibencil)-N2-(2-oxopropil)oxalamida (3.00 g, 11.35 mmol) en CH₃COOH (10 mL)
20 se añadió TFA (1.29 g, 11.35 mmol). La mezcla se agitó a 140 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se obtuvo un sólido marrón. Se añadió H₂O (2 mL) al sólido. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con NaHCO₃ ac. sat. La mezcla
25 se filtró. La masa retenida en el filtro se lavó con agua (30 mL, tres veces) y se secó al vacío. Se obtuvo 1-(4-metoxibencil)-6-metil-1,4-dihidropirazino-2,3-diona (2.10 g, 75% de rendimiento).

Paso 5: Se añadió 1-(4-metoxibencil)6-metil-1,4-dihidropirazino-2,3-diona (4.50 g, 18.27 mmol) sobre POCl₃ (49.50 g, 322.83 mmol). La mezcla se agitó a 26 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se vertió sobre
5 agua (50 mL). El pH de la mezcla se ajustó a 7 con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM (200 mL, dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (200 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El
10 producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (5%~50% acetato de etilo en éter de petróleo). Se obtuvo 3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona (3.78 g, 78% de rendimiento).

15 Paso 6: A una solución de 3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona (970.00 mg, 3.66 mmol) en EtOH (15 mL) se añadió NH₂NH₂·H₂O (1.83 g, 36.60 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró. La
20 masa retenida en el filtro se lavó con EtOH frío (10 mL, tres veces) y se secó al vacío. Se obtuvo 3-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona (760 g, 79% de rendimiento).

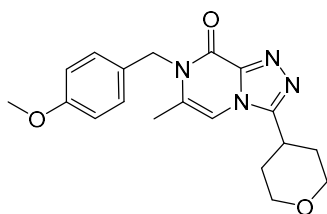
25 Paso 7: A una solución de 3-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona (100 mg, 384.19 micromol) en DCM seco (5 mL) se añadió butanal (29 mg, 403.40 micromol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2

horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 8: A una solución de (*E*)-3-(2-butylidenohidrazinil)-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1*H*)-ona cruda obtenida anteriormente se añadió PhI(OAc)₂ (142 mg, 441.81 micromol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadieron NaHCO₃ ac. sat. (2 mL) y H₂O (5 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con DCM (10 mL, tres veces). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante CombiFlash (gel de sílice, 100% de acetato de etilo). Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]pirazin-8(7*H*)-ona (47 mg, 38% de rendimiento, 97% de pureza). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). LC-MS: *t*_R = 1.844 min (método 6), *m/z* = 313.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 84

25



30

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

Paso 1: A una solución de 3-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1*H*)-ona (600 mg, 2.31 mmol) en DCM (20 mL) se añadió tetrahydro-2*H*-piran-4-carbaldehído (276 mg, 2.43 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1.5 horas. La mezcla se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: A la mezcla de reacción obtenida anteriormente se añadió PhI(OAc)₂ (71 mg, 220 micromol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió H₂O (5 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con DCM (10 mL, tres veces). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante CombiFlash (gel de sílice, 10% de MeOH en DCM). Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (17.00 mg, 24.69% de rendimiento, 98.87% de pureza). ¹H RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.21-3.16 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H). LC-MS: *t*_R = 1.984 min (método 3), *m/z* = 355.1 [M + H]⁺.

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE PDE1

Se realizaron ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C como se indica a continuación: los ensayos se llevaron a cabo en muestras de 60 μ L que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir un 20-25% del sustrato nucleotídico cíclico), un tampón (HEPES 50 mM, pH 7.6; $MgCl_2$ 10 mM; 0.02% de Tween20), 0.1 mg/mL de BSA, cAMP marcado con tritio 15 nM y diferentes cantidades de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato nucleotídico cíclico y se dejó que las reacciones transcurrieran durante 1 h a temperatura ambiente antes de detenerlas mezclándolas con 20 μ L (0.2 mg) de microesferas SPA de silicato de itrio (PerkinElmer). Se dejó que las microesferas se asentaran durante 1 h en la oscuridad antes de realizar un conteo de las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en la actividad relativa respecto a un control sin inhibir (100%) y los valores de CI_{50} se calcularon utilizando XlFit (modelo 205, IDBS).