

**Tratamientos de combinación que comprenden la
administración de imidazopirazinonas**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona tratamientos de
combinación que comprenden la administración de compuestos
que son inhibidores de la enzima PDE1 y de otros compuestos
útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos
tales como la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de
Parkinson o la Enfermedad de Huntington. Aspectos separados
de la invención están dirigidos al uso combinado de dichos
compuestos para el tratamiento de trastornos
neurodegenerativos y/o cognitivos. La presente invención
también proporciona compuestos farmacéuticos que comprenden
dichos inhibidores de la enzima PDE1 junto con otros
compuestos útiles en el tratamiento de trastornos
neurodegenerativos.

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 a modo de referencia a la
presente memoria descriptiva solicitud para describir más
detalladamente el estado de la técnica al cual pertenece
esta invención.

Los nucleótidos cíclicos (cNs) que actúan como

segundos mensajeros, adenosina monofosfato cíclico (cAMP) y guanosina monofosfato cíclico (cGMP) tienen un papel importante en la cascada de transducción de señal intracelular, al regular las proteína-quinasas dependientes de cNs (PKA y PKG), EPACs (Proteína de intercambio activada por cAMP), fosfoproteína- fosfatasas y/o canales catiónicos regulados por cNs. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de cAMP y cGMP y la fosforilación posterior de proteínas que participan en la regulación aguda de transmisión sináptica así como en la diferenciación y supervivencia 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 (PDEs, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan cAMP/cGMP por hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo. Dado que las PDE proporcionan los únicos medios de degradación de los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE tienen un papel esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE garantizan la descomposición de los cNs en un intervalo de concentraciones de cNs en todas las células, y sus

diferentes mecanismos reguladores facilitan la integración y la intercomunicación con múltiples vías de señalización. PDEs particulares están dirigidas a compartimentos discretos en las células en donde controlan el nivel de cNs y esculpen los microambientes para una variedad de señalosomas de cNs (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 PDEs específicas de cAMP, las cuales incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas PDE5 y PDE9 selectivas de cGMP, y 3) las PDEs de sustrato dual PDE1, PDE2, PDE3, así como PDE10 y PDE11.

Previamente denominada PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), la PDE1 es única ya que es regulada de manera dependiente de Ca^{2+} a través de calmodulina (CaM, una proteína de unión a Ca^{2+} de 16 kDa) que forma complejos con cuatro Ca^{2+} (para revisión, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Por lo tanto, PDE1 representa un enlace regulador interesante entre los nucleótidos cíclicos y 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 por procesos de corte y empalme alternativos que difieren en sus propiedades reguladoras, afinidades de sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución tisular y pesos moleculares. Se han identificado más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían entre 58 y 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal que contiene dos dominios de unión Ca^{2+} /CaM y dos sitios de fosforilación diferencian sus proteínas correspondientes y modulan sus funciones bioquímicas. 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 están muy enriquecidos en el cerebro y se ubican especialmente en el cuerpo 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 cNs que actúan como segundos mensajeros, lo cual conduce a una excitabilidad neuronal aumentada.

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 segundos mensajeros 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 revisiones, remitirse, 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 de feb., 21) ha sugerido que los inhibidores de PDE1 tienen potencial para uso terapéutico en trastornos neurológicos tales como, p. ej., las Enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington, y en trastornos psiquiátricos tales como, p. ej., el Trastorno

por Déficit de Atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de piernas inquietas, depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (DCAE).

5 El documento WO 2013/053690 A1 divulga imidazopirazinonas que son inhibidores de la enzima PDE9.

Los documentos WO 2016/055618 y WO 2016/147659 describen triazolopirazinonas e imidazotriazinonas como inhibidores de PDE1.

10 Los inhibidores de PDE1 ofrecen alternativas a los tratamientos comercializados en la actualidad para trastornos neurodegenerativos y/o cognitivos, tratamientos que no son eficaces en todos los pacientes. Además, puede ser beneficioso combinar tales inhibidores de PDE1 de este
15 tipo con otro paradigma de tratamiento útil en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o cognitivos. Se siguen necesitando métodos de tratamiento nuevos para dichas enfermedades.

COMPENDIO DE LA INVENCION

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

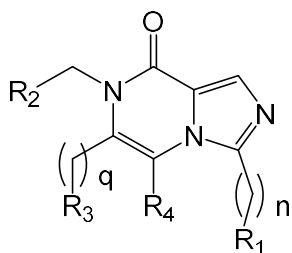
Los autores de la presente invención han

proporcionado compuestos que son inhibidores de PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y/o cognitivos. La combinación de dichos nuevos inhibidores de PDE1 con otros compuestos que son
 5 útiles en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo puede resultar en un tratamiento mejorado de los pacientes con trastornos neurodegenerativos y/o cognitivos tales como, por ejemplo, la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson o la Enfermedad de Huntington.

10 Preferiblemente, dichos inhibidores de PDE1 son al menos diez veces más fuertes como inhibidores de PDE1 que como inhibidores de PDE9 con el fin de prevenir posibles efectos no deseados asociados con la inhibición de PDE9.

De acuerdo con ello, la presente invención se refiere
 15 a:

1) un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en donde

n es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

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

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

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

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

R1 se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y

tetrahidropiraniilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por metilo, flúor, hidroxilo, ciano o metoxi; o

5 R1 es un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, que se sustituye con un sustituyente seleccionado entre fenilo y heteroarilo de 5 miembros, donde dicho heteroarilo de 5 miembros se puede sustituir con uno o más alquilos C₁-C₃; o

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

15 R2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniilo; o

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

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

R3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo; o

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

R4 es hidrógeno;

y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la salvedad de que R2 y R3 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo; y

2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta;

donde 1) y 2) son para uso combinado en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo.

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), mixturas racémicas del Compuesto (I), o el isómero óptico y/o enantiómero correspondiente del Compuesto (I), y formas polimorfas y amorfas del Compuesto (I), así como formas tautómeras del Compuesto (I). Además, los compuestos de esta invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como el agua, etanol y similares. Por lo general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de esta invención.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

1) un compuesto de acuerdo con la fórmula (I); y

2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta; y

uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno

neurodegenerativo y/o cognitivo, método que comprende la administración de:

1) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I); y

5 2) una cantidad terapéuticamente eficaz de: un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un
10 antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta a un paciente en necesidad del mismo.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un
15 medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo, en donde dicho medicamento es para uso en combinación con un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la
20 acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

REALIZACIONES DE LA INVENCION

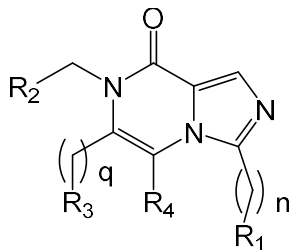
Se aplica la siguiente notación: se identifica una realización de la invención como E_i , en donde i es un número entero que indica el número de la realización. Una
 5 realización E_i' que especifica una realización específica una realización E_i previamente enumerada se identifica como $E_i'(E_i)$,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

Donde una realización es una combinación de dos
 10 realizaciones la notación es de manera similar $E_i''(E_i \text{ y } E_i')$, p. ej. $E_3(E_1 \text{ y } E_2)$ significa "en una realización E_3 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones E_2 y E_1 ".

Donde una realización es una combinación de más de dos realizaciones la notación es de manera similar
 15 $E_i'''(E_i, E_i' \text{ y } E_i'')$ o (E_i-E_i'') , p. ej. $E_4(E_1, E_2 \text{ y } E_3)$ o $E_4(E_1-E_3)$ significa "en una realización E_4 de cualquiera de las realizaciones E_1, E_2 y E_3 ".

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

20 1) un compuestos de Fórmula (I)



(I)

en donde

n es 0 ó 1;

q es 0 ó 1

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

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

15

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

20

R1 se selecciona del grupo constituido por éteres bicíclicos tales como 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o

más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por metilo y flúor; o

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

R1 es un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, que se sustituye con un sustituyente seleccionado entre fenilo y heteroarilo de 5 miembros, donde dicho heteroarilo de 5 miembros se puede sustituir con uno o más alquilos C₁-C₃; o

R1 se selecciona del grupo constituido por morfolina, tetrahydrofuran-3-amino, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol y homomorfolina; todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₃;

R2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

R2 es fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₅, (cicloalquil C₃-C₅)-metoxi, fluoroalcoxi C₁-C₃ y -NC(O)CH₃; o

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

R3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo; o

10 R3 se selecciona del grupo constituido por fenilo sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃; metilo sustituido una, dos o tres veces con flúor; etilo sustituido una, dos o tres veces con flúor;

R4 es hidrógeno;

y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos;

15 con la salvedad de que R2 y R3 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo; y

20 2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos Aβ activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta;

donde 1) y 2) son para uso combinado en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo.

E2(E1), donde dicho trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo se selecciona del grupo que consiste en Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Huntington.

E3(E1 y E2)

n es 0 ó 1;

q es 0 ó 1;

R1 se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiranilo;

R2 se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o

R2 se selecciona del grupo constituido por fenilo sustituido con una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi;

R₃ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y halógeno;

R₄ es hidrógeno;

E4(E1 a E3) R1 es tetrahidropiraniolo.

E5(E1 a E3) R1 es alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₅.

E6(E1 y E5) R1 es propilo o ciclopropilo.

E7(E1 a E6) R2 es fenilo.

5 E8(E1 a E6) R2 es fenilo sustituido, en donde los uno o más sustituyentes se seleccionan del grupo sustituido por flúor, cloro, metilo y metoxi.

E9(E1 a E6) R2 es cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado.

10 E10(E1 y E9) R2 es cicloalquilo C₅-C₇ monocíclico saturado.

E11(E1 a E6) R2 es alquilo C₁-C₃.

E12(E1 y E11) R2 es metilo, etilo o isopropilo.

E13(E1 a E12) R3 es bromo;

15 E14(E1 a E12) R3 es metilo;

E15(E1 a E2) R3 se selecciona de hidrógeno y metilo;

y

R2 se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiraniolo; o

20

R2 es fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, fluoroalcoxi C1-C3, y -NC(O)CH₃; o

R2 es un heteroarilo de 5 miembros que puede estar sustituido con alquilo C1-C3.

5 E16(E1 a E15) n es 0.

E17(E1 a E15) n es 1.

E18(E1 a E16) q es 0.

E19(E1 a E16) q es 1.

10 E20(E1), el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre los compuestos citados en la Tabla 1, en la forma de la base libre, uno o más tautómeros de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 E21(E1 a E20) el compuesto de Fórmula (I) tiene un valor CI50 de PDE1A, PDE1B o PDE1C, determinado como se describe en la sección "ensayo de inhibición de PDE1", de 10 micromolar o menos, tal como 5 micromolar o menos, tal como 4 micromolar o menos, tal como 3 micromolar o menos, tal como 2 micromolar o menos, tal como 1 micromolar o menos, tal como 500 nM o menos, tal como 400 nM o menos, 20 tal como 300 nM o menos, tal como 200 nM o menos, tal como 100 nM o menos.

E22(E1) el compuesto o Fórmula (I) se selecciona de los compuestos enumerados en la Tabla 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

E23(E1 a E22) el compuesto de Fórmula (I) es un inhibidor de PDE1 al menos 10 veces más fuerte que un inhibidor de PDE9, tal como un inhibidor de PDE1 al menos 50 veces más fuerte que un inhibidor de PDE9 o incluso un inhibidor de PDE1 al menos 100 veces más fuerte que un inhibidor de PDE9.

E24 Una composición farmacéutica, que comprende:

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

2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta;

y

uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

E25(E24) la composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo.

E26 Un método para el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo, método que comprende administrar a dicho sujeto:

5 1) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) según se describe de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (E1) a E(23); y

10 2) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta.

15 E27 Una combinación de:

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

20 2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta;

para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo.

E28 Uso de:

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

2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta;

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

E29 Uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo; en donde dicho medicamento es para uso en combinación con un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un

fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta.

E30 Un kit, que comprende:

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

2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta.

E31(E30) el kit comprende el compuesto de fórmula (I) y el compuesto listado bajo el punto 2), en E1, en cantidades terapéuticamente eficaces.

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

E33(E25 a E29 y E32) dicho trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo se selecciona del grupo que consiste en la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson y la Enfermedad de Huntington.

E34(E2 y E33) dicho trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo es la 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 memoria descriptiva, "PDE1" y "enzimas PDE1" son sinónimos y se refieren a enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así como a sus isoformas a menos que se especifique lo contrario.

SUSTITUYENTES

Como se utiliza en el contexto de la presente memoria descriptiva, los términos "halo" y "halógeno" se utilizan de manera intercambiable y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

De manera intercambiable puede indicarse un intervalo dado con "-" (guión) o "a", p. ej. el término "alquilo C₁-C₃" es equivalente a "alquilo C1 a C3"

Los términos "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₇" y "alquilo C₁-C₈" se refieren a un hidrocarburo saturado lineal (es decir, no ramificado) o ramificado que tiene de uno hasta ocho átomos de carbono, inclusive. Ejemplos de tales grupos incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-

1-butilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

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

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

Los heteroarilos de 5 miembros se definen como anillos aromáticos de 5 miembros que contienen al menos un átomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos incluyen, sin carácter limitante, tiazol, tiofeno e isoxazol.

La expresión "lactamos que contienen 4-6 átomos de carbono" se refiere a pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona o azepan-2-ona.

FORMAS ISÓMERAS

Cuando los compuestos de la Fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos abarcará, a menos que se especifique de otro modo, el compuesto enantiómera o diastereómeramente puro, así como mixturas de los enantiómeros y diastereómeros en cualquier proporción.

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

INHIBIDORES DE PDE1 E INHIBIDORES DE PDE9

En el contexto de la presente memoria descriptiva se considera que un compuesto de Fórmula (I) es un inhibidor de PDE1 si la cantidad requerida para alcanzar el nivel de CI_{50} de una o más de las tres isoformas PDE1 es 10 micromolar o menos, preferiblemente menos de 9 micromolar, tal como 8 micromolar o menos, tal como 7 micromolar o menos, tal como 6 micromolar o menos, tal como 5 micromolar o menos, tal como 4 micromolar o menos, tal como 3 micromolar o menos, más preferiblemente 2 micromolar o menos, tal como 1 micromolar o menos, en particular 500 nM o menos. En realizaciones preferidas, la cantidad requerida del inhibidor de PDE1 requerido para alcanzar el nivel de CI_{50} de PDE1B es 400nM o menos, tal como 300 nM o menos, 200nM o menos, 100 nM o menos, o incluso 80 nM o menos, tal como 50 nM o menos, por ejemplo 25 nM o menos.

En una realización preferida, los compuestos de la Fórmula (I) son al menos diez veces más fuertes como inhibidores de PDE1 que como inhibidores de PDE9, es decir la cantidad del compuesto requerida para alcanzar el nivel de CI_{50} de una o más de las tres isoformas de PDE1 es al menos diez veces menor que la cantidad del mismo compuesto requerida para alcanzar el nivel de CI_{50} de la enzima PDE9.

SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

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

Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico,

pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico, ácidos teofilina-acéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria descriptiva por referencia.

Además, los compuestos de Fórmula (I) podrán 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 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 comprende la administración de dicho

compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir este efecto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado de salud general del individuo. Se comprenderá que la determinación de una dosificación apropiada puede lograrse utilizando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y evaluando diferentes puntos en la matriz, lo cual está dentro de la experiencia ordinaria de un médico experimentado.

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

TRATAMIENTO Y TRATAR

En el presente contexto, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a la atención y el 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 sufra el paciente, 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.

En una realización, "tratamiento" y "tratar" se refieren también a la prevención de la afección, en donde la prevención debe entenderse como la atención 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 profiláctico (preventivo) y terapéutico son dos aspectos diferentes de la invención.

El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto de Fórmula (I), tal como uno de los compuestos específicos que se describen en la Sección Experimental de la presente

memoria descriptiva; y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta; y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona 1) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), tal como uno de los compuestos específicos que se describen en la Sección Experimental de la presente memoria descriptiva; y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; y 2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; en donde dichas composiciones farmacéuticas son

para el uso combinado en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo.

Los compuestos de la Fórmula (I) y/o los compuestos listados bajo el punto 2); y/o las combinaciones de los mismos se pueden administrar en combinación adicional 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 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.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa). Se sobreentenderá que la vía dependerá del estado de salud general y la edad del individuo a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el principio activo.

Las composiciones farmacéuticas para la

administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Donde corresponda, las composiciones pueden prepararse con recubrimientos, tales como recubrimientos entéricos, o pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo, tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles acuosas y no acuosas, así como polvos estériles que deben reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usarlos. Otras formas de administración adecuadas incluyen, sin carácter limitante, supositorios, 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. 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 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 individuo tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada, y cualesquiera enfermedades concomitantes que se deban tratar, así como otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones también pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos para los expertos en la técnica. A efectos ilustrativos, una forma de dosificación unitaria típica para administración oral puede contener de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 200 mg.

Los compuestos de Fórmula (I) se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una 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 la

Fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional por tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de la Fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable. Anteriormente se han descrito ejemplos representativos de los ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados.

Para la administración parenteral, pueden emplearse las soluciones de los compuestos de la Fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o maní. Estas soluciones acuosas deben estar debidamente tamponadas, cuando proceda, y en primer lugar el diluyente líquido debe hacerse isotónico añadiendo suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de la Fórmula (I) pueden incorporarse fácilmente en medios acuosos estériles conocidos utilizando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma

arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquil-
éteres s inferiores de la celulosa. Los ejemplos de
portadores líquidos incluyen, sin carácter limitante,
jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos,
5 ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y
agua. De forma análoga, el portador o diluyente puede
incluir cualquier material de liberación sostenida conocido
en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o
diestearato de glicerilo, solo o mixturado con una cera.
10 Las composiciones farmacéuticas formadas por la combinación
de los compuestos de la Fórmula (I) y un portador
farmacéuticamente aceptable se administran luego fácilmente
en distintas formas de dosificación adecuadas para las vías
de administración descritas. Las formulaciones se pueden
15 presentar convenientemente en una forma farmacéutica
unitaria por métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de esta invención adecuadas para la
administración oral se pueden presentar como unidades
discretas, tales como cápsulas o comprimidos, en donde cada
20 una contiene una cantidad predeterminada del principio
activo y opcionalmente un excipiente adecuado. Además, las
formulaciones disponibles para la administración oral
pueden 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 agua o de agua en aceite.

Si un portador sólido se utiliza para la administración oral, la preparación puede utilizarse para fabricar comprimidos, introducirse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pélets o puede presentarse en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de portador sólido variará ampliamente pero abarcará desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de 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 no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse comprimidos mixturando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y posteriormente comprimiendo la mixtura en una máquina convencional para preparación de comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Pueden emplearse otros adyuvantes o aditivos cualesquiera de uso común con tales fines, tales como colorantes, saborizantes, conservantes,

etc., siempre que sean compatibles con los principios activos.

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS

Como se ha mencionado arriba, los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la enzima PDE1 y como tales son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y cognitivos asociados. Puede ser beneficioso combinar dichos inhibidores de PDE1 con otro paradigma de tratamiento, útil en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o cognitivos. Por lo tanto, la invención se refiere a tratamientos de combinación, en donde compuestos de Fórmula (I) se combinan con otro compuesto útil en el tratamiento de dichos trastornos. Dicho trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Huntington. En una realización particular, dicho trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo es la Enfermedad de Alzheimer.

La invención proporciona, por lo tanto, 1) un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo; y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de

la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta; para uso combinado en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo.

COMBINACIONES

Las expresiones "uso combinado", "en combinación con" y "una combinación de" y similares, tal como se utilizan en el contexto del método de la invención comprenden la administración combinada de cantidades terapéuticamente efectivas de 1) un inhibidor de PDE1 de Fórmula (I), y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, un inhibidor de BACE, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio o un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta; pretenden dar a entender la administración de un inhibidor de PDE1 de Fórmula (I) simultánea o secuencialmente, en cualquier orden, junto con un compuesto listado bajo el punto 2).

Los dos compuestos se pueden administrar simultáneamente o con un desfase temporal entre las administraciones de los dos compuestos. Los dos compuestos

se pueden administrar como parte de la misma formulación o composición farmacéutica, o en formulaciones o composiciones farmacéuticas separadas. Los dos compuestos se pueden administrar el mismo día o en días diferentes. Se pueden administrar por la misma vía tal como mediante administración oral, o mediante depósito, o mediante inyección intramuscular o intraperitoneal, o mediante inyección intravenosa; o mediante diferentes vías, en donde un compuesto se administra, por ejemplo, por vía oral o se coloca mediante depósito y el otro compuesto se inyecta, o en donde un compuesto se coloca, por ejemplo, mediante depósito y el otro se administra por vía oral o se inyecta. Los dos compuestos se puede administrar por el mismo régimen o intervalo de dosificación tal como una vez o dos veces al día, a la semana o al mes; o por diferentes regímenes de dosificación, por ejemplo, en donde uno se administra una vez al día y el otro se administra dos veces al día, a la semana o al mes.

En algunos casos, el paciente a tratar ya puede estar en tratamiento con uno o más compuestos listados bajo el punto 2) cuando el tratamiento se inicia con un compuesto de Fórmula (I). En otros casos, el paciente ya puede estar en tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) cuando el tratamiento se inicia con uno o más compuestos listados

bajo el punto 2). En otros casos, el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) y el tratamiento con un compuesto listado bajo el punto 2) se inician al mismo tiempo.

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN

5 Las proteínas Tau son abundantes en neuronas. Las proteínas tau son solubles y muy lábiles a la fosforilación y se unen a tubulina, proporcionando una regulación y modulación del ensamblaje de tubulina, es decir, finalmente la estructura y la estabilidad microtubular. Las proteínas
10 Tau sólo se pueden asociar con tubulina en el estado más desfosforilado y la fosforilación/desfosforilación actúa como un interruptor que controla la asociación de tubulina. Tau fosforilada constituye una parte importante de los ovillos neurofibrilares que son los distintivos de la
15 enfermedad de Alzheimer. La denominada hipótesis Tau sugiere fijar como objetivo a estos ovillos patológicos, un constituyente principal de los cuales es proteína Tau fosforilada, como un paradigma de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. En particular, se han sugerido
20 inmunoterapias, tanto activas como pasivas, como un modo de fijar como objetivo Tau a estos ovillos patológicos. En la inmunoterapia activa, un antígeno patógeno se inyecta en el paciente y el sistema inmunológico innato provoca una respuesta inmune. Esto desencadena la maduración de células

B que genera anticuerpos de alta afinidad contra el antígeno administrado. En una inmunoterapia pasiva el desencadenamiento del sistema inmunológico innato se evita al infundir un anticuerpo específico contra el antígeno. Se especula que el sistema de aclaramiento inherente separa entonces el ligando unido al anticuerpo. Existe una evidencia sustancial de la eficacia tanto de la inmunoterapia activa como pasiva que fija como objetivo proteína Tau fosforilada como un tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's & Dementia, 7(4, supl) S480-481; J Neurosci 30, 16559-16556, 2010; J Neurosci, 27, 9115-9129, 2007). Una realización de la invención está dirigida, por lo tanto, al tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo, p. ej., la enfermedad de Alzheimer; comprendiendo el método la administración de 1) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva, a un paciente en necesidad de la misma.

En el presente contexto, "un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva" puede ser un anticuerpo dirigido contra la proteína Tau fosforilada. Dicho compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa también puede ser un fragmento de la secuencia de aminoácidos de la

proteína Tau que, tras la inyección a un paciente, provoca un anticuerpo contra la proteína Tau fosforilada en dicho paciente. En una realización, "un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva" puede ser un anticuerpo dirigido contra Tau hiperfosforilada. El anticuerpo contra Tau hiperfosforilada se puede seleccionar del grupo que consiste en un anticuerpo contra el epítipo pSer413 de la proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo contra el epítipo pS409 de la proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo contra el epítipo pS404 de la proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo contra el epítipo pS396 de la proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo contra el epítipo de conformación pS396/pS404 de la proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo contra el epítipo pS422 de la proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo contra el epítipo pT212/pS214 de la proteína Tau hiperfosforilada y un anticuerpo contra el epítipo pT231/pS235 de la proteína Tau hiperfosforilada. Un compuesto útil en la inmunoterapia Tau activa o pasiva también se puede seleccionar, por ejemplo, de un compuesto reivindicado en los documentos WO 2017/009308, US 8.012.936 o WO 2010/144711.

Otro paradigma para tratar trastornos neurodegenerativos, p. ej., la enfermedad de Alzheimer es fijar como objetivo los péptidos A β . Se ha sugerido que

esto se puede conseguir mediante inmunoterapia pasiva o activa que fija como objetivo péptidos A β [J Neurosci, 34, 11621-11630, 2014; J Neurosci 33, 4923-4934, 2013]. Anticuerpos anti-A β (ya sea inyectados directamente en el paciente o generados en el paciente como resultado de la inmunoterapia activa) eliminan los depósitos de A β en el cerebro. Una realización de la invención está, por lo tanto, dirigida al tratamiento de un trastorno neurodegenerativa o cognitiva, p. ej., la enfermedad de Alzheimer; comprendiendo el método la administración de 1) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva, a un paciente en necesidad del mismo.

En el presente contexto, "un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva" puede ser un anticuerpo anti-péptidos A β , tal como gantenerumab, solanezumab, aducanumab o crenezumab. Además, CAD106 y PF-04360365, tal como es conocido por una persona experta en la técnica, son anticuerpos anti-péptidos A β , adecuados para ser utilizados en una combinación de la invención. Por consiguiente, el compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β pasiva a un paciente en necesidad de la misma, se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste

en gantenerumab, solanezumab, aducanumab, crenezumab, CAD106 y PF-04360365, particularmente seleccionado del grupo que consiste en gantenerumab, solanezumab, aducanumab y crenezumab. Un compuesto útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa o pasiva también se puede seleccionar, por ejemplo, de un compuesto reivindicado en el documento WO 03/015812. Dicho compuesto, útil en la inmunoterapia de péptidos A β activa, puede ser un fragmento de la secuencia de aminoácidos del péptido A β , la cual, tras la inyección a un paciente produce anticuerpos anti-péptidos A β en dicho paciente.

El antagonista del receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato) memantina y los inhibidores de acetilcolina esterasa donepezil, rivastigmina y galantimina son fármacos autorizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Una realización de la invención está dirigida, por lo tanto, al tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo, p. ej., enfermedad de Alzheimer; comprendiendo el método la administración de 1) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un antagonista del receptor NMDA a un paciente en necesidad del mismo.

En el presente contexto, "un antagonista del receptor NMDA" puede ser, por ejemplo, memantina, y un "inhibidor de

aceticolina esterasa" se puede seleccionar, por ejemplo, de donezepil, rivastigmina y galantamina.

Inhibidores de Beta-secretasa (BACE), también conocida como enzima de escisión de la proteína precursora amiloide del sitio beta, se han propuesto también para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se considera que depósitos β -amiloides y ovillos neurofibrilares son las caracterizaciones patológicas principales asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Los depósitos β -amiloides son predominantemente un agregado de péptido A β , el cual, a su vez, es un producto de la proteólisis de la proteína precursora amiloide (APP) como parte de la vía β -amiloidogénica, el péptido A β resulta de la escisión de APP en los extremos C por parte de una o más γ -secretasas y en el extremo N por la enzima β -secretasa (BACE1), también conocida como aspartil proteasa 2. La actividad de BACE1 se correlaciona directamente con la generación de péptido A β a partir de APP. Estudios indican que la inhibición de BACE1 impide la producción de péptido A β . Además, BACE1 se co-localiza con su sustrato APP en el aparato de Golgi y compartimientos endocíticos (Willem M, et al. Semin. Cell Dev. Biol, 2009, 20, 175-182). Estudios de inactivación en ratones han demostrado la ausencia de la formación de péptidos amiloides mientras que los animales

son sanos y fértiles (Ohno M, et al. Neurobiol. Dis., 2007, 26, 134-145). La ablación genética de BACE1 en ratones que sobre-expresan APP ha demostrado la ausencia de la formación de placas y la inversión de déficits cognitivos (Ohno M, et al. Neuron; 2004, 41, 27-33). Niveles de BACE1 son elevados en los cerebros de pacientes de Alzheimer esporádicos (Hampel y Shen, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2009, 69, 8 12). Una realización de la invención se dirige, por lo tanto, al tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo, p. ej., la enfermedad de Alzheimer; comprendiendo el método la administración de 1) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un inhibidor de BACE a un paciente en necesidad de los mismos.

En el presente contexto, "un inhibidor de BACE" se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en MK-8931, AZD3293, AZD3839, LY2886721 o un compuesto reivindicado en los documentos WO 2015/124576, WO 2016/075062, WO 2016/075063, WO 2016/075064 o WO 2017/025559. Dicho inhibidor de BACE es preferiblemente un inhibidor de BACE1.

El receptor de serotonina 5-HT₆ ha sido propuesto como una diana de fármaco prometedora para el potenciamiento cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Antagonistas de

receptores 5-HT₆ selectivos han demostrado modular la función neuronal colinérgica y glutamatérgica. Los sistemas neuronales colinérgicos y glutamatérgicos juegan importantes papeles en la función cognitiva. Se sabe que las vías neuronales colinérgicas son importantes para la formación y consolidación de la memoria. Agentes anticolinérgicos que actúan centralmente afectan a la función cognitiva en estudios con animales y clínicos y la pérdida de neuronas colinérgicas es uno de los distintivos de la enfermedad de Alzheimer. A la inversa, se sabe que la estimulación de la función colinérgica mejora el rendimiento cognitivo. Se sabe también que el sistema glutamatérgico en la corteza prefrontal está implicado en la función cognitiva. Una realización de la invención está dirigida, por lo tanto, al tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo, p. ej., la enfermedad de Alzheimer; comprendiendo el método la administración de 1) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un antagonista del receptor 5-HT₆ a un paciente en necesidad de los mismos.

En el presente contexto, "un antagonista del receptor 5-HT₆" se puede seleccionar, por ejemplo, de idalopirdina (Lu AE58054) e intepirdina (RVT-101).

Convulsiones o actividad epileptiforme están también asociadas con la enfermedad de Alzheimer, incluyendo fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer, y el tratamiento de dicha actividad epiléptica, que busca normalizar la hiperactividad del hipocampo, puede formar parte de un paradigma de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [JAMA Neurol, 70, 1158-1166, 2013; J Neurosci Res, 93, 454, 465, 2015; Neuron, 74, 647-474, 2012; Neurepsychopharm, 35, 1016-1025, 2010; CNS Neurosci Ther, 19, 871-881, 2013]. Una realización de la invención está dirigida, por lo tanto, al tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo, p. ej., la enfermedad de Alzheimer con actividad epiléptica; comprendiendo el método la administración de 1) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un antiepiléptico, a un paciente en necesidad del mismo.

En el presente contexto, un "antiepiléptico" puede ser, por ejemplo, un antagonista del receptor de NMDA o un modulador del canal de iones tal como topiramato, levetiracetam y lamotrigina.

Una evidencia emergente sugiere que la inflamación tiene un papel causal en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y que la neuroinflamación no es un sistema pasivo activado por depósitos β -amiloides emergentes y ovillos

neurofibrilares, sino que también contribuye en la propia patogénesis [Lancet Neurol, 14, 388-405, 2015; J Alz Dis, 44, 385-396, 2015; Neurol, 84, 2161-2168, 2015]. Una realización de la invención está dirigida, por lo tanto, al tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo, p. ej., la enfermedad de Alzheimer; comprendiendo el método la administración de 1) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un fármaco antiinflamatorio, a un paciente en necesidad del mismo.

En el presente contexto, un "fármaco antiinflamatorio" puede ser, por ejemplo, un NSAID (fármaco antiinflamatorio no esteroide), un inhibidor de TNF α tal como etanercept o un inhibidor de MAP quinasa p38 tal como VX-745 (5-(2,6-diclorofenil)-2-((2,4-difluorofenil)tio)-6H-pirimido[1,6-b]piridazin-6-ona).

N3-pGlu Abeta es A β truncado en posición N-terminal partiendo de piroglutamato. Aunque el péptido N3-pGlu es un componente secundario del Abeta depositado en el cerebro, el péptido N3-pGlu Abeta tiene propiedades de agregación agresivas y se acumula en una fase temprana en la cascada de deposición. Un "anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta" puede ser, por ejemplo, un compuesto reivindicado en los documentos WO 2012/021469 o WO 2012/136552.

Una realización de la invención se dirige, por lo tanto, al tratamiento de un trastorno neurodegenerativo y/o cognitivo, p. ej., la enfermedad de Alzheimer; comprendiendo el método la administración de 1) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta a un paciente en necesidad de los mismos.

En el presente contexto, un "anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta" se puede seleccionar del grupo que comprende los anticuerpos B12L y R17L según se describe en el documento WO2016/043997, un anticuerpo reivindicado en el documento US 8679498B2 y un anticuerpo reivindicado en el documento US 8961972B2.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en su totalidad en esta memoria por referencia y en la misma medida que si se indicara de forma individual y específica que cada referencia debiera incorporarse por referencia y exponerse en su totalidad (en la máxima extensión permitida por la ley).

Los títulos y subtítulos se utilizan en la presente memoria descriptiva únicamente por conveniencia y no se deben interpretar como limitantes de la invención de ningún

modo.

El uso de cualquiera y todos los ejemplos o
vocabulario ilustrativo (incluyendo "por ejemplo", "p. ej."
y "tal como") en la presente memoria descriptiva memoria
descriptiva pretende meramente ilustrar mejor la invención
y no supone limitación del alcance de la invención a menos
que se indique de otro modo.

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

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

COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)

Tabla 1: Compuestos de Fórmula (I)

Ejem plo	Nombre	PDE1A, CI50 (nM)	PDE1B, CI50 (nM)	PDE1C, CI50 (nM)	% Inhibición de PDE9 a 10 microM
1	7-(3-Fluorobencil)-	801	790	300	-12

5

10

15

20

	3-propil- imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona				
2	6-Bencil-7-(3- fluorobencil)-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	51	14	11	-14
3	6-Bencil-7- (ciclohexilmetil)- 3-(tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	8	12	6	-6
4	7- (Ciclohexilmetil)- 6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	11	25	7	-5
5	7-(3-Fluorobencil)-	108	120	14	18

5	6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
6	3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	68% (para 2 μ M)	81% (para 2 μ M)	290	25
7	7-(Ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	60% (para 2 μ M)	85% (para 2 μ M)	230	1
8	7-(Ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	252	67	100	9
9	7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-	68% (para 2	90% (para	170	2

	piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	μM)	2 μM)		
10	7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	73% (para 2 μM)	88% (para 2 μM)	79	8
11	7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	113	72	43	18
12	7-(Cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	30	21	16	12
13	7-(Cicloheptilmetil)-	87	50	62	7

5		3- ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin- 8(7H)-ona				
	14	7-(4-Clorobencil)- 6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	18	15	51	22
	15	6-Bromo-7-(3- fluorobencil)-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	58	115	15	15
	16	7-Bencil-6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	85	57	12	19
	17	7-(2-Fluorobencil)- 6-metil-3-	42	36	9	7

5

10

15

20

	(tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona				
18	7-(3-Clorobencil)- 6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	57	49	8	31
19	7-(2-Clorobencil)- 6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	46	68	10	18
20	7-(3-Metoxibencil)- 6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	416	175	62	-38
21	6-Metil-7-(2-	242	195	30	-14

5

10

15

20

	metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
22	6-Metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	75	28	67	50
23	7-(4-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	14	12	19	16
24	7-(4-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	38	43	17	-1

5

10

15

20

25	6-Metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	63	57	9	-42
26	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	234	218	47	-2
27	4-(7-(3-fluorobencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo	603	699	103	5
28	7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahidro-	663	737	72	13

5

10

15

20

	2H-píran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
29	7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahidro-2H-píran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	493	249	50	16
30, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-píran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	20% (para 1 μ M)	615	225	-11
30, isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-píran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-	27% (para 1 μ M)	40% (para 1 μ M)	215	28

		ona, estereoisómero 2				
5	31, isóm ero 1	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-((tetrahidrofuran-3- il)imidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 1	337	106	27	-1
10	31, isóm ero 2	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-((tetrahidrofuran-3- il)imidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 2	347	138	31	5
15						
20	32, isóm ero 1	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(3- metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 1	257	122	22	-1

5	32, isómero 2	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(3- metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 2	401	170	40	16
10	33	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(1- metilciclopropil)im idazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	94	52	7	-2
15	34	3-(2,2- difluorociclopropil) -7-(3- fluorobencil)-6- metilimidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	331	359	93	0
20	35, isómero 1	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(2- metilciclopropil)im idazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-	193	75	19	-11

5

10

15

20

	ona, estereoisómero 1				
35, isóm ero 2	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(2- metilciclopropil)im idazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 2	364	166	41	15
35, isóm ero 3	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(2- metilciclopropil)im idazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 3	82	18	8	0
35, isóm ero 4	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(2- metilciclopropil)im idazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 4	43% (para 1 µM)	360	85	5

5	36, isómero 1	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(2- metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 1	152	59	15	3
10	36, isómero 2	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(2- metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 2	282	107	38	11
15	36, isómero 3	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(2- metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 3	77	21	7	-10
20	36, isómero	7-(3-fluorobencil)- 6-metil-3-(2-	51	520	40% (para	11

5

10

15

20

ero 4	metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 4			1 μ M)	
37, isóm ero 1	7-(3-fluorobencil)- 3-(cis-2- fluorociclopropil)- 6-metilimidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 1	1140	1180	345	-2
37, isóm ero 2	7-(3-fluorobencil)- 3-(cis-2- fluorociclopropil)- 6-metilimidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 2	149	164	55	13
38, isóm ero 1	7-(3-fluorobencil)- 3-(trans-2- fluorociclopropil)- 6-metilimidazo[1,5-	582	601	118	-1

5

10

15

20

	alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 1				
38, isóm ero 2	7-(3-fluorobencil)- 3-(trans-2- fluorociclopropil)- 6-metilimidazo[1,5- alpirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 2	667	667	153	2
39	7-(4- ciclopropoxibencil) -6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- alpirazin-8(7H)-ona	413	118	364	23
40	7-(4- (difluorometoxi)ben cil)-6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5-	73	27	52	-25

5

10

15

20

	a]pirazin-8(7H)-ona				
41	6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	27	18	52	-22
42	7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	50% (para 1 μ M)	155	55% (para 1 μ M)	15
43	7-bencil-6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	105	32	9	6
44	6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	40	5	16	18

		il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
5	45	3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo	64 (para 2 μM)	54% (para 1 μM)	149	6
10	46	4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo	809	58% (para 1 μM)	9% (para 1 μM)	14
15	47	N-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamida	0% (para 1 μM)	388 (para 1 μM)	10% (para 1 μM)	10

5	48	7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	-	54% (para 1 μ M)	34% (para 1 μ M)	10
10	49	7-(2-etilbencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	44 (para 2 μ M)	60% (para 1 μ M)	173	1
15	50	7-(benzo[d][1,3]dioxo 1-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	50	16	38	12
20	51	7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-	199	36	46	1

5

10

15

20

	metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona				
52	7-(4-aminobencil)- 6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	0% (para 1 μM)	388	10% (para 1 μM)	-3
53	7-(4- hidroxibencil)-6- metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	401	35	84	-41
54	6-etil-7-(3- fluorobencil)-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5-	62	53	12	23

5

10

15

20

	a]pirazin-8(7H)-ona				
55, isómero 1	7-(4-metoxibencil)- 6-metil-3-(2- metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 1	20	10	17	18
55, isómero 2	7-(4-metoxibencil)- 6-metil-3-(2- metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 2	86	64	51	-13
55, isómero 3	7-(4-metoxibencil)- 6-metil-3-(2- metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)- ona, estereoisómero 3	13	3	8	27
55,	7-(4-metoxibencil)-	137	208	131	1

5	isómero 4	6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 4				
10	56	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	65	21	43	7
15	57	7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	45	26	84	-5
20	58	6,7-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	58% (para 10 µM)	1767	44% (para 10 µM)	36
	59	7-etil-6-metil-3-	2333	496	1737	-13

5

10

15

20

	(tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona				
60	6-metil-7-propil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	810	221	423	-13
61	7-isopropil-6- metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	4% (para 10 µM)	50% (para 10 µM)	47% (para 10 µM)	4
62	7-isopentil-6- metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	1078	558	93	7
63	7- (ciclopentilmetil)-	183	82	17	-3

5

10

15

20

	6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
64	2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo	624	528	103	11
65	7-(cicloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	10	6	5	11
69	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-	13	8	24	2

5

10

15

20

	il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
70	7-(4-metoxibencil)- 6-metil-3- ((1R,2R,4S)-2- metil-7- oxabicciclo[2.2.1]he ptan-2- il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	29	17	28	-11
71	(S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	211	238	538	13
72	(R)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	90	12	43	9
73	3-(1,4-	1923	1446	2450	nd

5

10

15

20

	dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
74	3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	5	2	3	-19
75	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	236	297	360	8
76	3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	122	44	126	-14
77	3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-	13	7	20	nd

		metilimidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona				
5	78	6-metil-7-((2- metiltiazol-4- il)metil)-3- (tetrahidro-2H- piran-4- il)imidazo[1,5- a]pirazin-8(7H)-ona	1691	641	251	6
10	79	6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4-il)-7- (tiofen-3- ilmetil)imidazo[1,5 -a]pirazin-8(7H)- ona	228	112	15	14
15	80	6-metil-3- (tetrahidro-2H- piran-4-il)-7- (tiazol-4- ilmetil)imidazo[1,5 -a]pirazin-8(7H)- ona	72% (para 10 µM)	1310	496	18
20						

5	81	7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	27% (para 10 µM)	36% (para 10 µM)	2305	36
10	82	6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	67% (para 10 µM)	1498	1034	7
15	83	6-metil-7-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	4444	2289	1606	-4
20	84	3-(2,6-dimetiltetrahidro-	627	103	337	-5

5

10

15

20

	2H-piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
85	7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	120	32	32	7
86	3-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	193	118	214	-11
87	3-(2-fluoropropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	108	124	276	10
88	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-	484	308	548	-32

	alpirazin-8 (7H) -ona				
89	7- (4-metoxibencil) - 6-metil-3- (5- metiltetrahidrofura n-3-il)imidazo[1,5- alpirazin-8 (7H) -ona	65% (para 10 μM)	128	303	1
90	7- (4-metoxibencil) - 6-metil-3- (1- (4- metiltiazol-2- il)etil)imidazo[1,5 -a]pirazin-8 (7H) - ona	34	15	23	10
91	3- (7- (4- metoxibencil) -6- metil-8-oxo-7,8- dihidroimidazo[1,5- a]pirazin-3-il) -3- metilpirrolidina-1- sulfonamida	181	185	417	20
92	6- (ciclopentilmetil) - 7- (4-metoxibencil) - 3- (tetrahidro-2H-	71	11	79	57

5

10

15

20

	piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
93	3-(morfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	96	52	99	23
94	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((tetrahidrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	2516	465	1231	-5
95	(R)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	258	162	218	9
96	(S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-	48	38	51	nd

		metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona				
5	97	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	202	82	128	-8
10	98	3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	287	102	135	4
15	99, isómero 1	7-(3-fluorobencil)-3-(hexahidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1	241	134	27	9
20	99, isómero	7-(3-fluorobencil)-3-(hexahidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-	47% (para 10 µM)	760	119	6

2	4-il)-6-metilimidazo[1,5-alpirazin-8(7H)-ona, isómero 2				
5 100, isóm ero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-alpirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	306	223	43	11
15 100, isóm ero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-alpirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	333	93	33	-21

nd significa "no determinado"

La Tabla 1 incluye el valor CI50 para la inhibición de PDE1 por los compuestos de fórmula (I). El valor CI50 se refiere a la concentración (nM) del compuesto requerida

para alcanzar 50% de inhibición de la enzima PDE1 a la concentración de sustrato especificada.

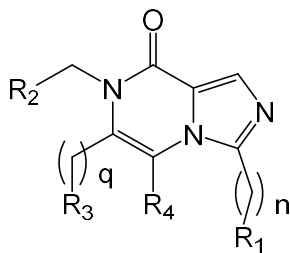
Para ciertos compuestos, la inhibición de PDE se da como % de inhibición para una concentración determinada.

5 Para propósito comparativo, la Tabla da también el % de inhibición de PDE9 para 10 μ M.

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

SECCIÓN EXPERIMENTAL

10 PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)



15 (I)

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar según los métodos descritos más adelante, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones con las que estarán familiarizados los expertos en la técnica. Los materiales de partida utilizados en la presente están comercializados o se pueden preparar según métodos habituales conocidos en la técnica, tales como los métodos descritos en libros de referencia estándar tales como Compendium of Organic

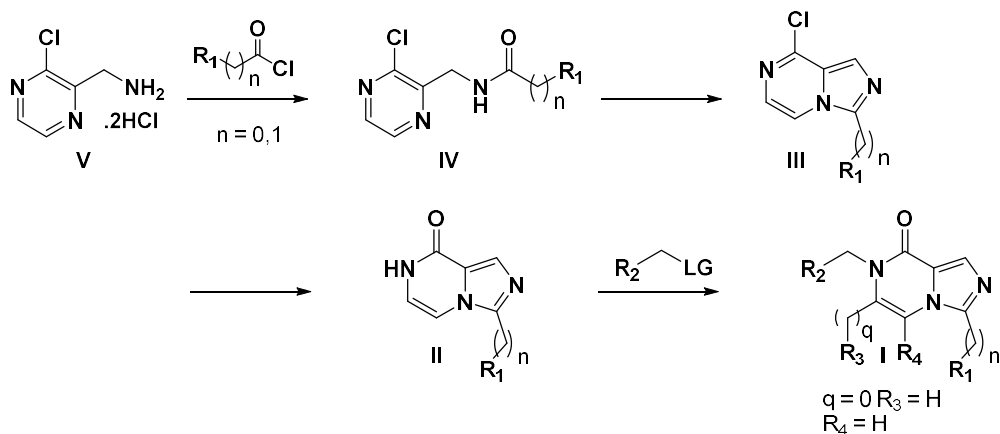
20

Synthetic Methods, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Los métodos preferidos incluyen, sin carácter limitante, los descritos a continuación.

Los esquemas son representativos de los métodos útiles para sintetizar los compuestos de fórmula (I). No limitan el alcance de la invención de ninguna manera. A menos que se indique lo contrario, en los esquemas de reacción y la descripción que siguen, R1-R4 son como se ha definido en la reivindicación 1.

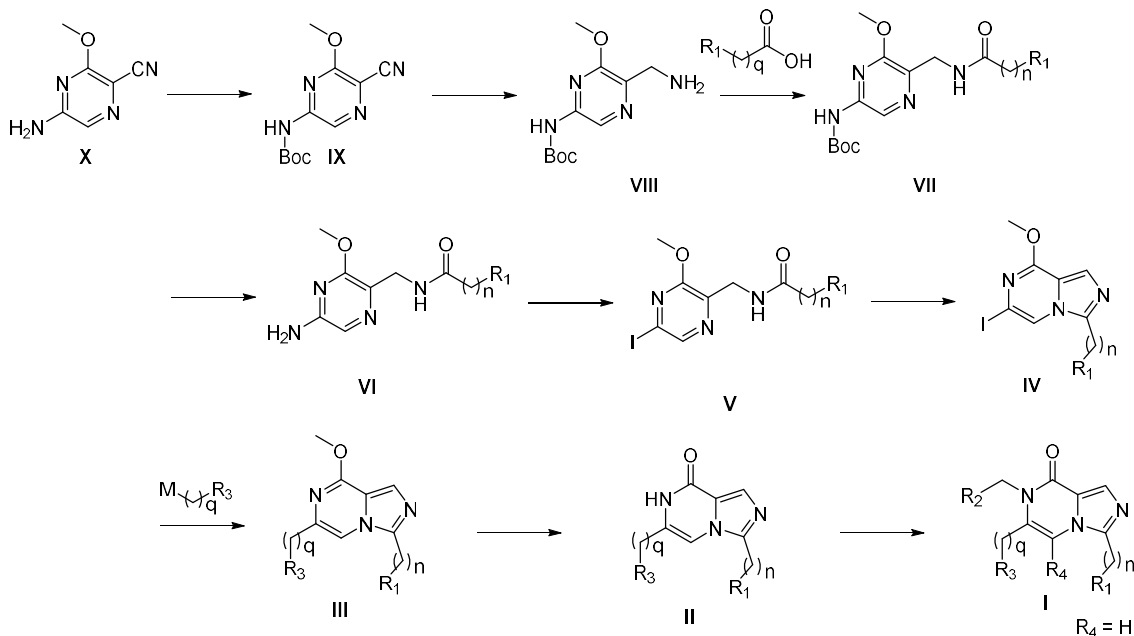
Métodos Generales:

Método 1:



En resumen, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de (3-cloropirazin-2-il)metanamina dihidrocloruro **V** (CAS: 867165-53-5) disponible en el mercado. La reacción de (3-cloropirazin-2-il)metanamina dihidrocloruro **V** con un derivado ácido ejemplificado, sin

carácter limitante, por un cloruro de ácido en condiciones apropiadas para la formación de amida, utilizando una base ejemplificada, sin carácter limitante, por trietilamina y un disolvente o mixtura de disolventes tal como dimetilformamida y diclorometano proporciona la amida **IV**. El compuesto intermedio **III** puede prepararse a partir de **IV** por tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente tal como dioxano. La 8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina **III** se convierte en imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona **II** en condiciones de hidrólisis estándar ejemplificada, sin carácter limitante, por ácido clorhídrico en una mixtura de disolvente tal como agua y 1,4-dioxano. El compuesto I se forma a partir de imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona **II** por tratamiento con un reactivo de alquilación ejemplificado, sin carácter limitante, por un bromuro de alquilo utilizando una base ejemplificada, sin carácter limitante, por carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida.

Método 2:

En resumen, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de 5-amino-3-metoxipirazin-2-carbonitrilo **X** (CAS: 1137478-55-7) disponible en el mercado. La reacción de 5-amino-3-metoxipirazin-2-carbonitrilo **X** con di-terc-butil dicarbonato y un catalizador ejemplificado, sin carácter limitante, por N,N-dimetilpiridin-4-amina en un disolvente tal como diclorometano proporciona la pirazina **IX**. La hidrogenación de **IX** con un catalizador ejemplificado, sin carácter limitante, por níquel Raney en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente tal como metanol proporciona la amina **VIII**. Los compuestos de la fórmula **VII** pueden prepararse por empleo de compuestos de la fórmula **VIII** y un ácido

carboxílico utilizando condiciones de formación de enlaces de amida estándar ejemplificadas, sin carácter limitante, por HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-

5 piridinio, y una base, ejemplificada, sin carácter limitante, por trietilamina en un disolvente tal como diclorometano. Los compuestos de la fórmula **VII** protegidos por Boc pueden desprotegerse a compuestos de la fórmula **VI** utilizando condiciones de desprotección estándar ejemplificadas, sin carácter limitante, por ácido

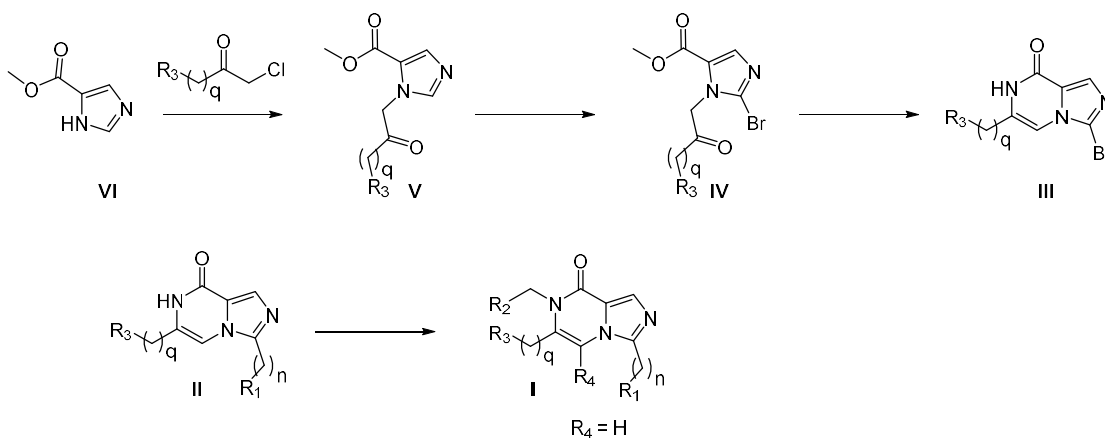
10 trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano. El tratamiento de los compuestos de la fórmula **VI** con nitrito de isoamilo, yoduro de cobre y diyodometano en un disolvente tal como tetrahidrofurano proporciona compuestos

15 de fórmula **V**. Los compuestos de fórmula **V** pueden convertirse en imidazopirazinas de la fórmula **IV** por tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente tal como 1,4-dioxano. Las imidazopirazinas de la fórmula **III** se preparan a partir de **IV** utilizando condiciones estándar de

20 reacción de acoplamiento cruzado ejemplificadas, sin carácter limitante, por una reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura. Dichas condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican, sin carácter limitante, por el uso de: un éster de ácido borónico,

carbonato de potasio como la base, una mixtura de 1,4-dioxano y agua como el disolvente y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dppf)-Cl_2) como el catalizador. Las imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas de la fórmula **II** se preparan por tratamiento de compuestos de la fórmula **III** con un ácido ejemplificado, sin carácter limitante, por ácido clorhídrico en una mixtura de disolventes tales como agua y metanol. Las imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas de la fórmula **I** se preparan por alquilación de **II** con un reactivo de alquilación ejemplificado, sin carácter limitante, por un bromuro de alquilo utilizando una base ejemplificada, sin carácter limitante, por carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida.

Método 3:

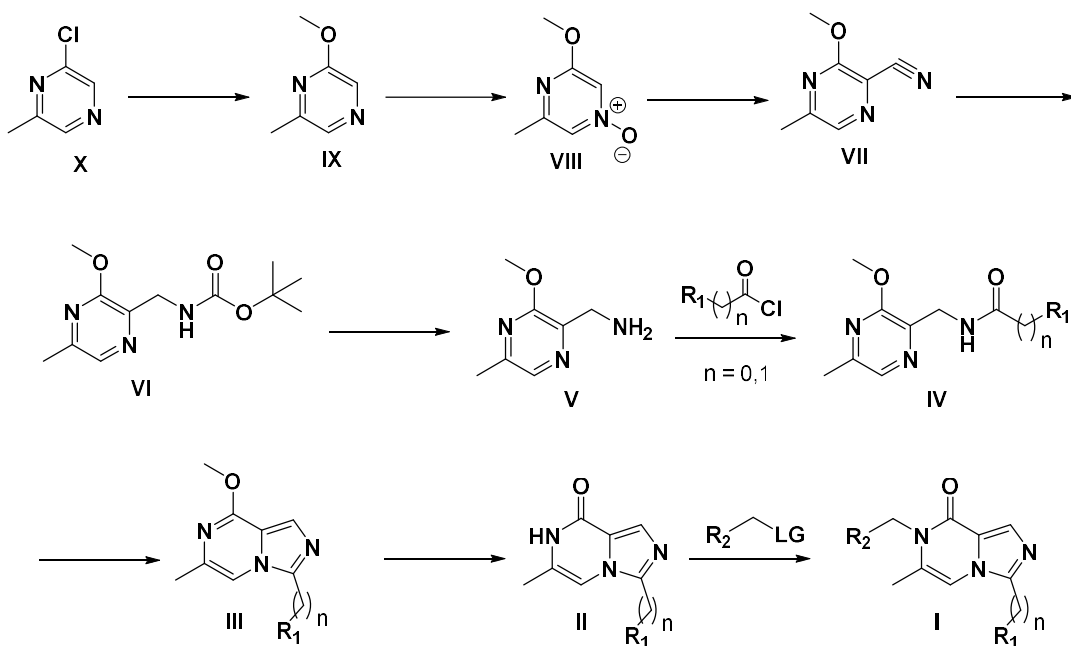


En resumen, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de metil 1H-imidazol-5-carboxilato **VI**

(CAS: 17325-26-7) disponible en el mercado. La reacción de 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo **VI** con una cetona $[\alpha]$ -halogenada ejemplificada, sin carácter limitante, por una $[\alpha]$ -clorocetona, bajo la influencia de una base ejemplificada, sin carácter limitante, por carbonato de potasio en un disolvente tal como acetona proporciona el imidazol **V**. El tratamiento del imidazol **V** con un reactivo de bromación ejemplificado, sin carácter limitante, por N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un iniciador de radicales ejemplificado, sin carácter limitante, por azobisisobutironitrilo (AIBN) proporciona el imidazol **IV**. Los compuestos de la fórmula **III** se forman por tratamiento del imidazol **IV** con acetato de amonio en un disolvente tal como 1,4-dioxano. Los compuestos de la fórmula **II** pueden prepararse a partir del compuesto intermedio **III** utilizando condiciones estándar de reacción de acoplamiento cruzado ejemplificadas, sin carácter limitante, por una reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura. Dichas condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican, sin carácter limitante, por el uso de: un éster de ácido borónico, carbonato de potasio como la base, una mixtura de 1,4-dioxano y agua como el disolvente y Pd(dppf)Cl_2 como el catalizador. En algunos ejemplos R1 contiene un enlace insaturado carbono-carbono que puede reducirse por

hidrogenación en condiciones conocidas para los expertos en la técnica. Las imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas de la fórmula **I** se preparan por alquilación de **II** con un reactivo de alquilación ejemplificado, sin carácter limitante, por bromuro de alquilo utilizando una base ejemplificada, sin carácter limitante, por carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida.

Método 4:



En resumen, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de la 2-cloro-6-metilpirazina **X** disponible comercialmente (CAS:38557-71-0). La reacción de 2-cloro-6-metilpirazina **X** con metóxido de sodio en metanol proporciona la pirazina **IX**. El N-óxido **VIII** puede prepararse a partir de **IX**, por tratamiento con un oxidante,

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

forma a partir de imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona II por tratamiento con un reactivo de alquilación ejemplificado, pero sin carácter limitante, por un bromuro de alquilo utilizando una base ejemplificada, pero sin carácter limitante, por carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida.

Métodos analíticos

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

Método 1: Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: XBridge ShieldRP18, 5 μ m, 50x2.1 mm; temperatura de la columna: 40 °C; sistema de disolventes: A = agua/NH₃*H₂O (99.95:0.05) y B = acetonitrilo; Método: elución en gradiente lineal con A:B = de 99:1 hasta 0:100 en 3.4 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

Método 2:

Se utilizó un instrumento Shimadzu 20 MS equipado con una fuente de iones por fotoionización a 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 con A:B = 95:5 hasta A:B=5:95 en 0.7 minutos, luego A:B=5:95

durante 0.4 minutos, luego con una elución en gradiente lineal con A:B 95:5 durante 0.4 minutos con una tasa de flujo constante de 1.5 mL/min.

Método 3:

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

Método 4:

15 Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 µm; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9:0.1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.95:0.05); método:
elución en gradiente lineal con A:B = de 90:10 hasta 0:100 en 4.0 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

20 **Método 5:** Se utilizó un UPLC-MS Waters Acquity.

Columna Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 60 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.965:0.035) y B = acetonitrilo/-agua/ácido trifluoroacético (94.965:5:0.035);

método: elución en gradiente lineal con A:B = de 90:10 hasta 0:100 en 1.0 minutos y con un caudal de 1.2 mL/minuto.

Método 6: 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 = acetonitrilo/agua/ácido fórmico (94.9:5:0.1); método: elución en gradiente lineal con A:B = de 90:10 hasta 0:100 en 1.0 minutos y con un caudal de 1.2 mL/minuto.

Método 7: Se utilizó un UPLC-MS Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18 1.8 μ m; 2.1x50mm; Temperatura de columna: 60 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.965:0.035) y B = acetonitrilo/-agua/ácido trifluoroacético (94.965:5:0.035); método: elución en gradiente lineal con A:B = 98:02 hasta 0:100 en 1.0 minutos y con una tasa de flujo de 1.2 mL/min.

Método 8: Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 μ m; 2.0x50mm; Temperatura de columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9:0.1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.95:0.05); método: elución en gradiente lineal con A:B = de 99:1 hasta 0:100 en 4.0 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

Método 9: Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Xtimate C18 2.1*30mm, 3µm; 2.0x50mm; Temperatura de columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9996:0.0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.9998:0.0002); método: elución en gradiente lineal con A:B = de 100:0 hasta 70:30 en 3.0 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

Método 10: Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Xtimate C18 2.1*30mm, 3µm; 2.0x50mm; Temperatura de columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9996:0.0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.9998:0.0002); método: elución en gradiente lineal con A:B = de 100:0 hasta 40:60 en 1.5 minutos y con un caudal de 1.2 mL/min.

Método 11: Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con detector ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18, 2.1*50mm, 5µm; Temperatura de columna: 40 °C; Sistema disolvente: A = agua/amoniaco (99.95:0.05) y B = acetonitrilo; método: elución en gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 4.0 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

Método 12: Se utilizó un sistema Agilent 1100 LCMS con detector ELS. Columna: YMC ODS-AQ 5 µm; 2.0x50mm; Temperatura de columna: 50 °C; Sistema disolvente: 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 = 99:1 a 5:95 en 3.5 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

5 **Método 13:** Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5µm; 2.0x50mm; Temperatura de columna: 50 °C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9:0.1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.95:0.05); método:
10 elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4.0 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

Método 14: Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con detector ELS. Columna: Xtimate C18 2.1*30mm, 3µm; 2.0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema disolvente: A =
15 agua/ácido trifluoroacético (99.9996:0.0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.9998:0.0002); método: elución en gradiente lineal con A:B = 100:0 a 40:60 en 6.0 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

Método 15: Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con
20 detector ELS. Columna: MERCK, RP-18e 25-2mm; Temperatura de columna: 50 °C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9996:0.0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.9998:0.0002); método: elución en

gradiente lineal con A:B = 95:5 a 5:95 en 0.7 minutos y con un caudal de 1.5 mL/min.

Método 16: Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con detector ELS. Columna: Xtimate C18 2.1*30mm, 3µm; 2.0x50mm; Temperatura de columna: 50 °C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9996:0.0004) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.9998:0.0002); método: elución en gradiente lineal con A:B = 100:0 a 40:60 en 0.9 minutos y con un caudal de 1.2 mL/min.

Método 17: Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5µm; 2.0x50mm; Temperatura de columna: 50 °C; Sistema disolvente: 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 = 90:10 a 0:100 en 4.0 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

Método 18: Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con detector ELS. Columna: Waters XBridge Shield RP18, 2.1*50mm, 5µm; Temperatura de columna: 40 °C; Sistema disolvente: A = agua/amoniaco (99.95:0.05) y B = acetonitrilo; método: elución en gradiente lineal con A:B = 85:15 a 0:100 en 3.4 minutos y con un caudal de 0.8 mL/min.

Método 19: Se utilizó un Sistema Waters Acquity UPLC-MS. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7µm; 2.1x50mm;

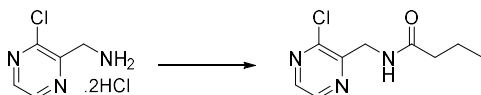
Temperatura de columna: 60 °C; Sistema disolvente: A = agua/ácido fórmico (99.9:0.1) y B = acetonitrilo/agua/ácido fórmico (94.9:5:0.1); método: elución en gradiente lineal con A:B = 98:2 a 0.1:99.9 en 1.0 minutos y con un caudal de 1.2 mL/minuto.

La purificación por LC-MS preparativa se llevó a cabo en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 µm; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.965:0.035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94.965:5:0.035); método: elución en gradiente lineal con A:B = de 80:20 hasta 0:100 en 7 minutos y con un caudal de 22.7 mL/minuto. La recogida de las fracciones se llevó a cabo por detección MS de flujo dividido.

La SFC preparativa se llevó a cabo en un instrumento 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; capa móvil: CO₂ supercrítico/EtOH(0.2%NH₃H₂O) =45/55.

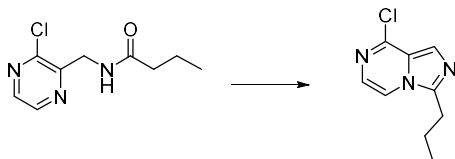
Compuestos Intermedios:

N-((3-cloropirazin-2-il)metil)butiramida:



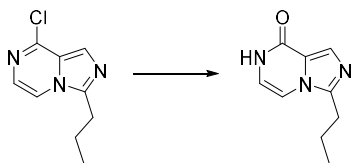
A una solución enfriada en hielo de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (2.0 g, 14 mmol) en diclorometano (50 mL) y dimetilformamida (10mL) se añadió trietilamina (4.5 g, 45 mmol), seguido de cloruro de butirilo (2.0 g, 14 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mixtura de reacción se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano (2×250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar N-((3-cloropirazin-2-il)metil)butiramida 2.4 g (81%).

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



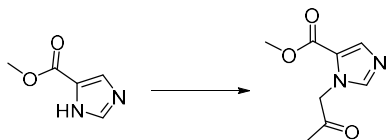
A una solución de N-((3-cloropirazin-2-il)-metil)butiramida (2.4 g, 11 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió POCl₃ (3.44 g, 22.5 mmol). La mixtura se agitó a 100°C durante 2 h y posteriormente se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente NaHCO₃ acuoso saturado y la mixtura se extrajo con diclorometano (2×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar 8-cloro-3-propilimidazo[1,5-a]pirazina 2 g (63%).

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



Una solución de 3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-
 ona (100 mg, 0.51 mmol) en una mixtura de 1,4-dioxano (10
 mL) y H₂O (4mL) se agitó a 100°C durante 2 horas. La mixtura
 de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con
 diclorometano (50 mL), se lavó con NaHCO₃(acuoso),
 posteriormente salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se
 concentraron a vacío para proporcionar 3-propilimidazo[1,5-
 a]pirazin-8(7H)-ona 50 mg (55%).

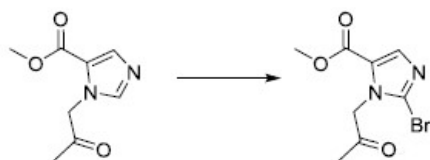
1-(2-oxopropil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo:



Una mixtura de 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo
 (20 g, 0.16 mol), 1-cloropropan-2-ona (22 g, 0.24 mol), y
 carbonato de potasio (44 g, 0.32 mol) en acetona (400 mL)
 se agitó a 30°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se
 concentró a vacío, el residuo se diluyó con acetato de
 etilo (200 mL) y se lavó con H₂O (3×50 mL). La capa
 orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El
 residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un
 gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para

proporcionar metil 1-(2-oxopropil)-1H-imidazol-5-carboxilato 10 g (35%).

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



Una mezcla de 1-(2-oxopropil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (10 g, 55 mmol), N-bromosuccinimida (12.7 g, 71.4 mmol) y azobisisobutironitrilo (1.8 g, 11 mmol) en cloroformo (100 mL) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 2-bromo-1-(2-oxopropil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo 13 g (91%).

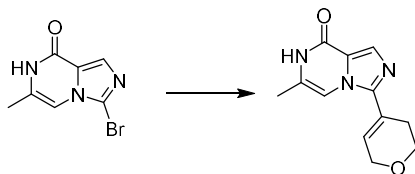
3-Bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:



Una mezcla de 2-bromo-1-(2-oxopropil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (14 g, 50 mmol) y acetato de amonio (16.5 g, 215 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se agitó a 90°C durante otras

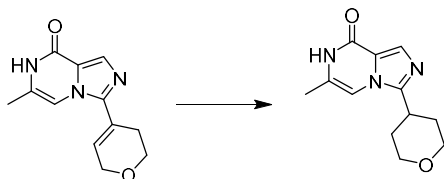
24 h. La mixtura de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y se lavó con agua (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con anhidro Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 4.8 g (39%).

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



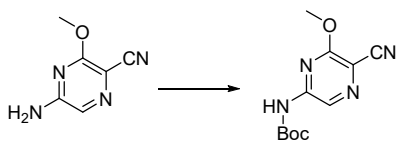
Una mixtura de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (4.5 g, 20 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4.97 g, 23.7 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.9 g, 3.95 mmol), carbonato de potasio (5.5 g, 39 mmol) y H_2O (10 mL) en 1,4-dioxano (40 mL) se agitó a 100°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 4.0 g (88%).

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



Una mixtura de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (4.0 g, 17 mmol) y 10% Pd/C (300 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a 15° C durante 7 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mixtura de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 3.5 g (87%).

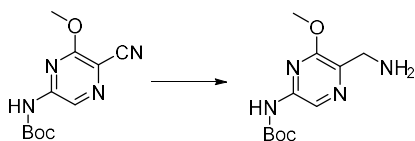
(5-ciano-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de terc-butilo:



Una solución de 5-amino-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo (4.70 g, 31.3 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (8.9 g, 41 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (38 mg, 0.31 mmol) en diclorometano (150 mL) se agitó a 30°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato etilo

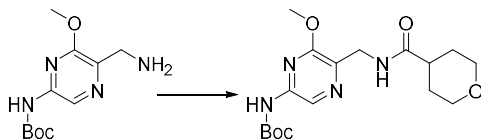
para proporcionar (5-ciano-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de terc-butilo 9.0 g (80%).

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



Una mezcla de (5-ciano-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de terc-butilo (9.0 g, 36 mmol), Ni Raney tamiz 40-60 (5.00 g) y NH₃ saturado en metanol (2.00 mL) en metanol (100 mL) se agitó a 30°C durante 12 h bajo H₂ [45 psi (310.1 kPa)]. La reacción se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 10 g de (5-(aminometil)-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de terc-butilo, suficientemente puro para el siguiente paso.

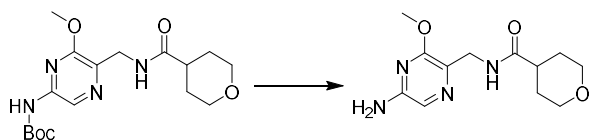
(6-metoxi-5-((tetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)metil)-pirazin-2-il)carbamato de terc-butilo:



Una solución de (5-(aminometil)-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de terc-butilo (10.0 g, 31.5 mmol), ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (4.50 g, 34.6 mmol), trietilamina (6.37 g, 62.9 mmol) y hexafluoro fosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo-

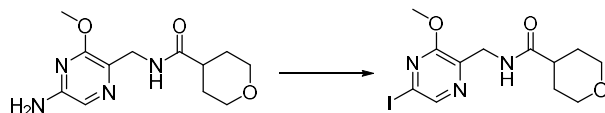
[4,5-b]piridinio (13.2 g, 34.6 mmol) en diclorometano (120 mL) se agitó a 30°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar (6-metoxi-5-
 5 ((tetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)metil)pirazin-2-il)carbamato de terc-butilo 8.00 g (69.4%).

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



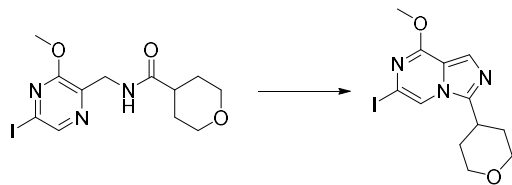
Una solución de (6-metoxi-5-((tetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)metil)pirazin-2-il)carbamato de terc-butilo (8.00 g, 21.8 mmol) y ácido trifluoroacético (40 mL) en
 15 diclorometano (40 mL) se agitó a 30°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (100 mL), y se lavó con NaHCO₃ hasta alcanzar un pH=8. La capa orgánica se lavó con agua
 20 (3×20 mL), se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar N-((5-amino-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida 4.00 g (65.4%).

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



Una solución de N-((5-amino-3-metoxipirazin-2-il)-metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (2.40 g, 9.01 mmol), yoduro de cobre(I) (1.72 g, 9.01 mmol), isoamilo nitrito (1.58 g, 13.5 mmol) y diyodometano (2.41 g, 9.01 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a 75°C durante 6 horas. La mixtura se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar N-((5-yodo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida 2.20 g (64.7%).

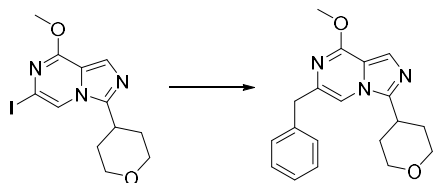
6-yodo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina:



A una solución de N-((5-yodo-3-metoxipirazin-2-il)-metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (2.00 g, 5.30 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se añadió cloruro de fosforilo (8.13 g, 53.0 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 85°C durante 12

horas. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (100 mL) y hielo-agua (60 mL), seguido de saturado acuoso NaHCO_3 (30 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 6-yodo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina 500 mg (23.6%).

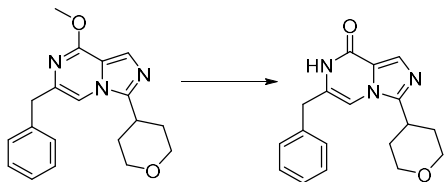
6-Bencil-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina:



Una mixtura de 6-yodo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (500 mg, 1.39 mmol), 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (911 mg, 4.18 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (51 mg, 0.07 mmol), K_2CO_3 (577 mg, 4.18 mmol) y H_2O (3 mL) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 80°C durante 12 h bajo una atmósfera de N_2 . Se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 6-bencil-8-

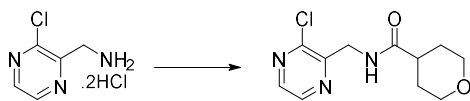
metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina
260 mg (52%).

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



Una solución de 6-bencil-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-
piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (320 mg, 0.990 mmol) y 2
M acuoso HCl (8 mL) en metanol (20 mL) se agitó a 60°C
durante 12 horas. La solución se concentró a vacío. El
residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un
gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para
proporcionar 6-bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-
il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 230 mg (68%).

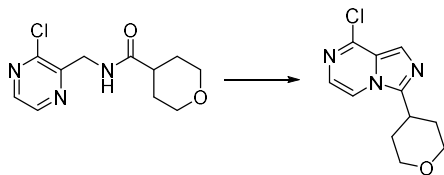
**N-((3-cloropirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-
carboxamida:**



A una solución de dihidrocloruro de (3-cloropirazin-
2-il)metanamina (3.8 g, 18 mmol) en DMF anhidra (20 mL) se
añadió trietilamina (5.7g, 56 mmol). La mixtura se enfrió a
0°C, cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (2.9 g, 19

mmol) se añadió por goteo. La mixtura se agitó a 0°C durante 0.5 horas. La mixtura de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo para proporcionar N-((3-cloropirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida 2.4 g (54%).

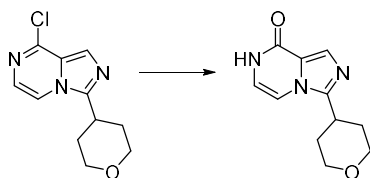
8-Cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina:



A una solución de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)tetra-hidro-2H-piran-4-carboxamida (2.5 g, 9.8 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (3.4 g, 22 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Posteriormente, la solución se enfrió y se vertió en agua (100 mL), y se ajustó el pH a 8-9 por adición de K₂CO₃ acuoso saturado. La mixtura bruta se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente

de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 8-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina 2.1 g (90%).

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



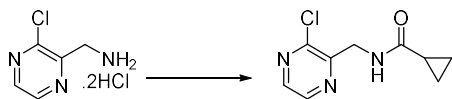
A una solución de 8-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (2.1 g, 8.8 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió 2 M acuoso HCl (10 mL). La solución se agitó a 80°C durante 2 horas. La mixtura se enfrió y pH se ajustó a 8-9 por adición de K₂CO₃ acuoso saturado. La mixtura bruta se concentró a vacío y el residuo se disolvió en metanol (150 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando una mixtura de diclorometano y metanol (10:1) para proporcionar 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 1.6 g (81%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.55 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 220.1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 1.37

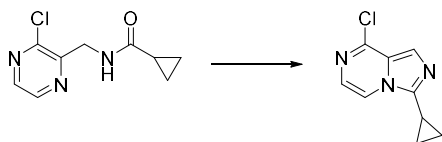
minutos.

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



A una solución de dihidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (4.0 g, 19 mmol) en DMF anhidra (20 mL) se añadió Et₃N (1.9 g, 18.5 mmol). La mixtura se enfrió a 0°C y cloruro de ciclopropanocarbonilo (2.3 g, 22 mmol) se añadió por goteo. La reacción se agitó a 0°C durante 0.5 horas. La mixtura de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con petróleo éter/acetato de etilo 2/1 para proporcionar N-((3-cloropirazin-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida 3.3 g (85%).

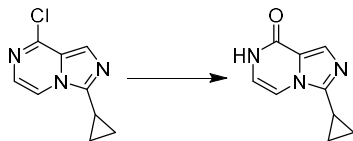
8-Cloro-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazina:



A una solución de N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-ciclopropanocarboxamida (3.3 g, 15.6 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (30 mL) se añadió cloruro de fosforilo (5.3 g, 35 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 2 horas.

Posteriormente, la solución se enfrió en un baño de hielo y se vertió en agua (50 mL). El pH se ajustó a 8-9 por adición de K_2CO_3 acuoso saturado. La mixtura se extrajo con acetato de etilo (2×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando petróleo éter/acetato de etilo 3:1 para proporcionar 8-cloro-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazina 2.4 g (80%).

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



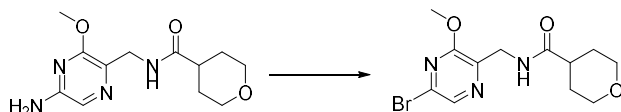
A una solución de 8-cloro-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazina (2.5 g, 13 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió HCl 2 M acuoso (10 mL). La solución se agitó a 80°C durante 2h. La mixtura se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó a 8-9 por adición de K_2CO_3 acuoso saturado. La mixtura se concentró a vacío y el residuo se disolvió en metanol (150 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano/metanol (10/1) para proporcionar 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 1.9 g (83%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.49 (s, 1H), 7.54 (s,

1H), 7.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 0.99-0.89 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 176.1 (MH^+) t_R (minutos, método 1) = 1.04 minutos.

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



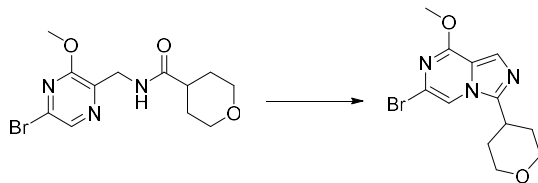
10 Una solución de $NaNO_2$ (972 mg, 14.09 mmol) en H_2O (100 mL) se añadió a una solución agitada de N-((5-amino-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (2.5 g, 9.4 mmol) en 40% acuoso HBr (33 mL) a $0^\circ C$. Después de agitarse durante 1.5 h, se añadió CuBr (2.02 g, 14.1 mmol) y la mixtura se agitó a $70^\circ C$ durante 1 hora. El valor del pH se ajustó a pH 8 por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar N-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida 800 mg (25%).

15

20

LC-MS: (m/z) 331.8 (MH^+) t_R (minutos, método 2) = 0.723 minutos.

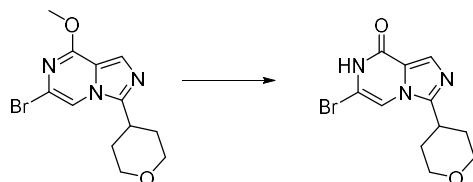
6-Bromo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-4-

il) imidazo[1,5-a]pirazina:

A una solución de N-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (800 mg, 2.42 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió cloruro de fosforilo (3.8 g, 25 mmol) a 0°C. La mixtura se calentó a 70°C y se agitó durante 1 hora. La mixtura se concentró a vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (100 mL) y hielo-agua (60 mL). El valor del pH se ajustó a pH 8 por adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 6-bromo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina 500 mg (66%).

LC-MS: (*m/z*) 313.7 (MH⁺) *t_R* (minutos, método 2) = 0.740 minutos.

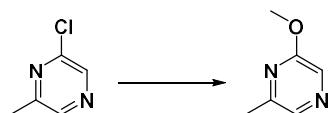
6-Bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:



A una solución de 6-bromo-8-metoxi-3-(tetrahidro-2H-
 5 piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (200 mg, 0.641 mmol) en
 diclorometano (30 mL) se añadió tribromuro de boro (1.61 g,
 6.41 mmol) a 0°C. La reacción se calentó a 20°C y se agitó
 durante 3 horas. La solución se extinguió con agua (2 mL) a
 0°C. La reacción se concentró a vacío y el residuo se
 10 purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de
 diclorometano y metanol para proporcionar 6-bromo-3-
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona
 130 mg (68%).

LC-MS: (m/z) 299.7 (MH^+) t_R (minutos, método 2) = 0.730
 15 minutos.

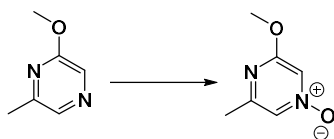
2-metoxi-6-metilpirazina



A una suspensión de 2-cloro-6-metilpirazina (24 g,
 20 186.7 mmol) en MeOH anhidro (240 mL) se añadió NaOMe (12.1
 g, 224 mmol). La mixtura se agitó a 60-70°C durante 16
 horas. La mixtura se enfrió y se filtró. El filtrado se
 concentró a vacío para dar 2-metoxi-6-metilpirazina (22 g,

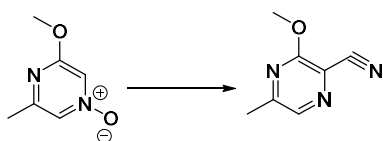
rendimiento 95%). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40 (s, 3H). LC-MS: t_R = 1.47 min (método 14), m/z = 124.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

3-metoxi-5-metilpirazina 1-óxido



A una solución de 2-metoxi-6-metilpirazina (21.3 g, 171.6 mmol) en AcOH (150 mL) se añadió $\text{NaBO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (31.7 g, 205.9 mmol). La mixtura se agitó a 80°C durante 16 horas. La mixtura se concentró a vacío y se diluyó con NaOH acuoso 2 M (300 mL). La mixtura se extrajo con EtOAc (200 mLx4). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar 3-metoxi-5-metilpirazina 1-óxido (14.4 g, rendimiento 60%).

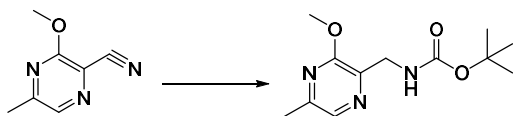
3-metoxi-5-metilpirazina-2-carbonitrilo



A una mixtura de 3-metoxi-5-metilpirazina 1-óxido (10 g, 71.4 mmol) en MeCN (200 mL) se añadieron TMS-CN (24.8 g, 249.8 mmol) y trietilamina (36.1 g, 356.8 mmol), ZnBr_2 (32.1 g, 142.7 mmol). La mixtura se agitó a $85-90^\circ\text{C}$ durante 16 horas. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM (500 mL) y se filtró. El filtrado se lavó

con agua (300 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se
 secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se
 purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de
 petróleo:acetato de etilo=5:1) para dar 3-metoxi-5-
 metilpirazina-2-carbonitrilo (4.1 g, rendimiento 38%).

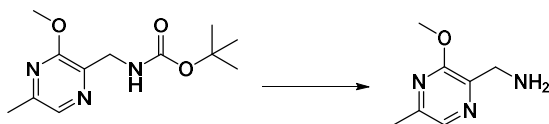
***((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamato de
 terc-butilo***



A una solución de 3-metoxi-5-metilpirazina-2-
 carbonitrilo (6.22 g, 41.7 mmol) en MeOH (100 mL) se
 añadieron (Boc)₂O (13.65 g, 62.6 mmol) y Ni Raney (2.0 g).
 La mixtura se agitó a 20-25°C bajo H₂ [45 psi (310,1 kPa)]
 durante 16 horas. Se filtró la mixtura y el filtrado se
 concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía
 en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1)
 para dar ((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamato de
 terc-butilo (7.7 g, rendimiento 72%).

LC-MS: t_R = 0.70 min (método 15), m/z = 254.0 [M + H]⁺.

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



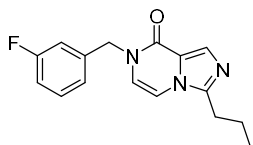
A una solución de ((3-metoxi-5-metilpirazin-2-

il)metil)-carbamato de terc-butilo (7.7 g, 30.3 mmol) en THF (50 mL) se añadió TFA (20 mL). La mixtura se agitó a 80°C durante 2 horas. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se diluyó con NaOH acuoso 2 M (200 mL), se extrajo con DCM (100 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (2.5 g, rendimiento 54%). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (s, 2H).

LC-MS: t_R = 0.73 min (método 16), m/z = 154.2 [M + H]⁺.

COMPUESTOS DE FÓRMULA (I):

Ejemplo 1



7-(3-Fluorobencil)-3-propylimidazo[1,5-a]pirazin-8-

(7H)-ona:

A una solución de 3-propylimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (1.2 g, 6.8 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (1.4 g, 10 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1.54 g, 8.13 mmol). La mixtura se agitó a 60-70°C durante 2 h y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. A la reacción se añadió agua (75 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50mL). Las capas

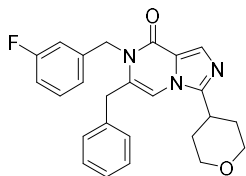
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para proporcionar 1.5 g (78%) of 7-(3-fluorobencil)-3-propil-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona.

5 $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 3H), 7.00 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

LC-MS: (m/z) 286.1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.19 minutos.

10

Ejemplo 2



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

Una mixtura de 6-bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0.647 mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (159 mg, 840 μmol) y carbonato de potasio (179 mg, 1.29 mmol) en DMF (6.00 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (3×5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa, eluyendo con éter

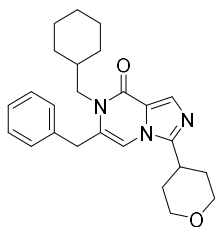
20

de petróleo y acetato de etilo 1:2, para proporcionar 6-bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 80 mg (28%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.97 (s, 1 H), 7.39-7.30 (m, 4 H), 7.17 (d, J=7.53 Hz, 2 H), 6.94-6.92 (m, 2 H), 6.83 (d, J=9.54 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.06 (s., 2 H), 4.12 (d, J=12.05 Hz, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.58 - 3.52 (m, 2 H), 3.03 - 3.09 (m, 1 H), 2.19 - 2.09 (m, 2 H), 1.89 (d, J=13.55 Hz, 2 H).

LC-MS: (m/z) 418.2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2.69 minutos.

Ejemplo 3:



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

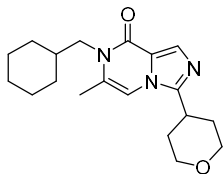
Una mixtura de 6-bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 0.19 mmol), (bromometil)ciclohexano (52 mg, 0.29 mmol) y carbonato de potasio (54 mg, 0.39 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 75°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se

lavó con agua (3×5 mL). Las capas orgánicas combinadas se
 secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo
 se purificó por TLC preparativa, eluyendo con éter de
 petróleo y acetato de etilo 1:2, para proporcionar 6-
 5 bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-
 il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 15 mg (8.1%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.87 (s, 1 H), 7.42-7.30
 (m, 3 H), 7.19 (d, J=7.34 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.11 (d,
 J=11.25 Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.66 (d, J=6.36 Hz, 2 H),
 10 3.54 (t, J=10.76 Hz, 2 H), 3.05-2.99 (m, 1 H), 2.18 - 2.04
 (m, 2 H), 1.86 (d, J=13.94 Hz, 2 H), 1.63 - 1.77 (m, 7 H),
 1.18-1.15 (m, 2 H), 1.04-1.01 (m, 2 H).

LC-MS: (m/z) 406.2 (MH⁺) t_R (minutos, método 4) = 2.38
 minutos.

15 Ejemplo 4



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

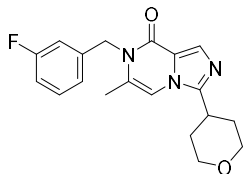
Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-
 il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 0.21 mmol),
 (bromometil)ciclohexano (57 mg, 0.32 mmol) y carbonato de
 potasio (59 mg, 0.43 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C

durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (3×5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 20 mg (28%),

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.85 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.13 (d, J=11.04 Hz, 2 H), 3.78 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 3.66-3.53 (m, 2 H), 3.11-3.05 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.20-2.05 (m, 2 H), 1.88 (d, J=12.05 Hz, 2 H), 1.80-1.64 (m, 6 H), 1.25-1.13 (m, 3 H), 1.12-0.99 (m, 2 H).

LC-MS: (m/z) 330.2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2.49 minutos.

Ejemplo 5



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

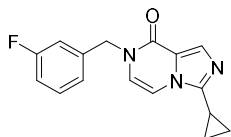
Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 0.21 mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (60 mg, 0.32 mmol) y K₂CO₃ (59 mg, 0.43 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 12

horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (3×5 mL). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 20 mg (27%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.94 (s, 1 H), 7.34-7.29 (m, 1 H), 7.03-6.94 (m, 2 H), 6.90 (d, J=9.70 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.14 (d, J=10.14 Hz, 2 H), 3.59 (td, J=11.69, 1.76 Hz, 2 H), 3.15-3.05 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.17-2.08 (m, 2 H), 1.90 (d, J=13.45 Hz, 2 H).

LC-MS: (m/z) 342.2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2.34 minutos.

Ejemplo 6



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

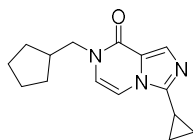
A una solución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1.71 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió K₂CO₃ (355 mg, 2.57 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (388 mg, 2.05 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado

se purificó por HPLC-preparativa para proporcionar 3-ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 280 mg (58%).

^1H RMN (DMSO- d_6 400 MHz): δ 7.59-7.56 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 3H), 6.98 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 284.1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.23 minutos.

Ejemplo 7



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

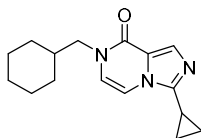
A una solución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1.71 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió K_2CO_3 (355 mg, 2.57 mmol) y (bromometil)ciclopentano (335 mg, 2.05 mmol). La reacción se agitó a 65°C durante 16 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 210 mg (47%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.29-2.24 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.22-1.19

(m, 2H), 1.00-0.89 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 258.2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.24 minutos.

Ejemplo 8



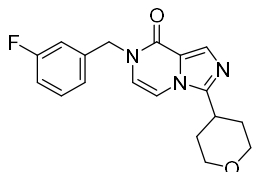
7-(Ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]-pirazin-8(7H)-ona:

A una solución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1.71 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió K_2CO_3 (355 mg, 2.57 mmol) y (bromometil)ciclohexano (363 mg, 2.05 mmol). La reacción se agitó a 65°C durante 16 horas. La mixtura de reacción se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 195 mg (42%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.53-7.49 (m, 2H), 6.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 6H), 1.10-0.89 (m, 9H).

LC-MS: (m/z) 272.2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.40 minutos.

Ejemplo 9



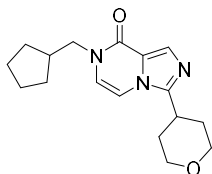
**7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una solución de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0.91 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió K_2CO_3 (189 mg, 1.37 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (207 mg, 1.10 mmol). La
 10 mixtura de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 190 mg (64%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.30-3.29 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 328.1 (MH^+) t_R (minutos, método 1) = 1.92
 20 minutos.

Ejemplo 10



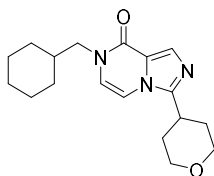
**7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una solución de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1.82 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió K₂CO₃ (503 mg, 3.64 mmol) y (bromometil)ciclopentano (445 mg, 2.73 mmol). La mixtura de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 290 mg (53%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 4H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.21-1.20 (m, 2H).

LC-MS: (m/z) 302.2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2.29 minutos.

Ejemplo 11



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

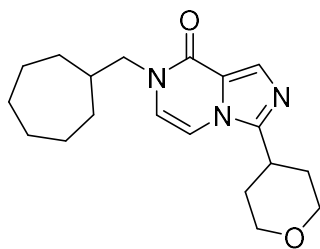
A una solución de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-

il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1.37 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió K_2CO_3 (379 mg, 2.74 mmol) y (bromometil)ciclohexano (364 mg, 2.06 mmol). La mixtura de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 240 mg (55%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.30-3.29 (m, 1H), 1.78-1.52 (m, 10H), 1.10-1.06 (m, 3H), 0.93-0.91 (m, 2H).

LC-MS: (m/z) 316.2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.44 minutos.

Ejemplo 12



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

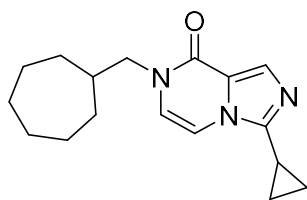
A una solución de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1.37 mmol) en DMF anhidra (4 mL) se añadió K_2CO_3 (568 mg, 4.11 mmol) y

metanosulfonato de cicloheptilmetilo (565 mg, 2.74 mmol). La mixtura de reacción se agitó a 95°C durante 16 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 140 mg (30%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.62 (s, 1H), 6.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.57-1.43 (m, 10H), 1.13-1.11 (m, 2H).

LC-MS: (m/z) 330.2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.58 minutos.

Ejemplo 13



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

A una solución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1.71 mmol) en DMF anhidra (4 mL) se añadió K_2CO_3 (709 mg, 5.1 mmol) y metanosulfonato de cicloheptilmetilo (706 mg, 3.42 mmol). La mixtura de

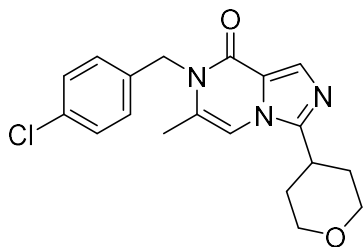
reacción se agitó a 95°C durante 16 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(cicloheptilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 115 mg (24%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.55-7.52 (m, 2H), 6.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.91 (s a, 1H), 1.91-1.02 (m, 12H), 1.01-0.91 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 286.2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2.54 minutos.

Ejemplo 14

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



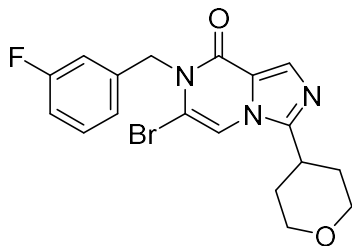
Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), 1-(bromometil)-4-clorobenceno (132 mg, 0.643 mmol) y Cs₂CO₃ (280 mg, 0.857 mmol) en DMF (2.0 mL) se agitó a 70°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por

LC-MS preparativa para proporcionar 7-(4-clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 53 mg (34%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.13 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358.1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2.46 minutos.

Ejemplo 15



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

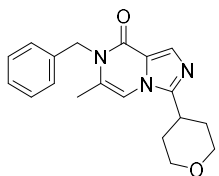
Una mixtura de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.335 mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (95 mg, 0.50 mmol) y K₂CO₃ (93 mg, 0.67 mmol) en DMF (2.0 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-

il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 30 mg (22%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.13 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.88 (d, J = 14.0 Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 408.0 (MH⁺) t_R (minutos,método 3) = 2.65 minutos.

Ejemplo 16



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

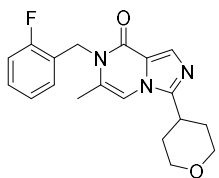
Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), (bromometil)benceno (110 mg, 0.643 mmol) y K₂CO₃ (119 mg, 0.857 mmol) en DMF (1.0 mL) se agitó a 60°C durante 3 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-bencil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 39 mg (28%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.25 (s,

2H), 4.13 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 324.2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.25 minutos.

Ejemplo 17



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

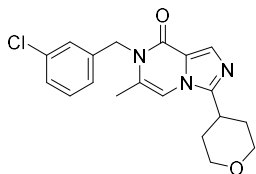
Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (122 mg, 0.643 mmol) y CS_2CO_3 (279 mg, 0.857 mmol) en DMF (2.0 mL) se agitó a 70°C durante 1 hora. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(2-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 49 mg (33%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.89 (d, $J =$

12.0 Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 342.1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.30 minutos.

Ejemplo 18



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

Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), 1-(bromometil)-3-clorobenceno (132 mg, 0.643 mmol) y K_2CO_3 (119 mg, 0.857 mmol) en DMF (1.0 mL) se agitó a 65°C durante 12 horas. A la mezcla se añadió Cs_2CO_3 (280 mg, 0.857 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 49 mg (32%).

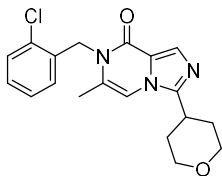
^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m,

2H), 1.87 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358.1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.44 minutos.

Ejemplo 19

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



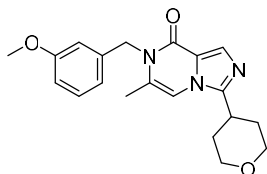
Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), 1-(bromometil)-2-clorobenceno (132 mg, 0.643 mmol) y Cs_2CO_3 (279 mg, 0.857 mmol) en DMF (2.0 mL) se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(2-clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 55 mg (36%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358.1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.46

minutos.

Ejemplo 20



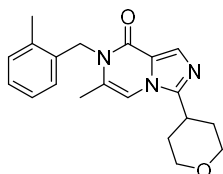
7-(3-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (129 mg, 0.643 mmol) y Cs_2CO_3 (280 mg, 0.857 mmol) en DMF (1.0 mL) se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 68 mg (45%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.12 - 3.08 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 354.2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.28 minutos.

Ejemplo 21



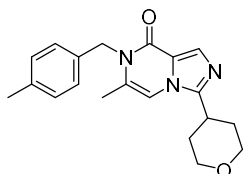
6-Metil-7-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), 1-(bromometil)-2-metilbenceno (119 mg, 0.643 mmol) y K_2CO_3 (119 mg, 0.857 mmol) en DMF (2.0 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. A La mixtura se añadió Cs_2CO_3 (280 mg, 0.86 mmol) y la reacción agitó a 70°C durante otras 13 horas. La mixtura de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 6-metil-7-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 23 mg (16%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.15 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 338.2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.37 minutos.

Ejemplo 22



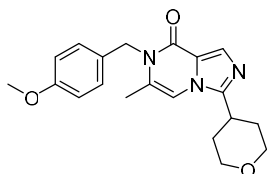
6-Metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), 1-(bromometil)-4-metilbenceno (119 mg, 0.643 mmol) y Cs_2CO_3 (280 mg, 0.857 mmol) en DMF (2.0 mL) se agitó a 70°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 6-metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 68 mg (47%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 338.2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.41 minutos.

Ejemplo 23



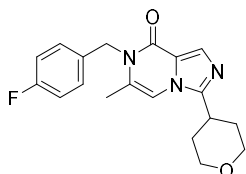
7-(4-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.43 mmol), 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (129 mg, 0.643 mmol) y Cs_2CO_3 (280 mg, 0.857 mmol) en DMF (2.0 mL) se agitó a 70°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 60 mg (39%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.13 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.88 (d, J = 13.6 Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 354.2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.26 minutos.

Ejemplo 24



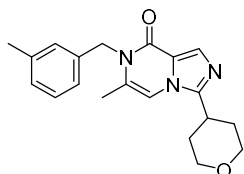
7-(4-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (122 mg, 0.643 mmol) y Cs_2CO_3 (279 mg, 0.857 mmol) en DMF (2.0 mL) se agitó a 70°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(4-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 30 mg (21%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 342.1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.30 minutos.

Ejemplo 25



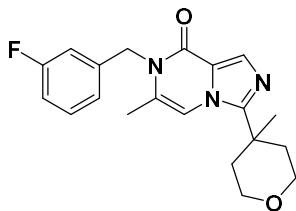
6-Metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.429 mmol), 1-(bromometil)-3-metilbenceno (119 mg, 0.643 mmol) y Cs_2CO_3 (280 mg, 0.857 mmol) en DMF (1.00 mL) se agitó a 80°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 6-metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 62 mg (43%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.13 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 338.1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2.40 minutos.

Ejemplo 26:



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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-
il)metanamina (150 mg, 0.98 mmol) y ácido 4-
metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (212 mg, 1.5 mmol)
10 en DCM (6 mL) se añadió HATU (670 mg, 1.8 mmol) y Et₃N (198
mg, 1.96 mmol). La mixtura se agitó a 20-25°C durante 1
hora. La mixtura se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con
agua (30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó
sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó
15 por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:
acetato de etilo=3:1) para proporcionar N-((3-metoxi-5-
metilpirazin-2-il)metil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-
carboxamida (250 mg, rendimiento 91%).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-
20 metilpirazin-2-il)metil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-
carboxamida (300 mg, 1.07 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió
POCl₃ (660 mg, 4.3 mmol). La solución se agitó a 80-90°C
durante 3 horas. La mixtura se concentró a vacío, se diluyó
con DCM (50 mL) y se añadió lentamente en agua (30 mL). La

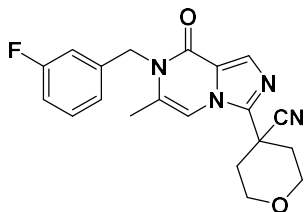
capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (250 mg, rendimiento 89%).

5 Paso 3: A una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (200 mg, 0.77 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió HCl 2M (acuoso) (10 mL). La solución se agitó a 80-90°C durante 1 hora. La
10 mixtura se enfrió y se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (100 mL), se extrajo con DCM (100 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar 6-metil-3-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-
15 ona (160 mg, rendimiento 68%). **LC-MS:** $t_R = 0.89$ min (método 10), $m/z = 248.3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

 Paso 4: A una solución de 6-metil-3-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-
ona (200 mg, 0.81 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (183 mg, 0.97 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió K_2CO_3
20 (168 mg, 1.21 mmol). La mixtura se agitó a 60-70°C durante 16h. La mixtura se enfrió y se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc(30 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de

sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:2) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, rendimiento 31%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.94 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.49 (s, 3H). LC-MS: t_R = 2.46 min (método 3), m/z = 356.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 27:



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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 0.65 mmol) y ácido 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (152 mg, 0.98 mmol) en DCM (6 mL) se añadió HATU (447 mg, 1.18 mmol) y Et₃N (132 mg, 1.31 mmol). La mixtura se agitó a 20-25°C durante 1 hora. La mixtura se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó

sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar 4-ciano-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbox-amida (100 mg, rendimiento 53%). **LC-MS:** $t_R = 0.61$ min (método 2), $m/z = 290.9$ [M + H]⁺.

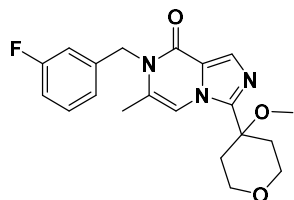
Paso 2: A una solución de 4-ciano-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (100 mg, 0.34 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (330 mg, 2.15 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La mixtura se enfrió y se añadió lentamente en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (30 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (80 mg, rendimiento 85%).

Paso 3: A una solución de 4-(8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (80 mg, 0.29 mmol) en dioxano (4 mL) se añadió HCl 2M(acuoso) (2 mL). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La mixtura se concentró a vacío y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mixtura se extrajo con DCM (50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró a vacío para proporcionar 4-(6-metil-8-

oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (70 mg, rendimiento 92%) como un sólido blanquecino. **LC-MS**: $t_R = 0.98$ min (método 10), $m/z = 259.2$ $[M + H]^+$.

Paso 4: A una solución de 4-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (70 mg, 0.27 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno (77 mg, 0.41 mmol) y K_2CO_3 (75 mg, 0.54 mmol). La mixtura se agitó a 70-80°C durante 2h. La mixtura se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó por LC-MS preparativa(base) para proporcionar 4-(7-(3-fluorobencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (65 mg, rendimiento 65%). **^1H RMN** ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.97 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H). **LC-MS**: $t_R = 2.69$ min (método 3), $m/z = 367.1$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 28:



7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-

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

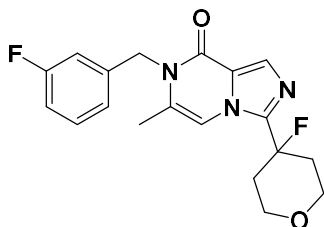
Paso 1: A una solución de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 2.2 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (497 mg, 2.6 mmol) en DMF (5 mL) se añadió
5 K_2CO_3 (605 mg, 4.4 mmol). La mixtura se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mixtura se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mLx2); se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío para proporcionar 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (420
10 mg, rendimiento 57%).

Paso 2: A una solución de 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0.6 mmol) en THF (10 mL) se añadió n-BuLi (0.31 mL, 0.77 mmol) a -78
15 °C. La mixtura se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (77 mg, 0.77 mmol) a -78 °C. La mixtura se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mixtura se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado (0.5 mL) y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4
20 y se evaporó. El residuo se lavó con EtOAc (3 mL) y se filtró. La torta de filtrado se secó a vacío para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg,

rendimiento 47%).

Paso 3: A una solución de 7-(3-fluorobencil)-3-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 0.22 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 13.4 mg, 0.36 mmol) a 0 °C. La mixtura se agitó a 20 °C durante 30 minutos. MeI (64 mg, 0.45 mmol) se añadió a 0 °C. La mixtura se agitó a 20 °C durante 11 horas 30 min. La mixtura se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado (0.5 mL) y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se lavó con agua (4 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25 mg, rendimiento 30%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.0 Hz, J = 14.0 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 2H). **LC-MS**: t_R = 2.73 min (método 3), m/z = 372.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 29:



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

Paso 1: A una solución de 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.3 mmol) en THF seco (5 mL) se añadió n-BuLi (2.5 M, 0.15 mL) (2.5 M en n-hexano) por goteo. La mixtura se agitó a -78 °C durante 30 min. Posteriormente, tetrahidro-4H-piran-4-ona (45 mg, 0.45 mmol) se añadió a la mixtura. La mixtura se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mixtura se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado (2 mL). La mixtura se extrajo con DCM (20 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (1%~10% MeOH en DCM) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-hidroxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-(7H)-ona (40 mg, rendimiento 38%). **LC-MS:** t_R = 0.671 min (método 2), m/z = 358.1 [M + H]⁺.

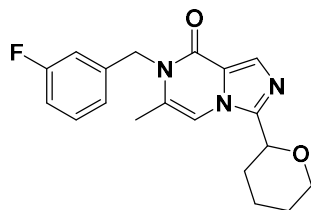
Paso 2: A una solución de 7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 111.9 µmol) en DCM seco (4 mL) se añadió DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) (28 mg, 170 µmol) a 0°C. La mixtura se agitó a 0°C durante 2 horas. Se

añadió agua (10 mL) a la mixtura. La mixtura se extrajo con DCM (20 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (12.83 mg, rendimiento 32%).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00-3.89 (m, 4H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 5H).

LC-MS: t_R = 2.753 min (método 3), m/z = 360.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 30:



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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1.31 mmol) en DCM (8 mL) se añadieron ácido tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (255 mg,

1.96 mmol) y HATU (894 mg, 2.35 mmol), Et₃N (264 mg, 2.61 mmol). La solución se agitó a 20-25°C durante 1 hora. La mixtura se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con DCM (40 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se
5 secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida (250 mg, rendimiento 72%). LC-MS: t_R = 0.70 min
10 (método 2), m/z = 266.2 [M + H]⁺.

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida (250 mg, 0.94 mmol) en dioxano (8 mL) se añadió POCl₃ (480 mg, 3.13 mmol). La solución se agitó a 90°C durante 2h. La
15 mixtura se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina
20 (200 mg, rendimiento 86%).

Paso 3: A una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina (270 mg, 1.09 mmol) en dioxano (8 mL) se añadió HCl 2M (acuoso) (4 mL). La solución se agitó a 90°C durante 1 hora. La mixtura se

concentró a vacío y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mixtura se extrajo con DCM (50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró a vacío para proporcionar 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-(7H)-ona (200 mg, rendimiento 79%).

Paso 4: A una solución de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0.86 mmol) en DMF anhidra (10 mL) se añadieron K₂CO₃ (237 mg, 1.71 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (243 mg, 1.29 mmol). La mixtura se agitó a 80°C durante 24h. La mixtura se enfrió y se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (50 mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (130 mg, rendimiento 44%).

Paso 5: 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (130 mg, 380.8 µmol) se purificó por SFC.

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

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.32-7.28 (m,

1H), 7.19 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 3H), 1.74-1.68 (m, 3H).

5 **LC-MS:** t_R = 2.33 min (método 3), m/z = 342.1 [M + H]⁺.
SFC: t_R = 5.478 min, ee% = 99.90%. $[\alpha]_D^{20}$ +16.00 (c = 0.10, CHCl₃).

Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona,

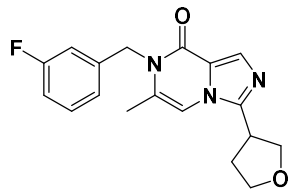
10 **estereoisómero 2** (33 mg, rendimiento: 35%).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.77 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H),
 15 2.12-2.02 (m, 3H), 1.74-1.68 (m, 3H).

LC-MS: t_R = 2.33 min (método 3), m/z = 342.1 [M + H]⁺.
SFC: t_R = 5.789 min, ee% = 98.92%. $[\alpha]_D^{20}$ -23.33 (c = 0.10, CHCl₃).

Ejemplo 31:

20



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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1.3 mmol) en DCM seco (10 mL) se añadieron ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico (228 mg, 2.0 mmol), Et₃N (265 mg, 2.6 mmol) y HATU (747 mg, 2.0 mmol). La mixtura se agitó a 15°C durante 16 horas. Se añadió agua (10 mL) a la mixtura. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (10%~100% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-metil)tetrahydrofuran-3-carboxamida (200 mg, rendimiento 61%).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahydrofuran-3-carboxamida (300 mg, 1.19 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (366 mg, 2.39 mmol). La mixtura se calentó a 90°C durante 2 horas. La mixtura se enfrió a 15°C y se ajustó a un pH=8 con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahydrofuran-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazina (300 mg).

Paso 3: A una solución de 8-metoxi-6-metil-3-

(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (300 mg, 1.29 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió HCl 2 N (2 mL). La mixtura se calentó a 90°C durante 1 hora. La mixtura se enfrió a 15°C y se extrajo con DCM (20 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (210 mg, rendimiento 74%).

Paso 4: A una solución de 6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 912.24 µmol) en DMF seca (5 mL) se añadieron 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (259 mg, 1.37 mmol) y K₂CO₃ (252 mg, 1.82 mmol). La mixtura se agitó a 60°C durante 16 horas. La mixtura se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (10%~100% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetra-hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, rendimiento 13%).

Paso 5: 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-

furan-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 122.2 μ mol) se purificó por SFC para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]-pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 1** (16.43 mg, rendimiento 41%).

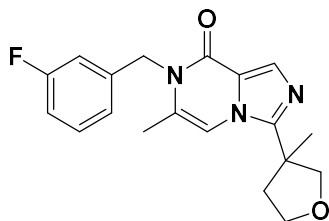
^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H). LC-MS: $t_R = 1.964$ min (método 3), $m/z = 328.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 4.503$ min, ee% =99.8%; $[\alpha]_D^{20} +14.7$ ($c = 0.10$, DCM).

7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydrofuran-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (15.58 mg, rendimiento 38%).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.38 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 1.957$ min (método 3), $m/z = 328.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 4.779$ min, ee% =96%; $[\alpha]_D^{20} -14.0$ ($c = 0.10$, DCM).

Ejemplo 32:



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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1.3 mmol) en DCM (6 mL) se añadieron 3-metilácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (255 mg, 1.9 mmol) y HATU (894 mg, 2.4 mmol), Et₃N (264 mg, 2.6 mmol). La solución se agitó a 20-25°C durante 1 hora. Se añadió agua (40 mL), La mixtura se extrajo con DCM (40 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metiltetrahidro-furan-3-carboxamida (300 mg, rendimiento 67%, 78% de pureza).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (400 mg, 1.5 mmol) en dioxano (6 mL) se añadió POCl₃ (880 mg, 5.7 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La mixtura se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con NaHCO₃

acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(3-metiltetra-hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (350 mg, rendimiento 94%).

5 Paso 3: A una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (300 mg, 1.2 mmol) en Dioxano (8 mL) se añadió HCl 2M(acuoso) (4 mL). La solución se agitó a 80-90°C durante 1 hora. La mixtura se concentró a vacío y se añadió NaHCO_3 acuoso
10 saturado (50 mL). La mixtura se extrajo con DCM(50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró a vacío para proporcionar 6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (260 mg, rendimiento 92%).

15 Paso 4: A una solución de 6-metil-3-(3-metiltetra-hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (260 mg, 1.1 mmol) en DMF anhidra (10 mL) se añadieron K_2CO_3 (308 mg, 2.2 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (316 mg, 1.7 mmol). La mixtura se agitó a 70-80°C durante 2h. La mixtura
20 se enfrió y se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona

(160 mg, rendimiento 42%).

Paso 5: 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetra-
hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (160 mg,
0.47 mmol) se separó por SFC para proporcionar 7-(3-
5 fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-
imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 1** (37 mg,
rendimiento 23%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (CDCl_3
400 MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.94-6.82 (m,
4H), 5.21 (s, 2H), 4.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.07-4.04 (m,
10 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.62-2.57
(m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.47$ min (método 3), $m/z = 342.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 4.91$ min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20} = +5.0$ ($c = 0.10$,
MeOH).

15 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-
3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (44
mg, rendimiento 27%) como un sólido blanquecino.

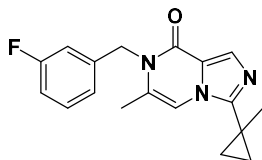
^1H RM (CDCl_3 400 MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.24-7.20 (m,
1H), 6.94-6.82 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 4.27 (d, $J = 8.8$ Hz,
20 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 8.8$
Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09-2.04 (m,
1H), 1.54 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.47$ min (método 3), $m/z = 342.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 5.33$ min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20} = -3.0$ ($c = 0.10$,

MeOH).

Ejemplo 33:



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

Paso 1: A una solución de ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (500 mg, 4.99 mmol) en DCM (2 mL) se añadió $(\text{COCl})_2$ (3.17 g, 24.95 mmol). La solución se agitó a 40°C durante 2h. La mixtura de reacción se concentró a vacío para proporcionar cloruro de 1-metilciclopropano-1-carbonilo (500 mg, rendimiento 85%).

Paso 2: Una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 0.65 mmol) en DCM anhidro (3 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió luego gota a gota una solución de cloruro de 1-metilciclopropano-1-carbonilo (100 mg, 0.85 mmol) en DCM anhidro (2 mL) y se agitó a 0°C durante 15 min. La mixtura se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL), con salmuera (20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (120 mg, rendimiento 78%).

LC-MS: $t_R = 0.66$ min (método 2), $m/z = 236.1$ $[M + H]^+$.

Paso 3: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (120 mg, 0.51 mmol) en Dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (590 mg, 3.85 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La mixtura se enfrió, se añadió lentamente a agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (30 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(1-metilciclopropil)-imidazo[1,5-a]pirazina (80 mg, rendimiento 72%).

Paso 4: A una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazina (80 mg, 0.37 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió HCl 2M (acuoso) (2 mL). La solución se agitó a 80-90°C durante 1 hora. La mixtura se concentró a vacío y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mixtura se extrajo con DCM (50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró a vacío para proporcionar 6-metil-3-(1-metilciclopropil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (70 mg, 94% de rendimiento).

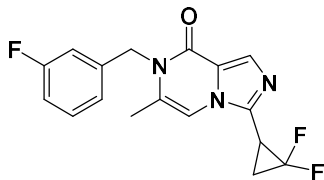
Paso 5: A una solución de 6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (70 mg, 0.34 mmol) en DMF anhidra (4 mL) se añadieron 1-

(bromometil)-3-fluorobenceno (98 mg, 0.52 mmol) y K_2CO_3 (95 mg, 0.69 mmol). La mixtura se agitó a 70-80°C durante 1 hora. La mixtura se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó por LC-MS preparativa (base) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (35 mg, rendimiento 32%).

^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.84 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.11-1.09 (m, 2H), 0.88-0.85 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2.34 min (método 3), m/z = 312.1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 34:



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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 0.65 mmol) en DCM (5 mL) se añadieron ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (120 mg, 0.98 mmol) y HATU (447 mg, 1.18 mmol), Et_3N (132 mg, 1.31 mmol). La solución se agitó a 20-25°C durante 1 hora. La mixtura se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con DCM (30 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL),

se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar 2,2-difluoro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, rendimiento 89%, 75% de pureza).

Paso 2. A una solución de 2,2-difluoro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 0.58 mmol, 75% de pureza) en dioxano (5 mL) se añadió POCl_3 (1.12 g, 7.3 mmol). La solución se agitó a 90°C durante 2h. La mixtura se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (120 mg, rendimiento 86%).

Paso 3: A una solución de 3-(2,2-difluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (120 mg, 0.50 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió HCl 2M (acuoso) (3 mL). La solución se agitó a 80°C durante 1 hora. La mixtura se concentró a vacío y se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (50 mL). La mixtura se extrajo con DCM (50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró a vacío para proporcionar 3-(2,2-

difluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, rendimiento 89%).

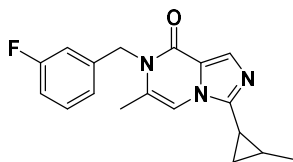
LC-MS: t_R = 0.94 min (método 10), m/z = 226.2 $[M + H]^+$.

5 Paso 4: A una solución de 3-(2,2-difluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0.44 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadieron K_2CO_3 (123 mg, 0.89 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (126 mg, 0.67 mmol). La mixtura se agitó a 80°C durante 2h. La mixtura se enfrió y
10 se filtró. El filtrado se purificó por LC-MS preparativa (base) para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3-fluoro-bencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, rendimiento 27%) como un sólido blanco.

^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.98-6.84 (m, 4H), 5.28-5.16 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.04 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2.67 min (método 3), m/z = 334.1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 35:



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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 652.8 μ mol) y ácido 2-metilciclopropano-1-carboxílico (98 mg, 979.2 μ mol) en DCM (5 mL) se añadieron HATU (446.8 mg, 1.2 mmol) y trietilamina (132.1 mg, 1.3 mmol). La mixtura se agitó a 24°C durante 16h. La mixtura se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2*30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, rendimiento 95%).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 636 μ mol) en dioxano (5 mL) se añadió POCl₃ (400 mg, 2.6 mmol). La mixtura se agitó a 90°C durante 2h. La mixtura se enfrió a 25°C, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3*30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la 8-metoxi-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazina bruta (130 mg, rendimiento 94%). Este producto bruto se utilizó

directamente para el paso siguiente.

Paso 3: Una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metilciclopropilimidazo[1,5-a]pirazina (120 mg, 552.3 μmol) en dioxano (5 mL) y HCl (2 M, 2 mL) se agitó a 80°C durante 1 hora. La mixtura se enfrió a 25°C, se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar la 6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona bruta (100 mg, rendimiento 89%). Este producto bruto se utilizó directamente para el paso siguiente.

Paso 4: A una solución de 6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 492.0 μmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (139.5 mg, 738.0 μmol) en DMF (5 mL) se añadió K_2CO_3 (136 mg, 984 μmol). La mixtura se agitó a 60-70°C durante 16h. La mixtura se enfrió a 25°C, se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de 0%~50% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]-pirazin-8(7H)-ona (80

mg, rendimiento 52%).

Paso 5: 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 321.2 μ mol) se purificó por SFC.

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

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.83 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 2H), 5.23 (s, 2H),
10 2.19 (s, 3H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.89-0.88 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2.03 min (método 3), m/z = 312.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
SFC: t_R = 4.466 min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20}$ +29.3 (c = 0.10, CHCl_3).

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

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.84 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.90-6.89 (m, 2H), 5.23 (s, 2H),
20 2.19 (s, 3H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.36-1.34 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.91-0.89 (m, 1H).
LC-MS: t_R = 2.02 min (método 3), m/z = 312.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 5.227 min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20}$ -15.0 (c = 0.10, CHCl_3).

Se obtuvo 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclo-

propil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 3**
(8.0 mg, rendimiento 8%).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 4H), 5.29 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.91 (d, J= 6.0 Hz, 3H).

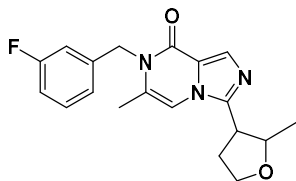
LC-MS: t_R = 1.98 min (método 3), m/z = 312.1 [M + H]⁺.
SFC: t_R = 6.995 min, ee% >99%. [α]_D²⁰ +37.0 (c = 0.10, CHCl₃).

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

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.86 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 4H), 5.27 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.91 (d, J= 6.0 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 1.98 min (método 3), m/z = 312.1 [M + H]⁺.
SFC: t_R = 8.704 min, ee% >99%. [α]_D²⁰ -66.7 (c = 0.10, CHCl₃).

Ejemplo 36:



7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-

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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (300 mg, 2.0 mmol), ácido 2-metiltetra-
5 hidrofuran-3-carboxílico (382.3 mg, 2.9 mmol) en DCM (10 mL) se añadieron HATU (1.3 g, 3.5 mmol) y trietilamina (396.4 mg, 3.9 mmol). La mixtura se agitó a 24°C durante 16h. La mixtura se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x30 mL).
10 La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0%~70% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-
15 metil-tetrahidrofuran-3-carboxamida (350 mg, rendimiento 62%).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-3-
carboxamida (350 mg, 1.3 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió
20 POCl₃ (720 mg, 4.7 mmol). La mixtura se agitó a 90°C durante 2h. La mixtura se enfrió a 25°C, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para

proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina bruta (320 mg). El producto bruto se utilizó directamente para el paso siguiente.

5 Paso 3: Una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (320 mg, 1.3 mmol) en dioxano (5 mL) y HCl (2 M, 2 mL) se agitó a 80°C-90°C durante 21 h 30 min. La mixtura se enfrió a 25°C, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con DCM (3x30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con
10 salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-metil-3-(2-metiltetrahydrofuran-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona bruta (300 mg). El producto bruto se utilizó directamente para el paso siguiente.

15 Paso 4: A una solución de 6-metil-3-(2-metiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1.1 mmol) en DMF (8 mL) se añadieron 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (304 mg, 1.6 mmol) y K₂CO₃ (296 mg, 2.1 mmol). La mixtura se agitó a 60-70°C durante 16h. La mixtura se
20 enfrió a 25°C y se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de 0%~30% acetato de

etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metil-tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (170 mg, rendimiento 47%).

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

7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetra-
hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereo-**
10 **isómero 1** (20 mg, rendimiento 9%). ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

15 LC-MS: $t_R = 2.12$ min (método 3), $m/z = 342.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.
SFC: $t_R = 4.812$ min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20} -24.3$ (c = 0.10, CHCl_3).

7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetra-
hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereo-**
20 **isómero 2** (10 mg, rendimiento 5%).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-MS:

$t_R = 2.07$ min (método 3), $m/z = 342.1$ $[M + H]^+$.

SFC: $t_R = 5.088$ min, ee% = 97.9%. $[\alpha]_D^{20} +10.3$ (c = 0.10, $CHCl_3$).

7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetra-
5 hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereo-**
isómero 3 (38.0 mg, rendimiento 17%).

^1H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.29 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 3.91-3.87
10 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 0.90 (d, J= 6.4 Hz, 3H).

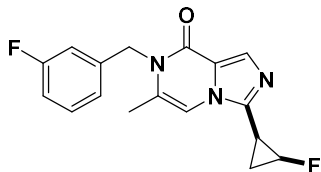
LC-MS: $t_R = 2.02$ min (método 3), $m/z = 342.1$ $[M + H]^+$.
SFC: $t_R = 5.516$ min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20} +46.3$ (c = 0.10, $CHCl_3$).

7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetra-
15 hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereo-**
isómero 4 (30.0 mg, rendimiento 14%). ^1H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.29 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J= 16.4
20 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 0.90 (d, J= 6.8 Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1.98$ min (método 3), $m/z = 342.1$ $[M + H]^+$.
SFC: $t_R = 6.304$ min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20} -47.0$ (c = 0.10,

CHCl₃).

Ejemplo 37:



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

Paso 1: Una solución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (400 mg, 2.1 mmol) y trietilamina (662 mg, 6.5 mmol) en DCM (8 mL) se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de 2-fluorociclopropano-1-carbonilo (251 mg, 2.1 mmol) y la mixtura se agitó a 0°C durante 30 min. La mixtura se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con DCM (20 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar cis-2-fluoro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, rendimiento 40%) y (1S,2R)-2-fluoro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-metil)-ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, rendimiento 40%).

Paso 2: A una solución de cis-2-fluoro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (260 mg, 1.1 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió POCl₃ (500 mg,

3.3 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La
mixtura se concentró a vacío y se diluyó con NaHCO₃ (30
mL), se extrajo con DCM (50 mLx2). La capa orgánica se lavó
con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a
vacío para proporcionar 3-(cis-2-fluorociclopropil)-8-
metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (220 mg, rendimiento
91%).

Paso 3: Una solución de 3-(cis-2-fluorociclo-propil)-
8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (220 mg, 994 µmol)
en HCl 2N (acuoso) (5 mL) y dioxano (10 mL) se agitó a 80-
90°C durante 1 hora. La mixtura se concentró a vacío. El
residuo se diluyó con NaHCO₃ (acuoso) (30 mL), se extrajo
con DCM (30 mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera
(30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para
proporcionar 3-(cis-2-fluorociclopropil)-6-metil-
imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, rendimiento 97%).

Paso 4: A una solución de 3-(cis-2-fluorociclo-
propil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 965
µmol) en DMF anhidra (10 mL) se añadieron K₂CO₃ (133 mg, 965
µmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (274 mg, 1.5 mmol).
La mixtura se agitó a 60-70°C durante 16h y 80°C durante
21h. La mixtura se enfrió y se filtró y el filtrado se
purificó por LC-MS preparativa (base) para proporcionar 7-
(3-fluorobencil)-3-(cis-2-fluorociclopropil)-6-metil-

imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, rendimiento 26%).

Paso 5: 7-(3-fluorobencil)-3-(cis-2-fluorociclo-propil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 253 μ mol) se separó por SFC.

5 7-(3-fluorobencil)-3-(cis-2-fluorociclo-propil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereo-isómero 1** (25 mg, rendimiento 30%).

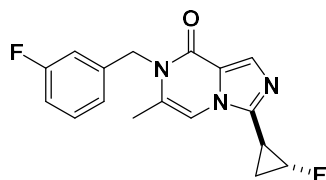
^1H RMN (CDCl₃ Varian_H_400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 4H), 5.29-5.15 (m, 2H),
10 5.02-4.84 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.44-1.25 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2.00 min (método 8), m/z = 316.1 [M + H]⁺.
SFC: t_R = 6.53 min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20}$ -84.00 (c = 0.10, MeOH).

15 7-(3-fluorobencil)-3-(cis-2-fluorociclo-propil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereo-isómero 2** (15 mg, rendimiento 18%). ^1H RMN (CDCl₃ Varian_H_400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 4H), 5.31-5.17 (m, 2H), 5.04-4.86 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12-2.00
20 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 1.99 min (método 8), m/z = 316.1 [M + H]⁺.
SFC: t_R = 5.06 min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20}$ +75.00 (c = 0.10, MeOH).

Ejemplo 38:



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

Paso 1: A una solución de (1S,2R)-2-fluoro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (280 mg, 1.1 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió POCl₃ (540 mg, 3.5 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La mixtura se concentró a vacío y se diluyó con NaHCO₃ (30 mL), se extrajo con DCM (50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar 3-(trans-2-fluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (240 mg, rendimiento 93%).

Paso 2: Una solución de 3-(trans-2-fluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (240 mg, 1.1 mmol) en HCl 2N (acuoso) (5 mL) y dioxano (10 mL) se agitó a 80-90°C durante 1 hora. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ (acuoso) (30 mL), se extrajo con DCM (30 mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 3-(trans-2-fluorociclopropil)-6-metil-

imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (220 mg, rendimiento 98%).

Paso 3: A una solución de 3-(trans-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (220 mg, 1.1 mmol) en DMF anhidra (10 mL) se añadieron K₂CO₃ (293 mg, 2.1 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (300 mg, 1.6 mmol). La mixtura se agitó a 60-70°C durante 16h y 80°C durante 21h. La mixtura se enfrió y se filtró y el filtrado se purificó por LC-MS preparativa (base) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(trans-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, rendimiento 77%).

Paso 4: 7-(3-fluorobencil)-3-(trans-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 793 μ mol) se separó por SFC.

7-(3-fluorobencil)-3-(trans-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereo-isómero 1** (15 mg, rendimiento 17%). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.81 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.01-4.84 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H).

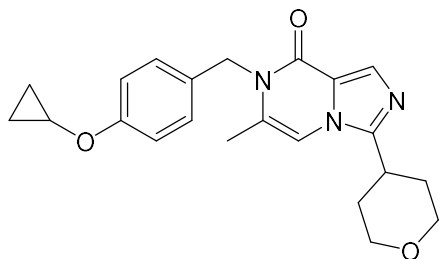
LC-MS: t_R = 2.24 min (método 8), m/z = 316.1 [M + H]⁺. SFC: t_R = 2.83 min, ee% >99%. [α]_D²⁰ +29.00 (c = 0.10, MeOH).

7-(3-fluorobencil)-3-(trans-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereo-isómero 2** (45

mg, rendimiento 17%). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.81 (s, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.01-4.84 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H).

5 LC-MS: $t_R = 2.23$ min (método 8), $m/z = 316.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.
SFC: $t_R = 3.69$ min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20} -31$ (c = 0.10, MeOH).

Ejemplo 39:



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

15 Paso 1: Una solución de 1-bromo-4-ciclopropoxibenceno (900 mg, 4.22 mmol) en THF (20 mL, anhidro) se añadió n-BuLi (2.5 M, 2.6 mL) a -78°C y agitó a -78°C durante 2 horas bajo N_2 . Posteriormente, a esto se añadió gota a gota DMF (926 mg, 12.66 mmol, anhidra) a -78°C y se agitó durante 2
20 horas. La solución se extinguió con NH_4Cl (acuoso 1mL) a -78°C y agitó a 0°C durante 30 min. La mixtura se diluyó con acetato de etilo (10 mL). La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con salmuera (3x15 mL).

La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 4-ciclopropoxibenzaldehído (700 mg). LC-MS: t_R = 0.800 min (método 2), m/z = 162.8 [M + H]⁺.

5 Paso 2: Una solución de 4-ciclopropoxibenzaldehído (700 mg) en MeOH (15 mL, anhidro) se añadió NaBH₄ (319 mg, 8.44 mmol) a 0°C y agitó a 0°C durante 1 hora. La solución se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado (acuoso 0.5mL). La mixtura se concentró a vacío. El residuo se purificó por
10 cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/1) para proporcionar (4-ciclopropoxifenil)-metanol (540 mg, rendimiento 78%).

Paso 3: Una solución de (4-ciclopropoxifenil)metanol (500 mg, 3.1 mmol) y Et₃N (617 mg, 6.1 mmol) en **DCM anhidro**
15 (10 mL) se enfrió a 0°C, posteriormente **MsCl** (1.41 g, 12.3 mmol) se añadió por goteo. La solución se agitó a 0°C durante 30 min. La mixtura se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron a
20 vacío para proporcionar metanosulfonato de 4-ciclopropoxibencilo (600 mg, rendimiento 81%).

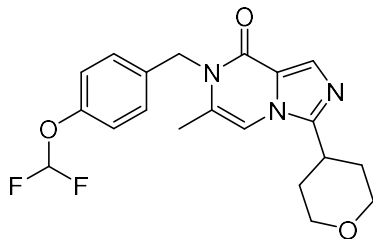
Paso 4: Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1.07 mmol), metanosulfonato de 4-ciclopropoxibencilo (311 mg,

1.28 mmol) y **Cs₂CO₃** (698 mg, 2.14 mmol) en **DMF** (6.0 mL, anhidra) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar 7-(4-ciclopropoxibencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (320 mg, rendimiento 77%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.12 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.09 - 3.07 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 0.79 - 0.71 (m, 4H).

LC-MS: *t_R* = 2.154 min (método 3), *m/z* = 380.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 40:



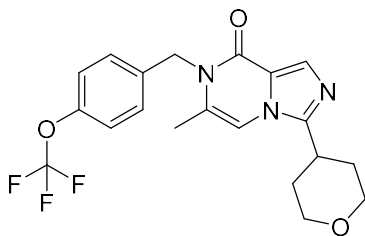
7-(4-(difluorometoxy)bencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona

Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1.7 mmol), 1-

(bromometil)-4-(difluorometoxi)benceno (608 mg, 2.6 mmol), Cs₂CO₃ (1.11 g, 3.4 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~0:1) para proporcionar 7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (360 mg, rendimiento: 52%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.46 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.56 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 5H), 1.86 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

LC-MS: *t_R* = 1.85 min (método 3), *m/z* = 390.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 41:



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

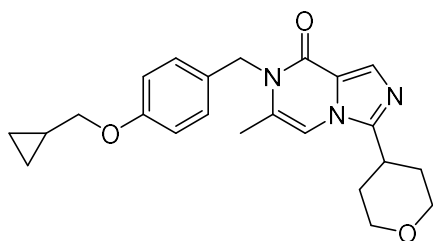
Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1.7 mmol), 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (654 mg, 2.6 mmol)

y Cs_2CO_3 (1.11 g, 3.4 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 60 °C durante 12h. La mixtura de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~0:1) para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazo[1,5-a]-pirazin-8(7H)-ona (300 mg, rendimiento: 41%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.11 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.56 (td, $J = 11.2, 2.0$ Hz, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 5H), 1.86 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 2.05$ min (método 3), $m/z = 408.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 42:



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

Paso 1: Una mixtura de 4-hidroxibenzaldehído (1.0 g, 8.19 mmol), (bromometil)ciclopropano (1.33 g, 9.83 mmol) y K_2CO_3 (2.26 g, 16.38 mmol) en **DMF** (10.0 mL, anhidra) se agitó a 20°C durante 12 horas. La solución se diluyó con

agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mLx1), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/1) para proporcionar 4-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído (1.3 g, rendimiento 87%).

Paso 2: Una solución de 4-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído (1.3 g, 7.4 mmol) en MeOH (30 mL) se enfrió a 0°C, posteriormente se añadió NaBH₄ (558 mg, 14.8 mmol) y la mixtura se agitó a 0°C durante 1h. La mixtura se extinguió con salmuera saturado (acuoso) (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 4-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanol (1.21 g, rendimiento 92%).

Paso 3. Una solución de 4-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanol (800 mg, 4.5 mmol) y Et₃N (907 mg, 9.0 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió a 0°C, posteriormente MsCl (617 mg, 5.4 mmol) se añadió por goteo. La solución se agitó a 0°C durante 30 min. La mixtura se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (50 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron a

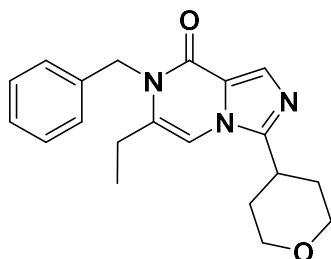
vacío para proporcionar metanosulfonato de 4-(ciclopropilmetoxi)-bencilo (760 mg, rendimiento 66%).

Paso 4: Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1.29 mmol), metanosulfonato de 4-(ciclopropilmetoxi)bencilo (429 mg, 1.68 mmol) y Cs_2CO_3 (841 mg, 2.58 mmol) en DMF (6.00 mL, anhidra) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (altura de la columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, gel de sílice de 100-200 mallas, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar 7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (360 mg, rendimiento 68%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.12 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 5H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.27 - 1.24 (m, 1H), 0.66 - 0.61 (m, 2H), 0.35 - 0.33 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2.238 min (método 3), m/z = 394.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 43:



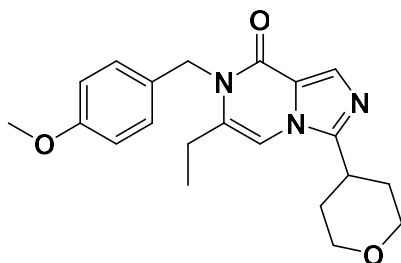
**7-bencil-6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo-
[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Una mixtura de 6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 404 μmol), bromometilbenceno (83 mg, 485.26 μmol) y Cs_2CO_3 (264 mg, 809 μmol) en DMF (3.0 mL) se agitó a 60°C durante 16 horas. La mixtura de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 7-bencil-6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (56.0 mg, rendimiento 41.0%).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.042$ min (método 3), $m/z = 338.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 44:

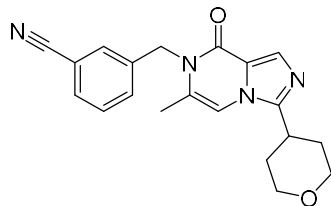


6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Una mixtura de 6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 404 μmol), 1-(bromometil)-4-metoxi-benceno (98 mg, 485 μmol) y Cs_2CO_3 (264 mg, 809 μmol) en DMF (5.0 mL) se agitó a 60°C durante 16 horas. La mixtura de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (65 mg, rendimiento 42.3%).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.12 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2.050 min (método 3), m/z = 368.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 45:

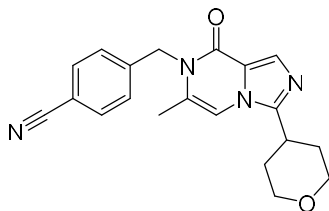
**3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo:**

Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428.69 μmol), 3-(bromometil)benzonitrilo (126 mg, 643.03 μmol) y Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μmol) en DMF (3 mL) (anhidra) se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para proporcionar 3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo (35 mg, rendimiento 23%).

^1H RMN (CDCl_3 varían 400): δ 7.95 (s, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 5H), 1.91 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 2.164 min (método 3), m/z = 349.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 46:



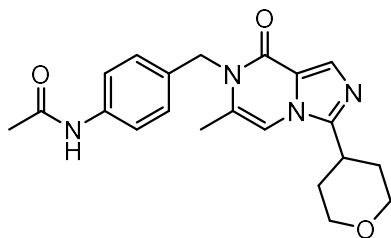
**4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo-
[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo:**

Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428.69 μmol), 4-(bromometil)benzonitrilo (126 mg, 643.04 μmol) y Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μmol) en DMF (3 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/5) para proporcionar 4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo (65 mg, rendimiento 43%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.14 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 5H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 2.160 min (método 3), m/z = 349.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 47:



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

Paso 1: Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 858 μmol), 1-(bromometil)-4-nitrobenceno (278 mg, 1.29 mmol) y Cs_2CO_3 (559 mg, 1.71 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/5) para proporcionar 6-metil-7-(4-nitrobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (270 mg, rendimiento 85%).

LC-MS: t_R = 0.612 min (método 2), m/z = 368.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 2: Una mixtura de 6-metil-7-(4-nitrobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 542.90 μmol), Fe (152 mg, 2.71 mmol), NH_4Cl (88 mg, 1.63 mmol) y MeOH (10 mL) en H_2O (10 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía

sobre gel de sílice (diclorometano / metanol=1/0, 15/1) para proporcionar 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (170 mg, rendimiento 93%).

5 LC-MS: t_R = 0.287 min (método 2), m/z = 338.9 [M + H]⁺.

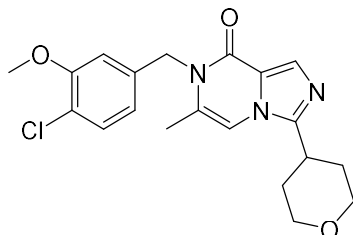
Paso 3: Una mixtura de 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (120 mg, 354.61 μ mol), acetato de acetilo (60 mg, 588.65 μ mol) y trietilamina (144 mg, 1.42 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 90°C durante 6 horas. La solución se extinguió con agua (2 mL) y agitó a 60°C durante 2 horas. Posteriormente, esta se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol=1/0, 15/1) para proporcionar N-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamida (120 mg, rendimiento 86.52%).

20 ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.13 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 8H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 1.593 min (método 3), m/z = 381.1 [M +

H]⁺.

Ejemplo 48:



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

A una suspensión de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μ mol) en DMF seca (2 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (279 mg, 858 μ mol) y 4-(bromometil)-1-cloro-2-metoxibenceno (151 mg, 643.04 μ mol). La mixtura se purgó con N₂ durante 2 min y se calentó a 60°C durante 16 horas. La mixtura se concentró. Se añadió DCM (30 mL) al residuo. Esta se filtró y la torta de filtrado se lavó con DCM (20 mL). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (10%~100% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo-[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (99.01 mg, rendimiento 60%).

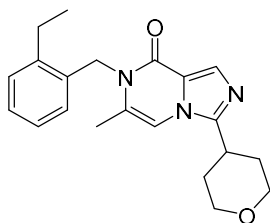
¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 3.86 (s,

3H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2.466 min (método 3), m/z = 388.1 [M + H]⁺.

5

Ejemplo 49:



10

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

15

Paso 1: Una solución de (2-etilfenil)metanol (500 mg, 3.67 mmol) y trietilamina (742 mg, 7.34 mmol) en DCM (5 mL) (anhidro) se añadió MsCl (1.0 g, 8.73 mmol) a 0°C y se agitó a 0°C durante 30 min. Posteriormente, esta se agitó a 20°C durante 1 hora. La mixtura se extinguió con agua (0.5 mL), y se diluyó con DCM (10 mL). La mixtura se añadió NaHCO₃ (acuoso) hasta alcanzar un pH=8. La capa orgánica se lavó con agua (3x5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar metanosulfonato de 2-etilbencilo (600 mg, bruto), que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

20

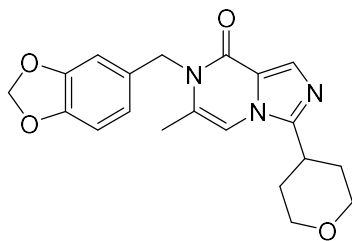
Paso 2: Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 643

μmol), metanosulfonato de 2-etilbencilo (276 mg) y Cs_2CO_3 (419 mg, 1.29 mmol) en DMF (5.00 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(2-etilbencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (90.00 mg, rendimiento 40%).

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 5H), 1.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.533$ min (método 3), $m/z = 352.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 50:



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

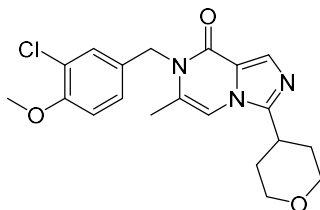
A una suspensión de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μmol) en DMF seca (2 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μmol) y 5-

(bromometil)benzo[d][1,3]dioxol (138 mg, 643 μ mol). La
 mixtura se purgó con N₂ durante 2 min y se calentó a 60°C
 durante 16 horas. La mixtura se concentró. Se añadió DCM
 (30 mL) al residuo. Esto se filtró y la torta de filtrado
 se lavó con DCM (20 mL). El filtrado se concentró y se
 purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice
 (10%~100% acetato de etilo en éter de petróleo) para
 proporcionar 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-3-
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-(7H)-ona
 (81.74 mg, rendimiento 52%).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 6.76 - 6.69
 (m, 4H), 5.95 - 5.93 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.14 - 4.11 (m,
 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.21 (s,
 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2.245 min (método 3), m/z = 368.2 [M +
 H]⁺.

Ejemplo 51:



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

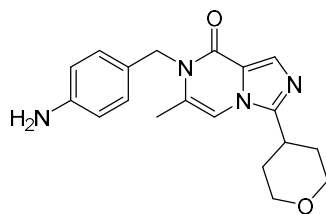
Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-
 il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 427 μ mol), 4-

(bromometil)-2-cloro-1-metoxibenceno (151 mg, 643.04 μmol) y Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μmol) en DMF (3 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar 7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (110 mg, rendimiento 65%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 5H), 1.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 2.414$ min (método 3), $m/z = 388.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 52:



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

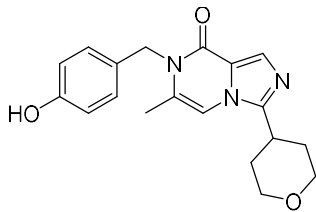
Una solución de N-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-

2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)-
acetamida (100 mg, 263 μ mol), NaOH (63 mg, 1.58 mmol) y
MeOH (1 mL) en H₂O (1 mL) se agitó a 90°C durante 12 horas.
La solución se añadió KHSO₄ (acuoso) hasta alcanzar un pH=7
y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC
preparativa (DCM: MeOH = 10:1) para proporcionar 7-(4-
aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, rendimiento 56%).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.04 (d, J =
8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12
(s, 2H), 4.13 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.67 (s a, 2H), 3.61 -
3.55 (m, 4H), 3.10 - 3.05 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 -
2.08 (m, 2H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 1.273 min (método 3), m/z = 339.1 [M +
H]⁺.

Ejemplo 53:



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

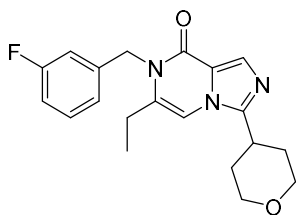
Una solución de 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona

(2.0 g, 5.66 mmol) en DCM (32 mL) se añadió BBr₃ (4.3 g, 16.98 mmol) a 0°C y agitó a 20°C durante 3 horas. La solución se extinguió con H₂O (5 mL) a 0°C. La mixtura se agitó a 0°C durante 1 hora y posteriormente se añadió NaHCO₃ (acuoso saturado) hasta alcanzar un pH=6. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM (20 mL) y MeOH (2 mL). Posteriormente, esta se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se añadió a KOH (60.00 mL, 2 M, acuoso) a 20°C y agitó a 50°C durante 1 hora. La solución se añadió KHSO₄ (acuoso saturado) hasta alcanzar un pH=6. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol=1/0, 15/1) para proporcionar 7-(4-hidroxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (460 mg, rendimiento 24%) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO Varian_H_400 MHz): δ 9.39 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.83 - 1.77 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 1.62 min (método 8), m/z = 340.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 54:



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

Paso 1: Una mixtura de 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (1.6 g, 13 mmol), 1-bromobutan-2-ona (2.0 g, 13 mmol) y K_2CO_3 (3.5 g, 25 mmol) en acetona (20 mL) se agitó a 40°C durante 12 horas. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar 1-(2-oxobutil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (750 mg, rendimiento 30%).

Paso 2: Una mixtura de 1-(2-oxobutil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (700 mg, 3.59 mmol), NBS (831 mg, 4.67 mmol), y AIBN (118 mg, 718.00 μ mol) en $CHCl_3$ (20 mL) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/2) para proporcionar 2-bromo-1-(2-oxobutil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (650 mg, rendimiento 66%).

LC-MS: t_R = 0.585 min (método 2), m/z = 274.7 $[M + H]^+$

Paso 3: Una mixtura de 2-bromo-1-(2-oxobutil)-1H-

imidazol-5-carboxilato de metilo (650 mg, 2.36 mmol) y NH_4OAc (727.64 mg, 9.44 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 90°C durante 3 días. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/1) para proporcionar 3-bromo-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500.00 mg, rendimiento 88%).

LC-MS: $t_R = 0.542$ min (método 2), $m/z = 241.8$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

Paso 4: Una mixtura de 3-bromo-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 2.07 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (522 mg, 2.48 mmol), K_2CO_3 (572 mg, 4.14 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (303 mg, 414 μmol) y H_2O (5 mL) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 100°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol=1/0, 15/1) para proporcionar 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, rendimiento 78.78%).

LC-MS: $t_R = 0.430$ min (método 2), $m/z = 245.8$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

Paso 5: Una mixtura de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1.63 mmol) y Pd/C (seco, 10% Pd, 20 mg) en THF (15 mL) se agitó a 15°C durante 4 horas bajo H_2 [15 psi (103.4 kPa)]. La mixtura se

filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar 6-etil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, rendimiento 74%).

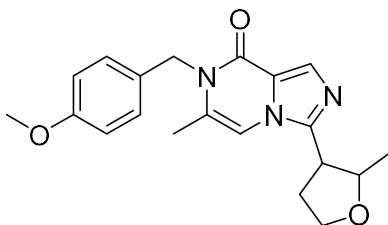
LC-MS: t_R = 1.324 min (método 9), m/z = 248.0 [M + H]⁺.

Paso 6: Una mixtura de 6-etil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1.21 mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (297 mg, 1.57 mmol) y K₂CO₃ (334 mg, 2.42 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3/1, 0/1) para proporcionar 6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, rendimiento 34%).

¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.94 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 1.91 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 2.475 min (método 3), m/z = 356.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 55:



7-(4-Metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)-imidazo[1.5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómeros 1, 2, 3 y 4:

Paso 1: A una solución enfriada (0°C) de ácido 2-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico (110 mg, 845 µmol) en DCM seco (2 mL) se añadió dicloruro de oxalilo (107 mg, 845 µmol) gota a gota. Se añadió luego una gota de DMF y la mixtura se agitó a 26°C durante 1 hora. La solución de cloruro de 2-metiltetrahidrofuran-3-carbonilo (126 mg) en DCM (2 mL) se utilizó directamente para el paso siguiente.

Paso 2: A una solución enfriada (0°C) de cloruro de 2-metiltetrahidrofuran-3-carbonilo (160 mg, 844 µmol, HCl) en DCM seco (5 mL) se añadieron trietilamina (256 mg, 2.53 mmol) y (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (125 mg, 843.70 µmol) en DCM (2 mL) gota a gota. La mixtura se agitó a 26°C durante 1 hora. La LCMS demostró que la reacción se había completado. Se añadió agua (5 mL) a la mixtura. La mixtura se extrajo con DCM (30 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto

bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (10 ~ 50% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metil-tetrahidrofuran-3-carboxamida (100 mg, rendimiento 45%) como un aceite amarillo claro.

Paso 3: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (150 mg, 565 μmol) en dioxano seco (5 mL) se añadió POCl_3 (173 mg, 1.13 mmol). La mixtura se calentó a 80°C durante 2 horas. La mixtura se enfrió a 26°C y la solución parda de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1.5-a]pirazina (140 mg) en dioxano (5 mL) se utilizó directamente para el paso siguiente.

Paso 4: A una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (140 mg, 566 μmol) en dioxano (5 mL) se añadió HCl 2N (2 M, 2 mL). La mixtura se calentó a 80°C durante 1 hora. La mixtura se enfrió a 25°C, se ajustó a pH = 7 con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM (20 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (131 mg).

Paso 5: A una solución de 6-metil-3-(2-metiltetra-
hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (131 mg,
562 μmol) en DMF (5 mL) se añadieron 1-(bromometil)-4-
metoxibenceno (169 mg, 842 μmol) y Cs_2CO_3 (366 mg, 1.12
5 mmol). La mixtura se calentó a 60°C durante 16 horas. La
mixtura se concentró y se añadió agua (10 mL). La mixtura
se extrajo con DCM (30 mLx2). La capa orgánica combinada se
lavó con H_2O (30 mLx2), salmuera (30 mL), se secó sobre
 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por
10 cromatografía flash sobre gel de sílice (10% ~ 100% acetato
de etilo en éter de petróleo) para dar 7-(4-metoxibencil)-
6-metil-3-(2-metiltetra-hidrofuran-3-il)imidazo[1,5-
a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, rendimiento 45%).

Se purificó 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metil-
15 tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100
mg, 283 μmol) por SFC.

Estereoisómero 1: (9.44 mg, rendimiento 9%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.16
20 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (d, J= 6.0 Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.074$ min (método 13), $m/z = 354.1$ [M + H]⁺. SFC: $t_R = 5.177$ min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20} -26.00$ (c = 0.10, DCM).

Estereoisómero 2: (7.3 mg, rendimiento 7%).

5 ^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (d, J= 6.0 Hz, 3H).

10 LC-MS: $t_R = 2.072$ min (método 13), $m/z = 354.1$ [M + H]⁺. SFC: $t_R = 5.458$ min, ee% = 99.7%. $[\alpha]_D^{20} +24.00$ (c = 0.10, DCM).

Estereoisómero 3: (39.7 mg, rendimiento 40%).

15 ^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.87 (d, J= 4.4 Hz, 3H).

20 LC-MS: $t_R = 1.983$ min (método 13), $m/z = 354.1$ [M + H]⁺. SFC: $t_R = 5.932$ min, ee% = 98.8%. $[\alpha]_D^{20} +48$ (c = 0.10, DCM).

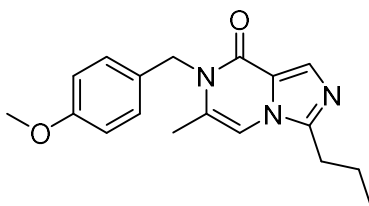
Estereoisómero 4: (26.4 mg, rendimiento 26%).

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.22-

5.09 (m, 2H), 4.32-4.26 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1.983$ min (método 13), $m/z = 354.1$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 6.570$ min, ee% = 99.6%. $[\alpha]_D^{20} -64.00$ (c = 0.10, DCM).

Ejemplo 56:



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

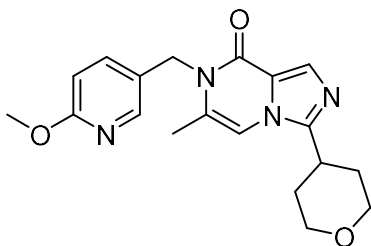
A una solución de 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 1.44 mmol, 1 eq) en THF (10 mL) se añadió $Ni(dppp)Cl_2$ (327.83 mg, 604.80 μ mol, 0.42 eq) a 0°C durante 10 min, y luego a -78°C durante 10 min. Se añadió bromuro de propilmagnesio (1 M, 3 mL, 2.1 eq) gota a gota a 0°C. La mixtura resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La reacción se extinguió por medio de solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL). El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente: 0 ~ 50, EtOAc en PE con 1% de trietilamina) para dar 220 mg de producto bruto. El producto bruto se

purificó por TLC preparativa (PE: EtOAc = 1:1 con 1% de trietilamina). El residuo se lavó con hexano (3 mL) y se filtró, y la torta de filtración se secó a vacío para dar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (82 mg, rendimiento 18%).

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8, 2H), 6.85 (d, J = 8.8, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.2, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2, 3H).

LC-MS: *t_R* = 1.927 min (método 13), *m/z* = 312.1 [M + H]⁺.

Ejemplo 57



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

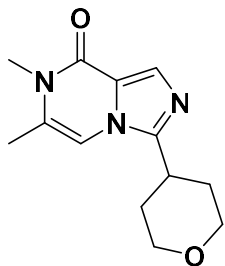
Se añadieron a un vial 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0.86 mmol), 5-(clorometil)-2-metoxipiridina (162 mg, 1.03 mmol), carbonato de cesio (559 mg, 1.72 mmol) y yoduro de sodio (154 mg, 1.03 mmol) en DMF (9.44 g, 10 mL, 129 mmol). La reacción se agitó durante una noche a 70°C. Se añadió

acetato de etilo a la reacción, y se filtró y concentró la misma. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener 7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-(7H)-ona (127 mg, 0.358 mmol) con rendimiento 42%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (td, $J = 11.7, 2.2$ Hz, 2H), 3.07 (tt, $J = 11.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.12 (dtd, $J = 13.7, 11.6, 4.3$ Hz, 2H), 1.87 (ddd, $J = 13.5, 4.2, 2.1$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 0.38$ min (método 6), $m/z = 355.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 58:



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

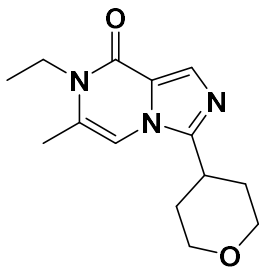
A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428.69 μmol , 1 eq) en DMSO (2 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (139.68 mg, 428.69

μmol , 1 eq) y yoduro de metilo (121.70 mg, 858 μmol , 53.38 μL , 2 eq). La mixtura se agitó a 50°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo). Se obtuvo 6,7-dimetil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-
 a]pirazin-8(7H)-ona (73 mg, rendimiento 68%, pureza 98%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.13 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.88 (d, J = 14.0 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 1.300 min (método 13), m/z = 248.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 59:



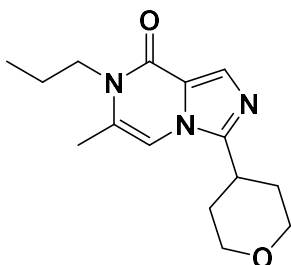
7-Etil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μmol , 1 eq) en DMF anhidra (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (119 mg, 858 μmol , 2 eq) y yodoetano (134 mg, 858 μmol , 69 μL , 2 eq). La
5 mixtura se agitó a 50°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (40 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a
10 presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo 7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, rendimiento 34%, pureza 96%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.85 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.12 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.58 (t, J =
15 10.8 Hz, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.87 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 1.490 min (método 11), m/z = 262.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 60:



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

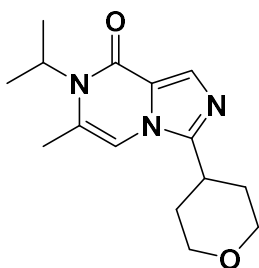
A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μmol , 1 eq) en DMF anhidra (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (119 mg, 858 μmol , 2 eq) y 1-bromopropano (105 mg, 858 μmol , 78.11 μL , 2 eq). La mixtura se agitó a 50°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DMF. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (40 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo). Se obtuvo 6-metil-7-propil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 mg, rendimiento 37%, pureza 98%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.12 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14-2.09

(m, 2H), 1.87 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1.666$ min (método 11), $m/z = 276.1$ [M + H]⁺.

Ejemplo 61:



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

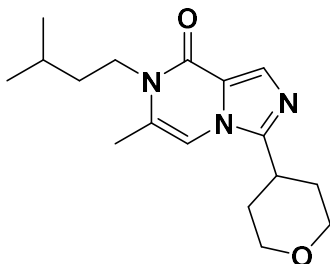
A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (350 mg, 1.50 mmol, 1 eq) en DMF anhidra (4 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (978 mg, 3 mmol, 2 eq) y 2-yodopropano (510 mg, 3 mmol, 300 μ L, 2 eq). La mixtura se agitó a 50°C durante 12 horas, la mixtura de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DMF. El residuo se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo). Se obtuvo 7-isopropil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-

8(7H)-ona (68 mg, rendimiento 16%, pureza 96%) como un sólido blanco.

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.81 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.86 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.62-1.61 (m, 6H).

LC-MS: t_R = 1.576 min (método 13), m/z = 276.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 62:



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

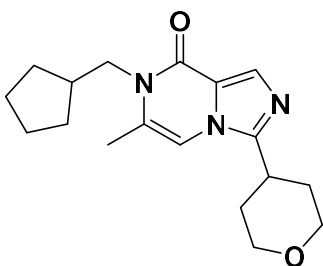
A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428.69 μmol , 1 eq) en DMF anhidra (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (118.50 mg, 858 μmol , 2 eq) y 1-bromo-3-metilbutano (129.50 mg, 858 μmol , 108 μL , 2 eq). La mixtura se agitó a 50°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DMF. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mLx2). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo). Se obtuvo 7-isopentil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-(7H)-ona (65 mg, rendimiento 50%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.84 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.87 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.00-0.98 (m, 6H).

LC-MS: *t_R* = 1.968 min (método 13), *m/z* = 304.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 63:



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

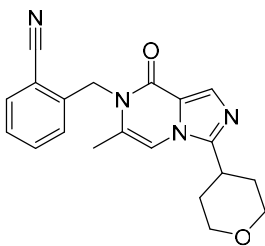
A una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 0.64 mmol) y (bromometil)ciclopentano (157 mg, 0.96 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (419 mg, 1.29 mmol). La mixtura se agitó a

60°C durante 12 horas. Se diluyó la mixtura con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (5 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mLx2) y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se evaporó a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para dar 7-(ciclopentilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (95 mg, rendimiento 46%).

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.34-1.32 (m, 2H).

LC-MS: *t_R* = 1.98 min (método 13), *m/z* = 316.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 64:



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

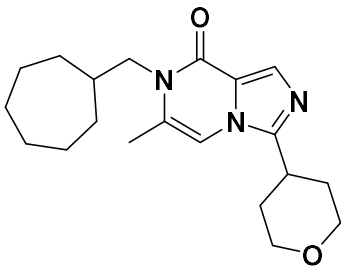
Una mixtura de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μmol), 2-(bromometil)benzonitrilo (126 mg, 643 μmol) y Cs₂CO₃ (279

mg, 857 μ mol) en DMF (3.0 mL) se agitó a 70°C durante 6 horas. La mixtura se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 0/1) para proporcionar 2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo (92 mg, rendimiento 59%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.14 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 5H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 2.202 min (método 3), m/z = 349.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 65:



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

Paso 1: A una solución de ácido cicloheptanocarboxílico (500 mg, 3.52 mmol) en THF (40 mL)

se añadió LiAlH_4 (401 mg, 10.6 mmol) en porciones a 0°C . La
mixtura se agitó a 65°C durante 3 horas. La reacción se
extinguió con H_2O (0.4 mL) y NaOH al 10% (0.4 mL, acuosa).
Se añadió a la mixtura Na_2SO_4 . La mixtura se filtró. El
5 filtrado se concentró. El residuo se purificó con
cromatografía flash en gel de sílice para dar
cicloheptilmetanol (383 mg, rendimiento 85%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 3.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H),
1.80 - 1.62 (m, 5H), 1.56 - 1.40 (m, 4H), 1.31 (br, s, 1H),
10 1.84 (s, 3H), 1.10 - 1.22 (m, 2H).

Paso 2: A una solución de cicloheptilmetanol (313 mg,
2.44 mmol) y trietilamina (494 mg, 4.88 mmol) en DCM (5 mL)
se añadió MsCl (490 mg, 4.28 mmol) a 0°C y se agitó a 20°C
durante 40 min. La solución se lavó con NaHCO_3 (acuoso
15 saturado, 5 mLx4), agua (5 mLx2), salmuera (3 mL) y se secó
luego sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar
metanosulfonato de cicloheptilmetilo (381 mg) que se
utilizó en el paso siguiente directamente sin purificación
ulterior.

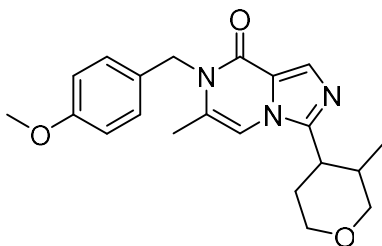
20 Paso 3: A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-
piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 643
 μmol) y metanosulfonato de cicloheptilmetilo (159 mg, 772
 μmol) en DMF (3 mL) se añadió Cs_2CO_3 (419 mg, 1.29 mmol). La
mixtura se agitó a 60°C durante 6 horas. La mixtura se

diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (5 mLx2), salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice y se purificó luego por LC-MS preparativa (condición básica) para dar 7-(cicloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25.15 mg, rendimiento 11%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.84 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 2.98 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.63 - 1.75 (m, 4H), 1.55 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H).

LC-MS: *t_R* = 2.227 min (método 13), *m/z* = 344.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 69:



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

Paso 1: A una solución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 0.79 mmol, 1 eq) y

ácido 3-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (125 mg, 870 μ mol, 1.1 eq) en DCM (5 mL) se añadieron HATU (451 mg, 1.19 mmol, 1.5 eq) y DIPEA (204 mg, 1.58 mmol, 276 μ L, 2 eq). La mixtura se agitó a 25°C durante 18 horas. La mixtura se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash con éter de petróleo:acetato de etilo= 3:1 ~ 2:1. Se obtuvo N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (220 mg, 780 μ mol, rendimiento 99%).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (220 mg, 788 μ mol, 1 eq) en dioxano (8 mL) se añadió POCl₃ (242 mg, 1.58 mmol, 146 μ L, 2 eq). La mixtura se agitó a 80°C durante 2 horas. La mixtura se concentró. 6-metil-3-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (223 mg, sal de hidrocloreto) se utilizó en el paso siguiente sin purificación ulterior.

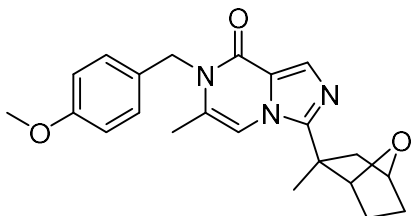
Paso 3: A una solución de 6-metil-3-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (170 mg, 0.6 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (586 mg, 1.80 mmol, 3 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (113 mg, 719 μ mol, 98 μ L, 1.20 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 18 horas. La mixtura de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. La mixtura bruta se purificó por LC-

MS preparativa, y luego por TLC preparativa con acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (76 mg, 207 μ mol, rendimiento 35%).

^1H NMR, una mixtura de diastereoisómeros (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 0.73H), 6.71 (s, 0.28H), 5.22 - 5.12 (m, 2H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.66 - 2.64 (m, 1H), 2.36 - 2.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 1H), 0.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 2.370 min (método 11), m/z = 368.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 70:



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

Paso 1: A una solución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μ mol, 1 eq) en

DCM seca (5 mL) se añadieron trietilamina (240.12 mg, 2.37 mmol, 329 μ L, 3 eq), ácido (1R,2S,4S)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptano-2-carboxílico racémico (124 mg, 791 μ mol, 1 eq) y HATU (361 mg, 949 μ mol, 1.20 eq). La
5 mixtura se agitó a 15°C durante 16 horas. Se añadió H₂O (5 mL) y la mixtura se extrajo con DCM (20 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de
10 sílice (0% ~ 50% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar (1R,2S,4S)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-metil)-2-metil-7-oxabicyclo-[2.2.1]heptano-2-carboxamida racémica (200 mg, rendimiento 87%).

Paso 2: A una solución de (1R,2S,4S)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]-
15 heptano-2-carboxamida racémica (150 mg, 515 μ mol, 1 eq) en dioxano seco (5 mL) se añadió POCl₃ (158 mg, 1.03 mmol, 96 μ L, 2 eq). La mixtura se calentó a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mixtura a 15°C y se vertió en agua (5 mL). La
20 mixtura se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (20 mLx2). Las materias orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para

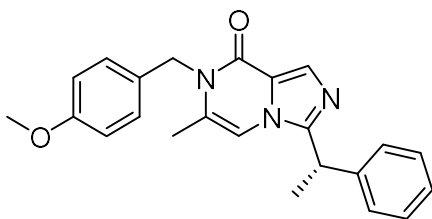
dar 6-metil-3-((1R,2R,4S)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptan-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol racémico (120 mg).

Paso 3: A una solución de 6-metil-3-((1R,2R,4S)-2-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol racémico (100 mg, 386 μmol , 1 eq) en DMF seca (5 mL) se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (72 mg, 463 μmol , 63 μL , 1.20 eq) y Cs_2CO_3 (251 mg, 771 μmol , 2 eq). La mixtura se calentó a 60°C durante 2 horas. La mixtura se concentró. Se añadieron DCM (20 mL) y H_2O (10 mL). La mixtura se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H_2O (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para dar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((1R,2R,4S)-2-metil-7-oxabicyclo-[2.2.1]heptan-2-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, rendimiento 27%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.23-5.07 (m, 2H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.39-1.37 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2.228 min (método 13), m/z = 380.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 71:



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

Paso 1: A una solución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (300 mg, 1.58 mmol) y ácido (S)-2-fenilpropanoico (261 mg, 1.74 mmol, 237 μ L, 1.10 eq) en DCM (10 mL) se añadieron trietilamina (400 mg, 3.95 mmol, 548 μ L, 2.50 eq) y HATU (901 mg, 2.37 mmol, 1.50 eq). La mixtura se agitó a 15°C durante 12 horas. Se añadió agua a la solución (50 mL). La mixtura se extrajo con DCM (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente de 0 ~ 20% acetato de etilo/éter de petróleo). Se obtuvo (S)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida (450 mg, 1.56 mmol, rendimiento 99%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.81 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 4.37-4.52 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Paso 2: A una solución de (S)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida (450 mg, 1.58 mmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) se añadió POCl₃ (485 mg, 3.16 mmol, 294 µL, 2 eq). La mixtura se agitó a 90°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se extinguió por adición de H₂O (50 mL) a 0°C, se basificó por adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo luego con EtOAc (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente de 0 ~ 100% acetato de etilo/éter de petróleo). (S)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (128 mg, 505 µmol, rendimiento 32%).

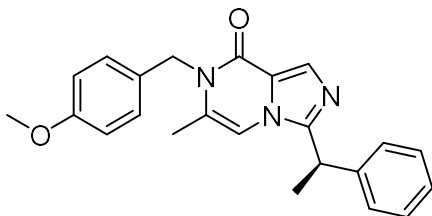
Paso 3: A una solución de (S)-6-metil-3-(1-feniletil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (128 mg, 505 µmol, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (95 mg, 0.61 mmol, 83 µL, 1.20 eq) en DMF (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (329.29 mg, 1.01 mmol, 2 eq). La mixtura se secó a 60°C durante 3 horas. La mixtura de reacción se concentró a presión reducida. El residuo que se purificó por LC-MS preparativa se purificó ulteriormente por SFC. Se obtuvo (S)-7-(4-

metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (76.40 mg, 203 μ mol, rendimiento 40%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.17-7.31 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
 5 6.46 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 15.6 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2.218 min (método 17), m/z = 374.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 1.641 min, ee% >99%, $[\alpha]_D^{20}$ = -51.4 ($c=0.11$, MeOH).

Ejemplo 72:



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

Paso 1: A una solución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1.05 mmol, 1 eq) y ácido (R)-2-fenilpropanoico (190 mg, 1.27 mmol, 173 μ L, 1.20 eq) en DCM (10 mL) se añadieron trietilamina (267 mg, 2.64 mmol, 365 μ L, 2.50 eq) y HATU (602 mg, 1.58 mmol, 1.50 eq). La mixtura se agitó a 15°C durante 12 horas. Se añadió agua (50 mL) a la solución. La mixtura se extrajo con DCM

(50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente de 0 ~ 20% acetato de etilo/éter de petróleo). Se obtuvo (R)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropan-amida (300 mg, 1.02 mmol, rendimiento 97%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.81 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 4.37-4.52 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Paso 2: A una solución de (R)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida (450 mg, 1.58 mmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) se añadió POCl₃ (727 mg, 4.74 mmol, 440 µL, 3 eq). La mixtura se agitó a 90°C durante 12 horas. La mixtura de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se extinguió por adición de H₂O (50 mL) a 0°C, se basificó por adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL de solución salina acuosa) y se extrajo luego con EtOAc (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente de 0 ~ 100% acetato de

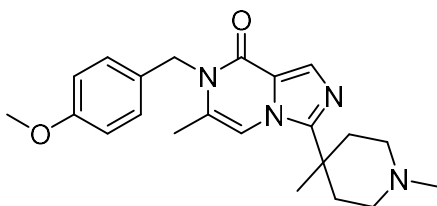
etilo/éter de petróleo). Se obtuvo (R)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (150 mg, 592 μ mol, rendimiento 37%).

Paso 3: A una solución de (R)-6-metil-3-(1-feniletil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (100 mg, 395 μ mol, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (74 mg, 474 μ mol, 65 μ L, 1.20 eq) en DMF (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (257 mg, 790 μ mol, 2 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 3 horas. La mixtura de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por LC-MS preparativa. Se obtuvo (R)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (140 mg, rendimiento 95%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.17-7.32 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 16.0 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2.184 min (método 18), m/z = 374.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 1.324 min, ee% = 97.8%, $[\alpha]_D^{20}$ = +50.7 (c=0.11, MeOH).

Ejemplo 73:



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

Paso 1: A una solución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μmol) en DCM (5 mL) se añadieron hidrocloreuro de ácido 1,4-dimetilpiperidina-4-carboxílico (169 mg, 870 μmol , 1.10 eq, HCl), trietilamina (240 mg, 2.37 mmol, 329 μL , 3 eq) y HATU (361 mg, 949 μmol , 1.20 eq). La mixtura se agitó a 15°C durante 16 horas. La mixtura se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para dar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)methyl)-1,4-dimetilpiperidina-4-carboxamida (150 mg, rendimiento 65%).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)methyl)-1,4-dimetilpiperidina-4-carboxamida (100 mg, 342 μmol , 1 eq) en dioxano seco (5 mL) se añadió POCl_3 (105 mg, 684 μmol , 64 μL , 2 eq). La mixtura se calentó a 80°C durante 4 horas. La mixtura se enfrió a 15°C y se vertió en agua (5 mL). La mixtura se ajustó a pH 8 por medio de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se concentró. Se añadió MeOH al 10% en DCM (20 mL) al residuo

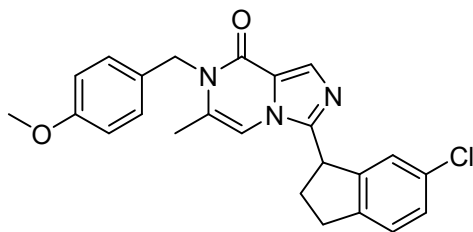
y se filtró, y el filtrado se concentró para dar 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (90 mg).

Paso 3: A una solución de 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (60 mg, 230 μ mol, 1 eq) en DMF (2 mL) se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (54 mg, 346 μ mol, 47 μ L, 1.50 eq) y Cs_2CO_3 (150 mg, 461 μ mol, 2 eq). La mixtura se calentó a 60°C durante 2 horas. La mixtura se concentró. Se añadieron DCM (20 mL) y H_2O (10 mL). La mixtura se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H_2O (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para dar 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (20 mg, rendimiento 23%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 1.747 min (método 13), m/z = 381.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 74:



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

Paso 1: A una solución de hidrocloruro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1.05 mmol) y ácido 6-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxílico (206 mg, 1.05 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se añadieron HATU (479 mg, 1.26 mmol, 1.20 eq) y DIPEA (407 mg, 3.15 mmol, 550.14 μ L, 3 eq). La mixtura se agitó a 18°C durante 16 horas. La mixtura se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. Se obtuvo 6-cloro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxamida (312 mg, 864 μ mol, rendimiento 82%).

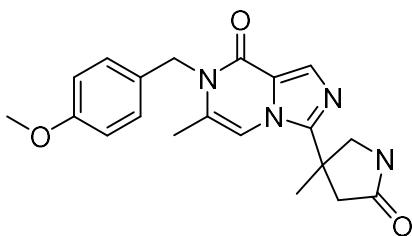
Paso 2: a una solución de 6-cloro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxamida (0.262 g, 1 eq) en dioxano (10 mL) se añadió POCl₃ (363 mg, 2.37 mmol, 220 μ L, 3 eq). La mixtura se agitó a 80°C durante 3 horas. La mixtura se extinguió por H₂O (20 mL) y se ajustó el pH > 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. La mixtura se extrajo con DCM (25 mLx3). La capa

orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se obtuvo 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (236 mg) y se utilizó directamente en el paso siguiente.

5 Paso 3: A una solución de 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (236 mg, 787 μmol , 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (148 mg, 945 μmol , 1.20 eq) en DMF (12 mL) se añadió Cs_2CO_3 (513 mg, 1.57 mmol, 2 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 2.5
10 horas. La mixtura se concentró a vacío. El residuo se extinguió con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvo 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-
15 ona (99 mg, 237 μmol , rendimiento 30%).

1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.30-7.18 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.71 (t, $J = 8.4$ Hz 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16-
20 3.13 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.17 (s, 3H). LC-MS: $t_R = 2.358$ min (método 17), $m/z = 420.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 75:



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

Paso 1: A una solución de 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 1.17 mmol, 1 eq) en THF (4 mL) y H₂O (2 mL) se añadió LiOH.H₂O (147.06 mg, 3.50 mmol, 3 eq). La mixtura se agitó a 20°C durante 16 horas. La mixtura se acidificó a pH = 2 por HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar ácido 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (100 mg, rendimiento 60%) como un aceite incoloro.

Paso 2: A una solución enfriada (0°C) de ácido 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (100 mg, 0.7 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) se añadió dicloruro de oxalilo (98 mg, 768 µmol, 67 µL, 1.10 eq) y se añadió una gota de DMF seca. La mixtura se agitó a 20°C durante 1 hora. La solución incolora de cloruro de 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carbonilo (112.89 mg) en DCM (2 mL) se utilizó directamente para el paso siguiente.

Paso 3: A una solución enfriada (0°C) de 3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (120 mg, 633 µmol, 1 eq. HCl) en DCM seca (3 mL) se añadieron trietilamina (192 mg, 1.90 mmol, 263 µL, 3 eq) y una solución de cloruro de 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carbonilo (112.48 mg, 696 µmol, 1.10 eq) en DCM seca (2 mL) gota a gota. La mixtura se agitó a 20°C durante 1 hora. Se añadió H₂O (5 mL) y la mixtura se extrajo con DCM (20 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para dar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (75 mg, rendimiento 42%).

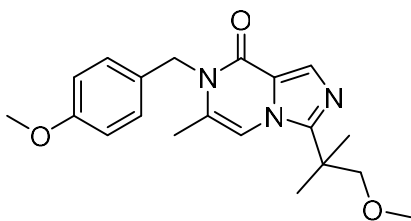
Paso 4: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (100 mg, 359 µmol, 1 eq) en reactivo de Eaton (7.7% en peso de solución de pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico) (2 mL) se calentó a 60°C durante 16 horas. La mixtura se enfrió a 15°C y se vertió en hielo (5 g). La mixtura se ajustó a pH = 8 por NH₃/MeOH 7 M y se concentró. Se añadió MeOH al 10% en DCM (20 mL) al residuo y se filtró, se concentró el filtrado para dar 4-(8-hidroxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-4-metilpirrolidin-2-ona (100 mg).

Paso 5: A una solución de 4-(8-hidroxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-4-metilpirrolidin-2-ona (100 mg, 406 μmol , 1 eq) en DMF (5 mL) se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (76.31 mg, 487 μmol , 66 μL , 1.20 eq) y Cs_2CO_3 (265 mg, 812 μmol , 2 eq). La mixtura se calentó a 60°C durante 2 h. La mixtura se concentró. Se añadieron DCM (20 mL) y H_2O (10 mL). La mixtura se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La mixtura se purificó por HPLC preparativa para dar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, rendimiento 27%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.93 (s ancho, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 1.764 min (método 11), m/z = 367.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 76:



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

Paso 1: A una solución de ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico (115 mg, 870 μmol , 1 eq) en DCM (5 mL) se añadió dicloruro de oxalilo (121 mg, 957 μmol , 84 μL , 1.10 eq) a 0°C, seguido por una gota de DMF. La mixtura se agitó a 20°C durante 1 hora. La mixtura se utilizó directamente para el paso siguiente.

Paso 2: A una solución de cloruro de 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoílo (150 mg, 791 μmol , 1 eq, HCl) y trietilamina (120 mg, 1.19 mmol, 164 μL , 1.50 eq) en DCM (10 mL) se añadió (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (131 mg, 870 μmol , 1.10 eq) en DCM (5 mL). La mixtura se agitó a 20°C durante 1 hora. La mixtura se extinguió con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se obtuvo 3-metoxi-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,2-dimetilpropan-amida (142 mg, 522 μmol , rendimiento 66%).

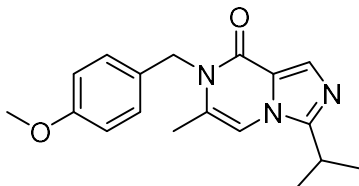
Paso 3: A una solución de 3-metoxi-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,2-dimetilpropanamida (102 mg, 382 μmol , 1 eq) en dioxano (5 mL) se añadió POCl_3 (117 mg, 763 μmol , 71 μL , 2 eq). La mixtura se agitó a 80°C durante 2 horas. La mixtura se extinguió con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se obtuvo 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 mg, 191 μmol , rendimiento 50%).

Paso 4: A una solución de 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (62 mg, 264 μmol , 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (49.52 mg, 316 μmol , 43.06 μL , 1.20 eq) en DMF (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (171.72 mg, 527 μmol , 2 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 3 horas. La mixtura se lavó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvo 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8-(7H)-ona (25.15 mg, 71 μmol , rendimiento 27%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

LC-MS: $t_R = 2.050$ min (método 13), $m/z = 356.1$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 77:



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

Paso 1: A una solución fría (0°C) de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μmol), Et_3N (176 mg, 1.74 mmol, 241 μL , 2.20 eq) en DCM anhidro (5 mL) se añadió cloruro de isobutirilo (93 mg, 870 μmol , 91 μL , 1.10 eq). La solución se agitó a 0°C durante 0.5 h. La mixtura se diluyó con agua (20 mL), y se extrajo con DCM (20 mLx2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se obtuvo N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)isobutiramida (160 mg, 717 μmol , rendimiento 91%).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)isobutiramida (160 mg, 717 μmol , 1 eq) en dioxano (5 mL) se añadió POCl_3 (220 mg, 1.43 mmol, 133 μL , 2 eq). La mixtura se agitó a 90°C durante 2 horas. La mixtura se concentró a vacío. Se obtuvo 3-isopropil-8-

metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (130 mg, 633 μ mol, rendimiento 88%).

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

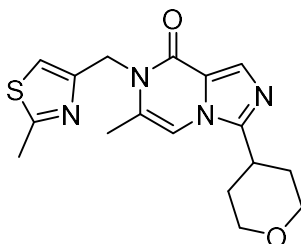
Paso 4: A una solución de 3-isopropil-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (120 mg, 628 μ mol, 1 eq) en DMF (8 mL) se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno ((118 mg, 753 μ mol, 103 μ L, 1.20 eq) y Cs₂CO₃ (307 mg, 941 μ mol, 1.50 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 16 horas. La mixtura se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (base). Se obtuvo 3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 287 μ mol, rendimiento 46%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.16 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.41-1.79 (d, J =7.2 Hz, 6H).

LC-MS: t_R = 1.92 min (método 13), m/z = 312.1 [M +

H]⁺.

Ejemplo 78:



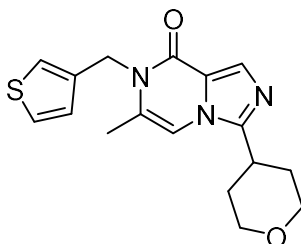
6-Metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Se pusieron en un vial 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30 mg, 0.13 mmol), carbonato de cesio (84 mg, 0.26 mmol), 4-(clorometil)-2-metiltiazol (23 mg, 0.15 mmol) y yoduro de sodio (23 mg, 0.15 mmol) en DMF (2 mL). La reacción se calentó a 70°C, y se agitó durante una noche. La mixtura se filtró y se evaporó y se cromatografió subsiguientemente sobre gel de sílice para obtener el producto bruto. La purificación final por LC-MS preparativa proporcionó 6-metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (3.9 mg, 0.013 mmol) con rendimiento 10%.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.99 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 3.49 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.36 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.83 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0.39$ min (método 5), $m/z = 344.9$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 79:



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

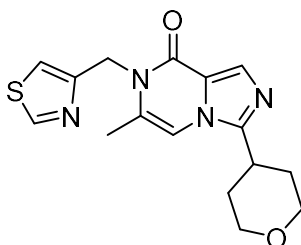
Se pusieron en un vial 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30 mg, 0.129 mmol), carbonato de cesio (84 mg, 0.26 mmol), 3-(clorometil)-tiofeno (20 mg, 0.15 mmol) y yoduro de sodio (23 mg, 0.15 mmol) en DMF (2 mL). La reacción se calentó a 70°C, y se agitó durante una noche. La mixtura se filtró y se evaporó, y subsiguientemente se cromatografió en gel de sílice para obtener el producto bruto. La purificación final por LC-MS preparativa proporcionó 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (10 mg, 0.0324 mmol) con rendimiento 25%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.35 (dq, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.98

(dt, $J = 11.4, 3.4$ Hz, 2H), 3.49 (m, 3H), 2.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.84 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0.45$ min (método 5), $m/z = 329.9$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 80:



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

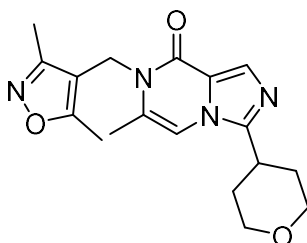
Se introdujeron en un vial 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30 mg, 0.129 mmol), carbonato de cesio (147 mg, 0.450 mmol), hidrocloreuro de 4-(clorometil)tiazol, (26 mg, 0.15 mmol) y yoduro de sodio (23 mg, 0.15 mmol) en DMF (2 mL). La reacción se calentó a 70°C, y se agitó durante una noche. La mixtura se filtró y se evaporó, cromatografiándose subsiguientemente en gel de sílice para obtener el producto bruto. La purificación final por LC-MS preparativa proporcionó 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (7 mg, 0.0153 mmol) con rendimiento 12%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H),

5.27 (s, 2H), 3.97 (dt, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 2H), 3.48 (m, 3H), 2.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.84 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0.34$ min (método 5), $m/z = 331.0$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 81:



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

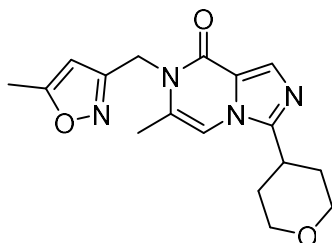
Se introdujeron en un vial 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25 mg, 0.107 mmol), carbonato de cesio (70 mg, 0.21 mmol), 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol (19 mg, 0.129 mmol) y yoduro de sodio (19 mg, 0.129 mmol) en DMF (1.6 mL). La reacción se calentó a 70°C, y se agitó durante una noche. La mixtura se filtró y se evaporó, y se cromatografió subsiguientemente en gel de sílice para obtener el producto bruto. La purificación final por LC-MS preparativa proporcionó 7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)-metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]-pirazin-8(7H)-ona (11 mg, 0.024 mmol) con rendimiento 23%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.97 (dt, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 2H), 3.46

(m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.82 (dd, $J = 7.8, 3.5$ Hz, 4H).

LC-MS: $t_R = 0.38$ min (método 5), $m/z = 343.0$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 82:



6-Metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-

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

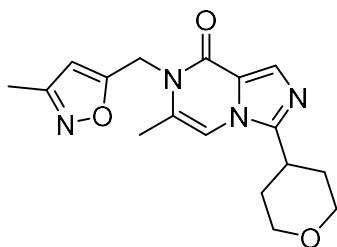
Se introdujeron en un vial 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25 mg, 0.107 mmol), carbonato de cesio (70 mg, 0.21 mmol), 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (34 mg, 0.13 mmol, 50%) y yoduro de sodio (19 mg, 0.13 mmol) en DMF (1.6 mL). La reacción se calentó a 70°C, y se agitó durante una noche. La mixtura se filtró y se evaporó, cromatografiándose subsiguientemente en gel de sílice para obtener el producto bruto. La purificación final por LC-MS preparativa proporcionó 6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (9 mg, 0.0194 mmol) con rendimiento 18%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.19 (q, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (dt, $J =$

11.3, 3.4 Hz, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.37 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.86 – 1.79 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0.38$ min (método 5), $m/z = 328.9$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 83:



6-Metil-7-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3-

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

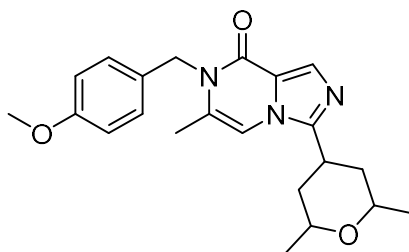
Se introdujeron en un vial 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25 mg, 0.107 mmol), carbonato de cesio (70 mg, 0.21 mmol), 5-(clorometil)-3-metilisoxazol (17 mg, 0.13 mmol) y yoduro de sodio (19 mg, 0.13 mmol) en DMF (1.6 mL). La reacción se calentó a 70°C, y se agitó durante una noche. La mixtura se filtró y se evaporó, cromatografiándose subsiguientemente en gel de sílice para obtener el producto bruto. La purificación final por LC-MS preparativa proporcionó 6-metil-7-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3-tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (14 mg, 0.0313 mmol) con rendimiento 29%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.29 (m, 2H), 3.98 (dt, $J = 11.4, 3.5$

Hz, 2H), 3.49 (m, 3H), 2.32 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0.37$ min (método 5), $m/z = 328.9$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 84:



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

Paso 1: A una solución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1.05 mmol, 1 eq) y ácido 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (167 mg, 1.05 mol, 1 eq) en DCM (10 mL) se añadieron HATU (481 mg, 1.27 mmol, 1.20 eq) y DIPEA (409 mg, 3.16 mmol, 552 μ L, 3 eq). La mixtura se agitó a 18°C durante 16 horas. La mixtura se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se obtuvo N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (300 mg, 0.95 mmol, rendimiento 90%).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (280 mg, 954 μ mol, 1 eq) en dioxano (10 mL) se

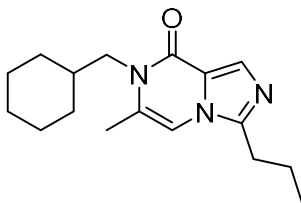
añadió POCl_3 (293 mg, 1.91 mmol, 177 μL , 2 eq). La mixtura se agitó a 80°C durante 2 horas. La mixtura se lavó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se obtuvo 3-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (249 mg).

Paso 3: A una solución de 3-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 765 μmol , 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (156 mg, 995 μmol , 135 μL , 1.30 eq) en DMF (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (500 mg, 1.53 mmol, 2 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 4 horas. La mixtura se concentró a vacío. La mixtura se lavó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (40 mLx3), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para dar 3-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (48 mg, 126 μmol , rendimiento 16%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.90-1.87 (m, 3H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

LC-MS: $t_R = 2.133$ min (método 17), $m/z = 382.1$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 85:



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

Paso 1: A una solución de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (1 g, 4.39 mmol, 1 eq) y Cs_2CO_3 (2.86 g, 8.78 mmol, 2 eq) en DMF (20 mL) se añadió (bromometil)ciclohexano (1.55 g, 8.78 mmol, 1.22 mL, 2 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 18 horas. La mixtura de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La mixtura bruta se purificó por cromatografía flash con éter de petróleo:acetato de etilo= 5:1 ~ 3:1. Se obtuvo 3-bromo-7-(ciclohexilmetil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (1 g, 3.02 mmol, rendimiento 69%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.86 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.75 -1.66 (m, 6H), 1.22 - 1.04 (m, 5H).

LC-MS: $t_R = 0.791$ min (método 15), $m/z = 325.9$ $[M + H]^+$.

Paso 2: A una solución de 3-bromo-7-(ciclohexilmetil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 617 μmol , 1 eq) y (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (155.49 mg, 925 μmol , 1.50 eq) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se añadieron $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (90 mg, 123 μmol , 0.20 eq) y Cs_2CO_3 (402 mg, 1.23 mmol, 2 eq) en una atmósfera de N_2 . La mixtura se agitó a 90°C durante 2 horas en microondas. Se añadió agua (50 mL) y la mixtura se extrajo con EtOAc (50 mLx3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La mixtura bruta se purificó por cromatografía flash con éter de petróleo:acetato de etilo= 1:1. Se obtuvo (E)-7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-(prop-1-en-1-il)imidazo[1,5-a]-pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 504.59 μmol , rendimiento 82%).

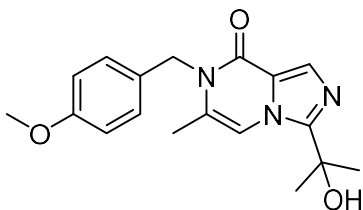
Paso 3: A una solución de (E)-7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-(prop-1-en-1-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 526 μmol , 1 eq) en EtOAc (30 mL) se añadió Pd-C (10%, 40 mg, húmedo) bajo N_2 . La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó varias veces con H_2 . La mixtura se agitó bajo H_2 [15 psi, (103,4 kg/kPa)] a 25°C durante 18 horas. La mixtura se filtró y el residuo se lavó con EtOAc (20 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para dar 7-

(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8-(7H)-ona (95.5 mg, 321 μ mol, rendimiento 61%).

^1H NMR (400 MHz): δ 7.83 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 6H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 5H).

LC-MS: t_R = 1.68 min (método 17), m/z = 288.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 86:



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

Paso 1: Se añadió NaH (2.64 g, 66 mmol, aceite mineral al 60%, 2.20 eq) a ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (3.12 g, 30 mmol, 1 eq) en DMF (30 mL) a 0°C. La mixtura se agitó a 20°C durante 30 min. Se añadió (bromometil)benceno (10.26 g, 60 mmol, 7.13 mL, 2 eq) a la mixtura de reacción a 20°C y se agitó a 20°C durante 16 horas. La mixtura se extinguió con H₂O (30 mL) y se ajustó a pH = 7 por HCl (1 M, acuoso). La mixtura se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con H₂O (20 mL) y salmuera. El residuo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La ¹H NMR demostró que el compuesto era el producto deseado. Se obtuvo 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de bencilo (3.98 g, 14 mmol, rendimiento 47%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.40-7.32 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 1.58 (s, 6H).

Paso 2: A una solución de 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de bencilo (2 g, 7.03 mmol, 1 eq) en H₂O (20 mL), THF (20 mL) y MeOH (20 mL), se añadió NaOH (1.12 g, 27.98 mmol, 3.98 eq). La mixtura se agitó a 80°C durante 1 hora. La mixtura se ajustó a pH = 2 por medio de HCl acuoso (1 M) y se extrajo con DCM (10 mLx3). La capa orgánica combinada se concentró a vacío. El residuo se lavó con NaOH acuoso (1 M, 5 mL) y se extrajo con DCM (15 mLx3). La solución acuosa se ajustó a pH 2 por medio de HCl acuoso (1 M, acuoso) y se extrajo con DCM (10 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (15 mLx2) y salmuera. La mixtura se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se obtuvo ácido 2-(benciloxi)-2-metilpropanoico (1.36 g, 7 mmol, rendimiento 100%).

Paso 3: A una solución de ácido 2-(benciloxi)-2-metilpropanoico (500 mg, 2.64 mmol, 1 eq, HCl) en DCM (10 mL) se añadió DIPEA (1.02 g, 7.92 mmol, 1.38 mL, 3 eq). Se

añadieron a la mixtura hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (513 mg, 2.64 mmol, 1 eq) y HATU (1.20 g, 3.17 mmol, 1.20 eq). La mixtura se agitó a 18°C durante 16 horas. La mixtura se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se obtuvo 2-(benciloxi)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil]-2-metilpropanamida (617 mg, 1.75 mmol, rendimiento 66%).

Paso 4: A una solución de 2-(benciloxi)-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil]-2-metilpropanamida (1.40 g, 4.25 mmol, 1 eq) en dioxano (20 mL) se añadió POCl₃ (1.30 g, 8.50 mmol, 790 µL, 2 eq). La mixtura se agitó a 80°C durante 2 horas. La mixtura se extinguió con H₂O (15 mL) y se ajustó a pH > 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. La mixtura se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se obtuvo 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-a]-pirazin-8(7H)-ona (375 mg, 1.26 mmol, rendimiento 30%).

Paso 5: A una solución de 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (264 mg, 888 µmol, 1 eq) en DMF (10 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (579 mg, 1.78 mmol, 2 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (180.76 mg,

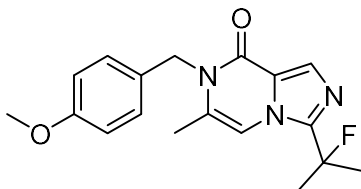
1.15 mmol, 1578 μ L, 1.30 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 4 horas. La mixtura se concentró a vacío. La mixtura se lavó con H₂O (25 mL) y se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se obtuvo 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-7-(4-metoxi-bencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (445 mg, 998 μ mol, rendimiento 64%).

Paso 6: A una solución de 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (345 mg, 826 μ mol, 1 eq) en MeOH (60 mL) se añadió Pd/C (10%, húmedo) (40 mg). La mixtura se agitó a presión de H₂ [30 psi (206.7 kPa)]. La mixtura se agitó a 18°C durante 8 horas. La mixtura se filtró. La solución filtrada se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1). Se obtuvo 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (98 mg, 292 μ mol, rendimiento 35%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (d, J =12 Hz, 2H), 6.85 (d, J =8.4 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.216-2.192 (m, 4H), 1.76 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 1.906 min (método 13), m/z = 328.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 87:



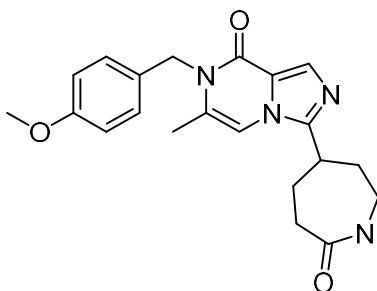
3-(2-Fluoropropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una solución de 3-(2-hidroxipropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (75 mg, 229.09 μmol , 1 eq) en DCM (10 mL) se añadió DAST (40.6 mg, 252 μmol , 33 μL , 1.10 eq) a -78°C . La mixtura se agitó a 18°C durante 2 horas. La mixtura se extinguió con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó con TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1). Se obtuvo 3-(2-fluoropropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (68 mg, 206 μmol , rendimiento 64%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 1.906 min (método 13), m/z = 328.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 88:



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

Paso 1: A una solución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (500 mg, 2.64 mmol, 1 eq) y ácido 7-oxoazepano-4-carboxílico (456.42 mg, 2.90 mmol, 1.10 eq) en DCM (45 mL) se añadieron HATU (1.20 g, 3.17 mmol, 1.20 eq) y DIPEA (1.02 g, 7.92 mmol, 1.38 mL, 3 eq). La mixtura se agitó a 18°C durante 16 horas. La mixtura se extinguió con H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (25 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se obtuvo N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-7-oxo-azepano-4-carboxamida (493 mg, 1.58 mmol, rendimiento 60%).

Paso 2: Se añadió N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-metil)-7-oxoazepano-4-carboxamida (463 mg, 1.58 mmol, 1 eq) a reactivo de Eaton (solución de pentóxido de fósforo al 7,7% en peso en ácido metanosulfónico) (3.04 g, 12.77 mmol, 2 mL, 8.08 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 7 horas. La mixtura se añadió a hielo (30 g). La mixtura se ajustó a

pH > 7 con NH₃ (MeOH). La mixtura se concentró a vacío. El residuo se lavó con DCM:MeOH = 10:1. La mixtura se filtró. La solución filtrada se concentró a vacío. Se obtuvo 6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona
5 (45 mg, 165.83 µmol, rendimiento 11%).

¹H NMR (MeOD 400 MHz): δ 7.77 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 3.49-3.39 (m, 3H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H).

Paso 3: A una solución de 6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 mg, 173 µmol, 1 eq)
10 y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (32 mg, 207 µmol, 28 µL, 1.20 eq) en DMF (3 mL) se añadió Cs₂CO₃ (113 mg, 346 µmol, 2 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 2 horas. La mixtura se lavó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mLx3). Las
15 capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mLx3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por TLC (DCM:MeOH = 10:1). Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]-
pirazin-8(7H)-ona (12 mg, 32 µmol, rendimiento 18%).

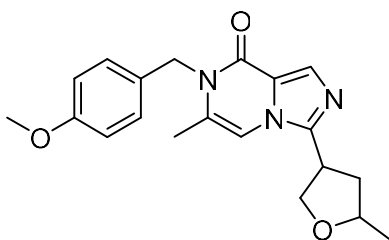
20 ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.36 (s ancho, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H),

2.77-2.72 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 1.748 min (método 13), m/z = 381.2 [M + H]⁺.

5

Ejemplo 89:



10

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

15

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1.05 mmol, 1 eq, HCl) y ácido 5-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico (137 mg, 1.05 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se añadieron HATU (481 mg, 1.27 mmol, 1.20 eq) y DIPEA (409 mg, 3.16 mmol, 553 μ L, 3 eq). La mixtura se agitó a 18°C durante 16 horas. La mixtura se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se obtuvo N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-5-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (211 mg, 795 μ mol, rendimiento 76%).

20

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-5-metiltetrahidrofuran-3-

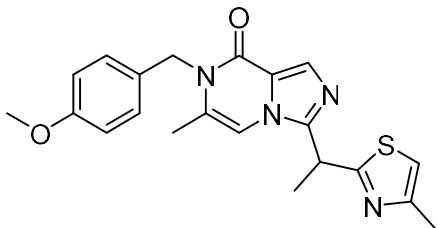
carboxamida (191 mg, 720 μmol , 1 eq) en dioxano (5 mL) se añadió POCl_3 (221 mg, 1.44 mmol, 134 μL , 2 eq). La mixtura se agitó a 80°C durante 3 horas. La mixtura se lavó con H_2O y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se obtuvo 6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (167 mg).

Paso 3: A una solución de 6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (138 mg, 592 μmol , 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (120 mg, 769 μmol , 1.30 eq) en DMF (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (386 mg, 1.18 mmol, 2 eq). La mixtura se agitó a 60°C durante 4 horas. La mixtura se concentró a vacío. La mixtura se lavó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (40 mLx3), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (base). Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (10 mg, 28 μmol , rendimiento 5).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87-6.82 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 3H), 3.79-3.71 (m, 4H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.40 (s, J = 6.0 Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.036$ min (método 13), $m/z = 354.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 90:



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

Paso 1: A una solución de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μ mol, 1 eq, HCl) en DMF seca (5 mL) se añadieron trietilamina (240 mg, 2.37 mmol, 329 μ L, 3 eq), 2-(4-metiltiazol-2-il)propanoato de sodio (153 mg, 791 μ mol, 1 eq) y HATU (361 mg, 949 μ mol, 1.20 eq). La mixtura se agitó a 15°C durante 16 horas. La mixtura se concentró. Se añadió H₂O (5 mL) y la mixtura se extrajo con DCM (20 mLx2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (0% ~ 50% acetato de etilo en éter de petróleo para dar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)methyl)-2-(4-metiltiazol-2-il)propanamida (210 mg, rendimiento 87%).

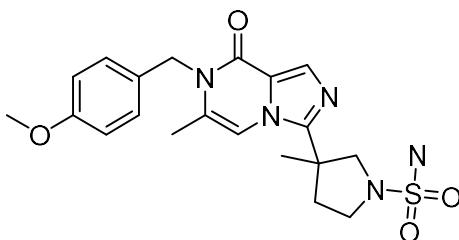
Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-(4-metiltiazol-2-il)propanamida (200 mg, 653 μ mol, 1 eq) en dioxano seco (5 mL) se añadió POCl₃ (200 mg, 1.31 mmol, 121 μ L, 2 eq). La mixtura se calentó a 80°C durante 4 horas. La mixtura se enfrió a 15°C y se vertió en agua (5 mL). La mixtura se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (20 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (160 mg).

Paso 3: A una solución de 6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (180 mg, 656 μ mol, 1 eq) en DMF (5 mL) se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (123 mg, 787 μ mol, 107 μ L, 1.20 eq) y Cs₂CO₃ (428 mg, 1.31 mmol, 2 eq). La mixtura se calentó a 60°C durante 2 h. La mixtura se concentró. Se añadieron DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La mixtura se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por LC-MS preparativa para dar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30 mg, rendimiento 12%).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.19-5.06 (m, 2H), 4.76 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

LC-MS: t_R = 2.532 min (método 11), m/z = 395.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 91:



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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1.05 mmol, 1 eq, HCl) y ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico (304 mg, 1.16 mmol, 1.10 eq) en DCM (10 mL) se añadieron HATU (479 mg, 1.26 mmol, 1.20 eq) y DIPEA (407 mg, 3.15 mmol, 550 μL , 3 eq). La mixtura se agitó a 18°C durante 16 horas. La mixtura se extinguió con H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (25 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se obtuvo 3-(((3-

metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamoil)-3-metil-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (420 mg, 1.01 mmol, rendimiento 96%).

Paso 2: A una solución de 3-(((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamoil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (390 mg, 979 μmol , 1 eq) en dioxano (15 mL) se añadió POCl_3 (300 mg, 1.96 mmol, 182 μL , 2 eq). La mixtura se agitó a 80°C durante 3 horas. La solución se extinguió con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se obtuvo 3-metil-3-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (170 mg, 423 μmol , rendimiento 43%).

Paso 3: A una solución de 3-metil-3-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (290 mg, 791 μmol , 1 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (207 mg, 950 μmol , 218 μL , 1.20 eq) en MeOH (200 mL) se añadió Pd/C (10%, húmedo) (140 mg). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó varias veces con H_2 . La mixtura se agitó bajo H_2 [30 psi (206,7 kPa)] a 25°C durante 5 horas. La mixtura se filtró. La solución filtrada se concentró a vacío. Se obtuvo 3-metil-3-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-

il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (204 mg, 614 μ mol, rendimiento 78%).

Paso 4: A una solución de 3-metil-3-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (274 mg, 824 μ mol, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (155 mg, 989 μ mol, 135 μ L, 1.20 eq) en DMF (15 mL) se añadió Cs_2CO_3 (537 mg, 1.65 mmol, 2 eq). La mixtura se agitó a 80°C durante 14 horas. La mixtura se concentró a vacío. La mixtura se lavó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (15 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (30 mLx2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se obtuvo 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (291 mg, 537 μ mol, rendimiento 65%).

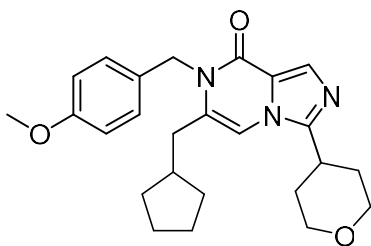
Paso 5: A una solución de 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (288 mg, 636 μ mol, 1 eq) en acetato de etilo (4 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 4 mL, 25 eq). La mixtura se agitó a 18°C durante 4 horas. La mixtura se concentró a vacío. Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (247 mg, HCl , bruta). El producto se utilizó directamente en el paso siguiente.

Paso 6: A una solución de 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 609 μmol , 1 eq) y diamida sulfúrica (82 mg, 851 μmol , 51 μL , 1.20 eq) en dioxano (20 mL) se añadió DIPEA (183 mg, 1.42 mmol, 248 μL , 2 eq). La mixtura se agitó a 100°C durante 24 horas. La mixtura se extinguió con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (base). Se obtuvo 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidona-1-sulfonamida (14 mg, 32 μmol , rendimiento 5%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88-6.82 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 5H), 1.65-1.59 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.055 min (método 13), m/z = 432.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 92:



6-(Ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-

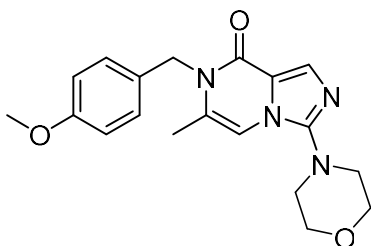
(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Se disolvió 6-(bromometil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 0.439 mmol) en THF (20 mL), a -78°C . Se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (0.9 mL, 1.8 mmol, 2 molar en éter) y la reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (0.9 mL, 1.8 mmol, 2 molar en éter). Después de una hora, la solución se calentó a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mixtura de reacción se extinguió con NH_4Cl saturado, se extrajo con AcOEt y las materias orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La mixtura se purificó por LC-MS preparativa y se aisló 6-(ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (26 mg, 0.049 mmol) con rendimiento 11%, como la sal de TFA.

^1H NMR (500 MHz, Cloroformo- d) δ 13.26 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.16 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.23 (dt, J = 13.2, 7.1 Hz, 2H).

LC-MS: t_R = 0.69 min (método 5), m/z = 422.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 93:



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

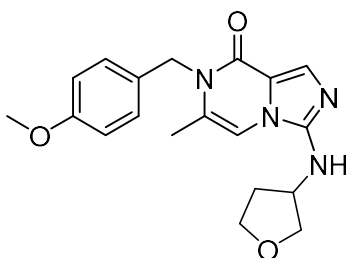
A una mixtura de 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 0.86 mmol), y morfolina (150 mg, 1.72 mmol) en DMSO (5 mL) se añadieron CsF (261 mg, 1.72 mmol) y K_2CO_3 (238 mg, 1.72 mmol). La mixtura se agitó a 100°C durante 24 horas. La mixtura se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (10 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mLx2); se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para dar

7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (18 mg, rendimiento 6%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.76 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.89 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 2.03 min (método 13), m/z = 355.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 94:



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

3-bromo-7-(4-Metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 0.172 mmol) y tetrahidrofuran-3-amina (0.04 mL, 0.465 mmol) se mezclaron en NMP (2 mL) y DIPEA (0.23 mL, 1.317 mmol).

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

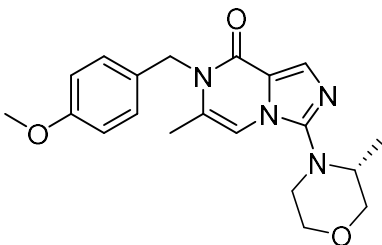
La reacción se purificó en gel de sílice por Lc-MS preparativa y TLC preparativa (10% EtOH en acetato de etilo) para dar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-

((tetrahidrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (2 mg, 0.005 mmol) con rendimiento 3%.

^1H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8.50 (m, NH), 7.68 (s, 1H), 7.31 (s, 1H) 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.35 (d, J = 14 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.5 (m, 1H) 2.31 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 0.54 min (método 19), m/z = 355.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 95:



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

Se mezclaron 3-bromo-7-(4-metoxibencil)metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 0.230 mmol) y (R)-3-metilmorfolina (34.7 mg, 0.039 mL, 0.343 mmol) en NMP (2.0 mL) y se añadió DIPEA (0.2 mL, 1.1 mmol).

La reacción se calentó durante 6.5 horas a 250°C en el horno microondas.

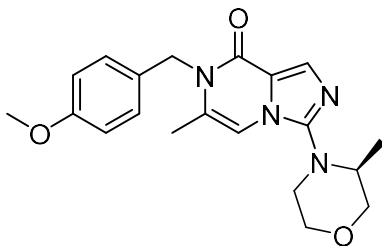
La reacción se purificó directamente por LC-MS preparativa para dar (R)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-

metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (10 mg, 0.024 mmol) con rendimiento 10%.

^1H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.23 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 11.7, 7.9 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.29 (td, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 1.00 (dd, J = 6.4, 1.5 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 0.65 min (método 7), m/z = 369.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 96:



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

Se mezclaron 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 0.230 mmol) y (S)-3-metilmorfolina (0.039 mL, 0.343 mmol) se mezclaron en NMP (2.0 mL) y DIPEA (148 mg, 0.2 mL, 1.1 mmol).

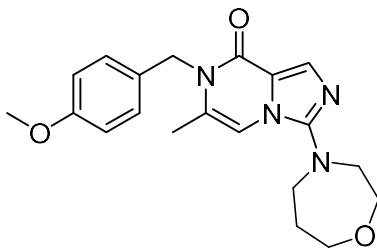
La reacción se calentó durante 6.5 horas a 250°C en el horno microondas. La reacción se purificó directamente por LC-MS preparativa para dar (S)-7-(4-metoxibencil)-6-

metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona
(10 mg, 0.028 mmol) con rendimiento 12%.

^1H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.23 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 11.7, 7.9 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.29 (td, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 1.00 (dd, J = 6.4, 1.5 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 0.65 min (método 7), m/z = 369.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 97:



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

Se mezclaron 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo-[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (149 mg, 0.428 mmol) e hidró-cloruro de 1,4-oxazepan (100 mg, 0.727 mmol) en NMP (2.2 mL) y DIPEA (296 mg, 0.4 mL, 2.29 mmol). La reacción se calentó durante 3 horas a 250°C.

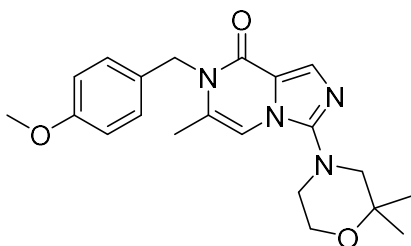
La reacción se purificó directamente por LC-MS preparativa para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-

(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (27 mg, 0.073 mmol) con rendimiento 17%.

^1H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.84 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.80 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 0.56 min (método 7), m/z = 369.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 98:



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

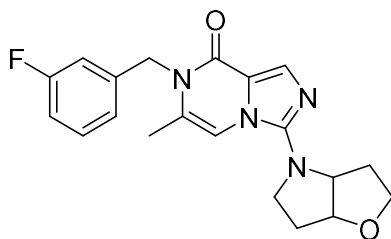
A una mixtura de 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 1.44 mmol) y 2,2-dimetilmorfolina (331 mg, 2.88 mmol) en DMSO (5 mL) se añadieron CsF (328 mg, 2.88 mmol) y K_2CO_3 (299 mg, 2.88 mmol). La mixtura se agitó a 100°C durante 24 horas. La mixtura se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (10 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mLx2); se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para dar 3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-

metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (15 mg, rendimiento 3%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.75 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.93 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

LC-MS: t_R = 2.26 min (método 13), m/z = 383.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 99:



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

Paso 1: A una solución de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (3 g, 13.16 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (2.99 g, 15.79 mmol) en DMF (50 mL) se añadió K_2CO_3 (3.64 g, 26.3 mmol). La mixtura se agitó a 60°C durante 12 horas. La mixtura se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mLx2); se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El residuo se lavó con EtOAc (10 mL) y se

filtró. La torta del filtro se secó a vacío para dar 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (2 g, rendimiento 45%).

Paso 2: A una mixtura de 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (1.2 g, 3.57 mmol) y hexahidro-2-H-furo[3,2-b]pirrol (0.5 sal de ácido oxálico) (678 mg, 4.28 mmol) en DMSO (20 mL) se añadieron CsF (542 mg, 3.57 mmol) y K₂CO₃ (1.23 g, 8.92 mmol). La mixtura se agitó a 120°C durante 72 horas. La mixtura se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mLx2); se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 3 (200 mg, rendimiento 15%).

Paso 3: 7-(3-fluorobencil)-3-(hexahidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0.54 mmol) se purificó por SFC para dar el **estereoisómero 1** (48 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.74 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.72 - 4.66 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.75 - 3.73 (m, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 6H), 1.91 - 1.86 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 1.90 min (método 12), m/z = 369.1 [M +

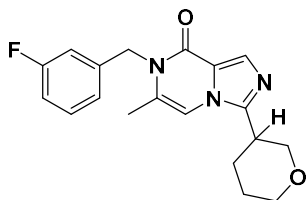
H]⁺. SFC-MS: t_R = 4.44 min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20}$ +133.00 (c = 0.10, DCM);

estereoisómero 2 (32 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.74 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.74 - 4.67 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 6H), 1.91 - 1.86 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 1.89 min (método 12), m/z = 369.1 [M + H]⁺. SFC-MS: t_R = 5.71 min, ee% >99%. $[\alpha]_D^{20}$ -82.00 (c = 0.10, DCM).

Ejemplo 100:



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

Paso 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 979.2 μ mol), ácido tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico (127.4 mg, 973.2 μ mol) en DCM (10 mL) se añadieron HATU (670.2 mg, 1.8 mmol) y trietilamina (198.2 mg, 1.9 mmol). La mixtura se agitó a 25°C durante 16 horas. La mixtura se diluyó con agua (15 mL), se extrajo

con DCM (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EA/MeOH = 20/1) para dar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxamida (130 mg, rendimiento 50%).

Paso 2: A una solución de N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxamida (130 mg, 490.0 μmol) en dioxano (3 mL) se añadió POCl_3 (1.28 g, 490.0 μmol). La mixtura se agitó a 80°C durante 3 h. La mixtura se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo-[1,5-a]pirazina bruta (120 mg, rendimiento 99%). El producto bruto se utilizó directamente para el paso siguiente.

Paso 3: A una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (120 mg, 485.3 μmol) en dioxano (3 mL) se añadió HCl (2 M, 3 mL). La mixtura se agitó a 80°C durante 3 h. La mixtura se enfrió a 25°C y se concentró, se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado, se extrajo con DCM (3x30 mL). La capa orgánica

combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona bruta (110 mg, rendimiento 97%). El producto bruto se utilizó directamente para el paso siguiente.

Paso 4: A una solución de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100.0 mg, 428.7 μmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (121.6 mg, 643.0 μmol) en DMF (5 mL) se añadió K_2CO_3 (118.5 mg, 857.4 μmol). La mixtura se agitó a 80°C durante 2 h. La mixtura se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA = 1/1) para dar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, rendimiento 54%).

7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 234.3 μmol) se purificó por SFC.

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

^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.69 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 5H), 1.85-1.79 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 2.06$ min (método 3), $m/z = 342.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 5.286$ min, ee% >99%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.0$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

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

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 5H), 1.84-1.78 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 2.06$ min (método 3), $m/z = 342.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 6.404$ min, ee% >99%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.0$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

PRUEBAS IN VITRO

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE PDE1

Los ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C se realizaron de la siguiente forma: los ensayos se realizaron en muestras de 60 μL que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir 20-25% del sustrato nucleotídico cíclico), un tampón (50 mM de HEPES pH 7.6; 10 mM de MgCl_2 ; 0.02% de Tween20), 0.1 mg/mL de BSA, 15 nM de cAMP marcado con tritio y cantidades diversas de inhibidores. Las

reacciones se iniciaron por adición del sustrato nucleotídico cíclico y se dejó que las reacciones transcurrieran durante 1 h a temperatura ambiente antes de su terminación por mezclado con 20 μ L (0.2 mg) de microesferas de silicato de itrio SPA (PerkinElmer). Se dejó que las microesferas se sedimentaran durante 1 h en la oscuridad antes de realizar el conteo de las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en actividad con relación a un control sin inhibición (100%) y los valores CI_{50} se calcularon utilizando XlFit (modelo 205, IDBS).

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE PDE9

Un ensayo PDE9 puede realizarse, por ejemplo, de la siguiente forma: El ensayo se realiza en muestras de 60 μ L que contienen una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir 20-25% del sustrato nucleotídico cíclico), un tampón (50 mM de HEPES pH 7.6; 10mM de $MgCl_2$; 0.02% de Tween20), 0.1mg/mL de BSA, 225 pCi de sustrato nucleotídico cíclico marcado con ^3H , cAMP marcado con tritio a una concentración final de 5 nM y cantidades diversas de inhibidores. Las reacciones se inician por adición del sustrato nucleotídico cíclico y se deja que las reacciones transcurran durante una hora a temperatura ambiente antes de su terminación por mezclado con 15 μ L

de microesferas de silicato de itrio SPA con una concentración de 8 mg/mL (Amersham). Se deja que las microesferas se sedimenten durante una hora en la oscuridad antes de realizar el conteo de las placas en un contador
5 Wallac 1450 Microbeta. La señal medida puede convertirse en actividad con relación a un control sin inhibición (100%) y los valores CI_{50} pueden calcularse utilizando la extensión Xlfit para EXCEL.

En el contexto de la presente invención, el ensayo se
10 realizó en 60 μ L de tampón de ensayo (50 mM HEPES de pH 7.6; 10 mM $MgCl_2$; 0.02% de Tween 20) que contenía suficiente PDE9 para convertir 20-25% de 10 nM ^3H -cAMP y cantidades diversas de inhibidores. Después de 1 hora de incubación, las reacciones se terminaron por adición de 15
15 μ L de cuentas de silicato de itrio SPA de 8 mg/mL (Amersham). Las cuentas se dejaron sedimentar durante 1 hora en la oscuridad antes de someter las placas a recuento en un contador Wallac 1450 Microbeta.