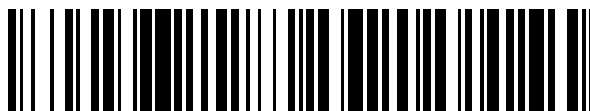


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 422**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2016 PCT/EP2016/059583**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16174188**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2016 E 16720101 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3288944**

54 Título: **Imidazopirazinonas como inhibidores de PDE1**

30 Prioridad:

30.04.2015 DK 201500261

29.10.2015 DK 201500666

04.04.2016 DK 201600202

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

18.12.2019

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)

Ottiliavej 9

2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

KEHLER, JAN;

RASMUSSEN, LARS, KYHN;

LANGGÅRD, MORTEN;

JESSING, MIKKEL;

VITAL, PAULO, JORGE, VIEIRA y

JUHL, KARSTEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 735 422 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazopirazinonas como inhibidores de PDE1

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 Los nucleótidos cíclicos como segundos mensajeros (cNs), el adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y el guanosín monofosfato cíclico (cGMP) juegan un rol principal en la cascada de transducción de señales intracelulares, mediante la regulación de las proteínas quinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (proteína de intercambio activada por cAMP), fosfoproteína fosfatasas, y/o canales de cationes cerrados con cN. En las neuronas, esto incluye la activación de las quinasas dependientes de cAMP y cGMP y la posterior fosforilación de proteínas involucradas en la regulación aguda de la transmisión sináptica así como la diferenciación y supervivencia neuronal. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están estrictamente reguladas por la velocidad de biosíntesis de ciclasas y por la velocidad de degradación por fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan cAMP/cGMP por hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, y forman el 5'-monofosfato inactivo. Como las PDE brindan el único medio de degradación de los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE juegan un rol fundamental en la señalización del nucleótido cíclico. Las actividades catalíticas de las PDE prevén la degradación de cN en un espectro de concentración de cN en todas las células y sus diferentes mecanismos regulatorios prevén la integración y la interferencia con un sinnúmero de vías de señalización. PDE particulares son blanco de compartimentos con células donde controlan el nivel de cN y esculpen microambientes para una variedad de señalosomas (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

25 Sobre la base de la especificidad del sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: 1) las PDE cAMP-específicas que incluyen PDE4, PDE7 u PDE8, 2) las enzimas selectivas de cGMP PDE5 y PDE9 y 3) las PDE de sustrato doble, PDE1, PDE2, PDE3 así como también, PDE10 y PDE11.

30 La PDE estimulada con calmodulina previamente nombrada (CaM-PDE), PDE1, es única dado que es Ca^{2+} dependiente regulada vía calmodulina (CaM, una proteína 16 kDa Ca^{2+} -vinculante) con un complejo de 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 regulatorio interesante entre nucleótidos cíclicos y Ca^{2+} intracelular. La familia de PDE1 está codificada por tres genes: La PDE1A (reflejada en el cromosoma 2q32, la PDE1B (ubicación en el cromosoma humano, hcl: 12q13) y la PDE1C (hcl: 7p14.3). Tienen promotores alternativos y dan lugar a una multitud de proteínas mediante el empalme alternativo que difiere en sus propiedades regulatorias, afinidades del sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución del tejido y pesos moleculares. Se identifican más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían entre 58 y 86 kDa por monómero. El dominio regulador de N-terminal que contiene dos dominios vinculantes de Ca^{2+} /CaM y dos sitios de fosforilación diferencian sus proteínas correspondientes y modulan sus funciones bioquímicas. PDE1 es una PDE de sustrato doble y un subtipo de PDE1C tiene actividad equivalente hacia cAMP y cGMP ($K_m \approx 1-3 \mu M$), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por cGMP (K_m para cGMP $\approx 1-3 \mu M$ y para cAMP $\approx 10-30 \mu M$).

40 Los subtipos de PDE1 se ven altamente enriquecidos en el cerebro y se ubican especialmente en el estrato (PDE1B), en el hipocampo (PDE1A) y en la corteza (PDE1A) y esta ubicación se conserva a través de las especies (Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). En la corteza, la PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas de salida) y se utilizan como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de la PDE1 mejoran los niveles de los cN como segundos mensajeros y esto deriva en una mejor excitabilidad neuronal.

45 Por lo tanto, la PDE1 es un objetivo terapéutico para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferentemente en el sistema nervioso y los inhibidores de la PDE1 pueden mejorar los niveles de cAMP/cGMP como segundos mensajeros lo que deriva en la modulación de los procesos neuronales y la expresión de los genes relacionados con la plasticidad, los factores neurotróficos y las moléculas neuroprotectores. Estas propiedades de mejora de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica convierten a los inhibidores de la PDE1 en buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos. La evaluación de los inhibidores de la PDE1 en modelos de animales (para las revisiones, véase por ejemplo, Blokland et al. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2012), 22(4), 349-354; and Medina, A. E. *Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5(Feb.), 21) ha sugerido el potencial para el uso terapéutico de los inhibidores de la PDE1 en trastornos neurológicos, como por ejemplo, enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y en trastornos psiquiátricos, como por ejemplo, trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), síndrome de la pierna inquieta, depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS). También han habido solicitudes de patente que reivindican que los inhibidores de la PDE1 son útiles en enfermedades

que pueden verse aliviadas con la mejora de la señalización de la progesterona como por ejemplo, la disfunción sexual femenina (por ejemplo, WO 2008/070095).

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

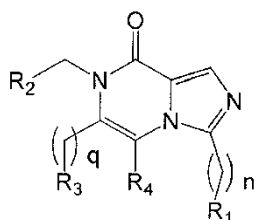
- 5 Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos actualmente comercializados para los trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, tratamientos que son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, existe una necesidad de métodos alternativos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas.

Compendio de la invención

Las enzimas PDE1 se expresan en el Sistema Nervioso Central (CNS), lo que hace que esta familia de genes sea una fuente atractiva de nuevos objetivos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

- 10 El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores de la PDE1, y como tales, son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. Preferentemente, dichos compuestos son al menos diez veces más fuertes como inhibidores de la PDE1 que los inhibidores de la PDE9 para evitar efectos potencialmente indeseables asociados con la inhibición de PDE9.

Por lo tanto, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I)



(I)

- 15 donde
- n es 0 o 1;
- q es 0 o 1;
- 20 R1 se selecciona del grupo que consiste de bencilo, indanilo, indolina y heteroarilos de 5 miembros; todos ellos pueden ser sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno y alquilo C₁-C₃; o
- 25 R1 se selecciona del grupo que consiste de anillos monocíclicos saturados que contienen entre 4 y 6 átomos de carbono y entre 1 y 2 átomos de nitrógeno; todos ellos pueden ser sustituidos una o más veces por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo, flúor y sulfonamida; o R1 se selecciona del grupo que consiste de lactámicos que contienen entre 4 y 6 átomos de carbono; todos ellos pueden ser sustituidos, una o más veces, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo y flúor; y
- 30 R1 se selecciona del grupo que consiste de éteres bicíclicos, como por ejemplo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; todos ellos pueden ser sustituidos, una o más veces, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo y flúor; o
- R1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; todos ellos se pueden sustituir, una o más veces, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo, flúor, hidroxilo, ciano o metoxi; o
- 35 R1 es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, que se sustituye con un sustituyente seleccionado de 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 que consiste de morfolina, tetrahidrofurano-3-amina, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol y homomorfolina; todos ellos se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₃;
- 40 R2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; o

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

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

5 R3 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅ y fenilo; o

R3 se selecciona del grupo que consiste de 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 ellos;

10 La referencia al Compuesto I incluye la base libre del Compuesto I, sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I, como por ejemplo, sales de adición ácida del Compuesto I, mezclas racémicas del Compuesto I, o el enantiómero correspondiente y/o el isómero óptico del Compuesto I y formas polimorfas y amorfas del Compuesto I así como formas tautoméricas del Compuesto I. Asimismo, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares.

15 En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de la invención.

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de conformidad con la fórmula (I) para uso en terapia.

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de conformidad con la fórmula (I) para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el

20 trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad celebra, como por ejemplo, el síndrome de la pierna inquieta.

En una realización, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la fórmula (I), y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización, la invención se relaciona con compuestos para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral, como por ejemplo, el síndrome de la pierna inquieta, donde el método

30 comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la fórmula (I) a un paciente que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

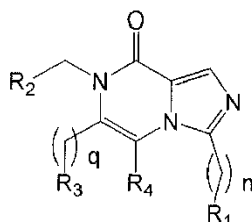
Realizaciones de la invención

35 Se aplica la siguiente anotación: se identifica una realización de la invención como E_i, donde i es un número entero que indica el número de la realización. Una realización E_i que especifica una realización específica, una realización E_i, previamente enumerada, se identifica como E_i'(E_i), por ejemplo, E₂(E₁) significa «en una realización E₂ de la realización E₁».

Donde una realización es una combinación de dos realizaciones, la anotación es, de manera similar, E_i"(E_i' y E_i), por ejemplo, E₃(E₂ y E₁) significa "en una realización E₃ de cualquiera de las realizaciones E₂ y E₁".

40 Donde una realización es una combinación de más de dos realizaciones, la anotación es, de manera similar, E_i"'(E_i, E_i' y E_i"'), por ejemplo, E₄(E₁, E₂ y E₃) significa "en una realización E₄ de cualquiera de las realizaciones E₁, E₂ y E₃".

En una primera realización E₁, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I)



(I)

donde

n es 0 o 1;

q es 0 o 1;

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

10 R1 se selecciona del grupo que consiste de anillos monocíclicos saturados que contienen entre 4 y 6 átomos de carbono y entre 1 y 2 átomos de nitrógeno; todos ellos pueden ser sustituidos una o más veces por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo, flúor y sulfonamida; o R1 se selecciona del grupo que consiste de lactámicos que contienen entre 4 y 6 átomos de carbono; todos ellos pueden ser sustituidos, una o más veces, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo y flúor; y

15 R1 se selecciona del grupo que consiste de éteres bicíclicos, como por ejemplo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; todos ellos pueden ser sustituidos, una o más veces, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo y flúor; o

R1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; todos ellos se pueden sustituir, una o más veces, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo, flúor, hidroxilo, ciano o metoxi; o

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

25 R1 se selecciona del grupo que consiste de morfolina, tetrahidrofurano-3-amina, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol y homomorfolina; todos ellos se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₃;

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

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

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

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

R3 se selecciona del grupo que consiste de 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;

35 R4 es hidrógeno;

y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables de ellos;

E2(E1)

n es 0 o 1;

q es 0 o 1;

40 R1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; o

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

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

R₃ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₃, halógeno.

R₄ es hidrógeno.

- E3(E1 o E2) R1 es tetrahidropirano.
- E4(E1 o E2) R1 es alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₅.
- E5(E4) R1 es propilo o ciclopropilo.
- E6(E1 a E5) R2 es fenilo.
- 5 E7(E1 a E5) R2 es fenilo sustituido, donde uno o más sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de flúor, cloro, metilo y metoxi.
- E8(E1 a E5) R2 es cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado.
- E9(E1 y E8) R2 es cicloalquilo C₅-C₇ monocíclico saturado.
- E10(E1 a E5) R2 es alquilo C₁-C₃.
- 10 E11(E1 y E10) R2 es metilo, etilo o isopropilo
- E12(E1 a E11) R3 es bromo
- E13(E1 a E11) R3 es metilo
- E14(E1 a E1)
- E15(E1 a E14) n es 0.
- 15 E16(E1 a E14) n es 1.
- E17(E1 a E15) q es 0
- E18(E1 a E15) q es 1
- E19(E1), el compuesto de fórmula (I), se selecciona entre los compuestos enumerados en la Tabla 1, en la forma de la base libre, uno o más tautómeros de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
- 20 E20(E1 a E19), el compuesto tiene un valor IC₅₀ para PDE1A, PDE1B o PDE1C determinado como se describe en la sección «ensayo de inhibición de la PDE1» de 10 micromolares o menos, como por ejemplo, 5 micromolares o menos, como por ejemplo 4 micromolares o menos, como por ejemplo, 3 micromolares o menos, como por ejemplo, 2 micromolares o menos, como por ejemplo, 1 micromolar o menos, como por ejemplo 500 nM o menos, como por ejemplo 400 nM o menos, como por ejemplo, 300 nM, como por ejemplo 200 nM o menos, como por ejemplo 100 nM o menos.
- 25 E21(E1), el compuesto se selecciona de los compuestos enumerados en la Tabla 1, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- E22(E1 a E21), el compuesto es un inhibidor de la PDE1 al menos 10 veces más fuerte que los inhibidores de la PDE9, incluso un inhibidor de la PDE1 al menos 50 veces más fuerte que los inhibidores de la PDE9 o incluso un inhibidor de la PDE1 al menos 100 veces más fuerte que los inhibidores de la PDE9.
- 30 E23(E1 a E22), el compuesto es para uso como un medicamento.
- E24(E1 a E22), el compuesto es para uso en el tratamiento del trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH).
- 35 E25(E1 a E22), una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de las realizaciones (E1) a (E22), y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 E26(E25), la composición farmacéutica se utiliza para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno hiperactivo de déficit de atención(TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral, como por ejemplo, el síndrome de la pierna inquieta.
- 45 E27(E1 a E22), un compuesto de cualquiera de las realizaciones (E1) a (E22) para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno hiperactivo de déficit de atención(TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro

cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral, como por ejemplo, el síndrome de la pierna inquieta.

E28(E1 a E22), un método para el tratamiento de un sujeto que sufre un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral, como por ejemplo, el síndrome de la pierna inquieta, donde el método comprende la administración, a dicho sujeto, de una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para la inhibición de la PDE1.

E29 (E1 a E22) uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones (E1) a (E21) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad celebra, como por ejemplo, el síndrome de la pierna inquieta.

Definiciones

Enzimas PDE1

La familia de la isoenzima PDE1 incluye varias isoformas de PDE1 de la variante de empalme. Tiene tres subtipos, PDE1A, PDE1B, y PDE1C, que se dividen en varias isoformas. En el contexto de la presente invención, PDE1 y las enzimas PDE1 son sinónimos y se refieren a las enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así como también a sus isoformas salvo que se especifique lo contrario.

Sustituyentes

Como se utiliza en el contexto de la presente invención, los términos «halo» y «halógeno» se utilizan indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

Un intervalo determinado se puede indicar, indistintamente con "-" (guión) o "a", por ejemplo, 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 entre uno y ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 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 una porción de la fórmula -OR', donde R' indica alquilo C₁-C₃ como se definió anteriormente. El término "cicloalcoxi C₃-C₅" se refiere a una porción de la fórmula -OR', donde R' indica cicloalquilo C₃-C₅ como se definió anteriormente. El término "cicloalquil C₃-C₅ metoxi" se refiere a una porción de la fórmula -OCH₂R', donde R' indica cicloalquilo C₃-C₅ como se definió anteriormente. Fluoroalcoxi C₁-C₃ se refiere a un alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más de flúor.

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

El término «lactámicos que contienen entre 4 y 6 átomos de carbono» se refiere a pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, o azepan-2-ona.

Formas isoméricas

Donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos cubrirá, salvo que se especifique lo contrario, al compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente puro, así como mezclas de enantiómeros o diastereómeros en cualquier relación.

Lo anterior también aplica donde los compuestos de la invención contienen más de dos centros quirales.

Inhibidores de la PDE1 e inhibidores de la PDE9

En el contexto de la presente invención, se considera que un compuesto es un inhibidor de la PDE1 si la cantidad necesaria para alcanzar el nivel IC₅₀ de una o más de las tres isoformas de PDE1 es 10 micromolares o menos, preferentemente menos que 9 micromolares, como por ejemplo, 8 micromolares o menos, como por ejemplo 7 micromolares o menos, como por ejemplo, 6 micromolares o menos, como por ejemplo, 5 micromolares o menos,

como por ejemplo 4 micromolares o menos, como por ejemplo 3 micromolares o menos, más preferentemente, 2 micromolares o menos, como por ejemplo 1 micromolares o menos, en particular 500 nM o menos. En realizaciones preferidas, el monto necesario del inhibidor de PDE1 necesario para alcanzar el nivel IC₅₀ de PDE1B es 400 nM o menos, como, por ejemplo, 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, o incluso, 80 nM o menos, como, por ejemplo, 50 nM o menos, por ejemplo 25 nM o menos.

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención son al menos 10 veces más fuertes como inhibidores de la PDE1 que los inhibidores de la PDE9, es decir, la cantidad del compuesto necesario para alcanzar el nivel IC₅₀ de una o más de las tres isoformas de PDE1 es al menos diez veces menos que la cantidad del mismo compuesto necesario para alcanzar el nivel IC₅₀ de la enzima PDE9.

10 **Salas farmacéuticamente aceptables**

La presente invención también comprende sales de los compuestos, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como de ácidos orgánicos.

15 Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos hidroc্লóricos, hidrobromicos, hidroiódicos, fosfóricos, sulfúricos, sulfámicos, nítricos y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pírico, pirúvico, salicílico, succínico, metano sulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, 20 bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilina acéticos, así como 8-haloteofinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición ácida inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencia.

25 Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de la invención.

Cantidad terapéuticamente efectiva

30 En el presente contexto, el término «cantidad terapéuticamente efectiva» de un compuesto significa 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 cumplir con esto se define como «cantidad terapéuticamente efectiva». Las cantidades efectivas para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como también del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosis adecuada se puede lograr utilizando experimentación de rutina, mediante la construcción de un matriz de valores y la prueba de diferentes puntos en la matriz. Todo ello se encuentra dentro del conocimiento habitual de un médico capacitado.

35 En el presente contexto, el término «tratamiento» y «tratar» significa el tratamiento y el cuidado de un paciente para combatir un trastorno, como, por ejemplo, una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir todo el espectro de tratamientos para un trastorno determinado que un paciente sufre, como por ejemplo la administración de un compuesto activo para aliviar los síntomas o las complicaciones, demorar el avance de la enfermedad, el trastorno o la afección, aliviar los síntomas y las complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, el trastorno o la condición, así como también evitar el trastorno, donde se entiende que la prevención es el manejo y el cuidado de un paciente para combatir la enfermedad, la afección o el trastorno e incluye la administración de compuestos activos para prevenir el comienzo de los síntomas o las complicaciones. Igualmente, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos independientes de la invención. El paciente que se debe tratar es 45 preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los compuestos específicos divulgados en la Sección experimental en la presente invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

55 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o dosis múltiples. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como también con otros adyuvantes y excipientes conocidos de conformidad con técnicas convencionales como las divulgadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2005.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por una vía adecuada como, por ejemplo, la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica y parenteral (que incluye la vía subcutánea, intramuscular o intravenosa). Se entenderá que la vía dependerá de la condición general y la edad del sujeto que se debe tratar, la naturaleza de la afección que se debe tratar y el ingrediente activo.

5 Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas de dosificación sólidas, como, por ejemplo, cápsulas, tabletas, caramelos, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. De corresponder, las composiciones se pueden preparar con revestimientos como, por ejemplo, revestimientos entéricos o se pueden formular como para brindar una liberación controlada del ingrediente activo, como, por ejemplo, una liberación sostenida o prolongada de conformidad con los métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para la administración
10 oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables, acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como también polvos estériles que se deben reconstituir en soluciones inyectables estériles o dispersiones antes del uso. Otras formas de administración adecuada incluyen, a modo no taxativo, supositorios, pulverizadores, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

15 Las dosificaciones orales típicas oscilan entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas oscilan entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas oscilan entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales se suelen administrar en una o más dosificaciones, típicamente, una a tres dosificaciones por día. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de
20 administración, el género, la edad, el peso y la condición general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante que se debe tratar y otros factores evidentes para los entendidos en la técnica.

Las formulaciones también se pueden presentar en una forma de dosificación por unidad mediante métodos conocidos por los entendidos en la técnica. A los efectos ilustrativos, una forma de dosificación por unidad típica para la
25 administración oral puede contener entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 500 mg o entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 200 mg.

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

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Un ejemplo es una sal de adición ácida de un compuesto que tiene la misma utilidad que una base libre. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional
35 al tratar una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados se describieron anteriormente.

Para una administración parenteral, se puede emplear soluciones de los compuestos de fórmula (I) en una solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o maní. Dichas soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido se debe hacer isotónico en primer lugar, con suficiente solución
40 salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de fórmula (I) pueden incorporarse fácilmente en medios acuosos estériles conocidos usando técnicas estándar conocidas por los entendidos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquil éteres de celulosa inferiores. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, a modo no taxativo, jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De forma similar, el portador o diluyente
45 puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, como, por ejemplo, monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable se administran fácilmente en
50 una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar, convenientemente, en una forma de dosificación por unidad mediante métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

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

Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, la preparación puede comprimirse, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulo, o puede estar en forma de una pastilla. La cantidad de portador sólido variará ampliamente, pero oscilará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril, como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos convencionales de la técnica. Por ejemplo, las tabletas se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y, posteriormente, comprimiendo la mezcla en una máquina convencional de preparación de tabletas. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede usar cualquier otro adyuvante o aditivo usado habitualmente para tales fines, como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS (los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal no forman parte de la invención).

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados.

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de éste, así como una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para uso en el tratamiento de otra enfermedad cerebral que podría ser un trastorno neurodegenerativo o un trastorno psiquiátrico. En una realización preferida, el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. En otra realización preferida, el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS). Otras enfermedades cerebrales podrían ser, por ejemplo, síndrome de la pierna inquieta.

La presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar mamíferos, que incluyen un ser humano, que sufre de un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Esta invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar un trastorno neurodegenerativo en un mamífero, que incluye un ser humano, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz en la inhibición de la PDE1.

Esta invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar de conformidad con la presente invención incluyen trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS).

Esta invención también proporciona compuestos para uso en un método para tratar un sujeto que sufre de otro trastorno cerebral como el síndrome de la pierna inquieta.

Asimismo, la invención está dirigida al uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS).

La invención también está dirigida al uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de otra enfermedad cerebral, como, por ejemplo, el síndrome de la pierna inquieta. La invención también está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para uso como un medicamento. En una realización específica, el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, como por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) o para el tratamiento de otra enfermedad cerebral, como por ejemplo, el síndrome de la pierna inquieta.

El uso de los ejemplos, o de lenguaje ejemplar (que incluye, «por ejemplo», «p.ej.», y «como tal») en la presente memoria descriptiva pretende meramente clarificar la invención y no presenta ninguna limitación al alcance de la invención salvo que se indique lo contrario.

La cita y la incorporación de documentos de patente en la presente se realiza por conveniencia únicamente, y no refleja ninguna visión de la validez, la patentabilidad y/o exigibilidad de dichos documentos.

(Los ejemplos 1, 6 a 13, y 66 a 68 no forman parte de la invención).

Compuestos de la invención

Tabla 1: Compuestos de la invención

Ejemplo	Nombre	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)	% de inhibición de PDE9 a 10 microM
1	7-(3-Fluorobencil)-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	801	790	300	-12
2	6-Bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	51	14	11	-14
3	6-Bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	8	12	6	-6
4	7-(Ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	11	25	7	-5
5	7-(3-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	108	120	14	18
6	3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	68% (a 2 μM)	81% (a 2 μM)	290	25
7	7-(Ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	60% (a 2 μM)	85% (a 2 μM)	230	1
8	7-(Ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	252	67	100	9
9	7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	68% (a 2 μM)	90% (a 2 μM)	170	2
10	7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	73% (a 2 μM)	88% (a 2 μM)	79	8
11	7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	113	72	43	18
12	7-(Cicloheptilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	30	21	16	12
13	7-(Cicloheptilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	87	50	62	7
14	7-(4-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	18	15	51	22
15	6-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	58	115	15	15
16	7-Bencil-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	85	57	12	19

ES 2 735 422 T3

17	7-(2-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	42	36	9	7
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-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	242	195	30	-14
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
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-metil-tetrahidro-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-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	663	737	72	13
29	7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-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-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	20% (a 1 µM)	615	225	-11
30, Isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	27% (a 1 µM)	40% (a 1 µM)	215	28
31, Isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	337	106	27	-1
31, Isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	347	138	31	5

ES 2 735 422 T3

32, Isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	257	122	22	-1
32, Isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	401	170	40	16
33	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	94	52	7	-2
34	3-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	331	359	93	0
35, Isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	193	75	19	-11
35, Isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	364	166	41	15
35, Isómero 3	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 3	82	18	8	0
35, Isómero 4	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 4	43% (a 1 µM)	360	85	5
36, Isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	152	59	15	3
36, Isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	282	107	38	11
36, Isómero 3	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 3	77	21	7	-10
36, Isómero 4	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 4	51	520	40% (a 1 µM)	11
37, Isómero 1	7-(3-fluorobencil)-3-(<i>cis</i> -2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	1140	1180	345	-2
37, Isómero 2	7-(3-fluorobencil)-3-(<i>cis</i> -2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	149	164	55	13
38, Isómero 1	7-(3-fluorobencil)-3-(<i>trans</i> -2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	582	601	118	-1
38, Isómero 2	7-(3-fluorobencil)-3-(<i>trans</i> -2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	667	667	153	2
39	7-(4-ciclopropoxibencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	413	118	364	23

40	7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	73	27	52	-25
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% (a 1 μ M)	155	55% (a 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
45	3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzotrilo	64 (a 2 μ M)	54% (a 1 μ M)	149	6
46	4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzotrilo	809	58% (a 1 μ M)	9% (a 1 μ M)	14
47	N-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamida	0% (a 1 μ M)	388	10% (a 1 μ M)	10
48	7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	-	54% (a 1 μ M)	34% (a 1 μ M)	10
49	7-(2-etilbencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	44 (a 2 μ M)	60% (a 1 μ M)	173	1
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	50	16	38	12
51	7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	199	36	46	1
52	7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	0% (a 1 μ M)	388	10% (a 1 μ M)	-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-a]pirazin-8(7H)-ona	62	53	12	23
55, Isómero 1	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-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-metiltetrahidrofuran-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-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 3	13	3	8	27

ES 2 735 422 T3

55, Isómero 4	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 4	137	208	131	1
56	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	65	21	43	7
57	7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	45	26	84	-5
58	6,7-dimetil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	58% (a 10 µM)	1767	44% (a 10 µM)	36
59	7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	2333	496	1737	-13
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% (a 10 µM)	50% (a 10 µM)	47% (a 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)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	183	82	17	-3
64	2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzotrilo	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
66, trans	6-metil-7-(((trans)-4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	35	11	46	-2
66, cis	6-metil-7-(((cis)-4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	7	6	4	-3
67	7-(((cis)-4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	234	87	307	10
68	7-(((trans)-4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	323	127	1859	5
69	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	13	8	24	2
70	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	29	17	28	-11
71	(S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	211	238	538	13
72	(R)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	90	12	43	9

ES 2 735 422 T3

73	3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	1923	1446	2450	sd
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-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	13	7	20	sd
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
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
80	6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	72% (a 10 µM)	1310	496	18
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% (a 10 µM)	36% (a 10 µM)	2305	36
82	6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	67% (a 10 µM)	1498	1034	7
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
84	3-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	627	103	337	-5
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-a]pirazin-8(7H)-ona	484	308	548	-32
89	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	65% (a 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-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	71	11	79	57
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-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	48	38	51	sd
97	7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	202	82	128	-8
98	3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	287	102	135	4
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
99, Isómero 2	7-(3-fluorobencil)-3-(hexahidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, Isómero 2	47% (a 10 µM)	760	119	6
100, Isómero 1	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	306	223	43	11
100, Isómero 2	7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	333	93	33	-21

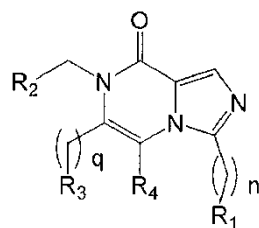
"sd" significa sin determinar

La Tabla 1 enumera el valor IC₅₀ para la inhibición de la PDE1 mediante los compuestos de la invención. El valor IC₅₀ se refiere a la concentración (nM) del compuesto que debe alcanzar una inhibición del 50% de la enzima PDE1 a una concentración específica del sustrato.

5 Para algunos compuestos, la inhibición de la PDE se enumera como un % de inhibición en determinada concentración.

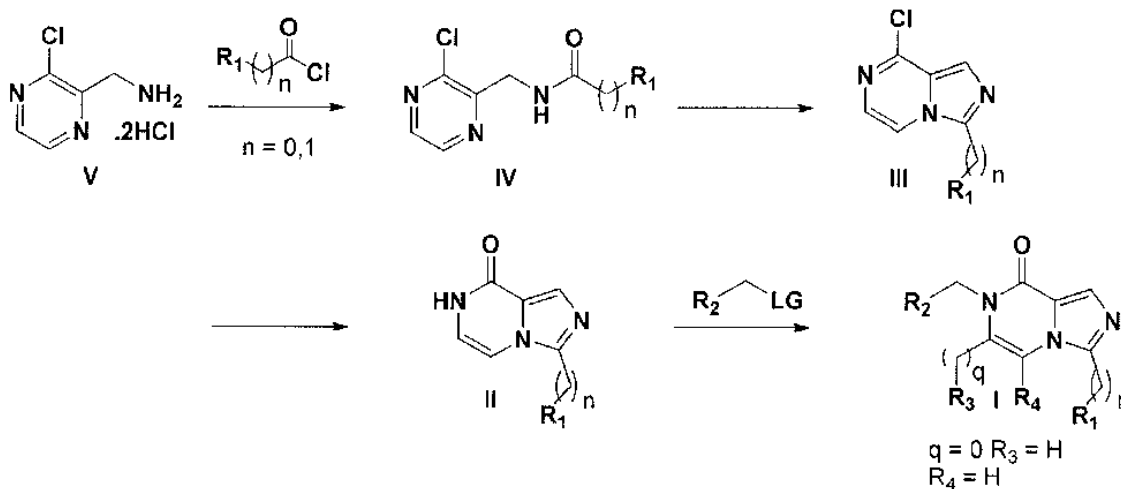
A los efectos comparativos, la tabla también enumera el % de inhibición de la PDE9 a 10 µM.

Los ensayos de PDE1 y PDE9 se describen en la sección experimental.

Sección experimental**Preparación de los compuestos de la invención**

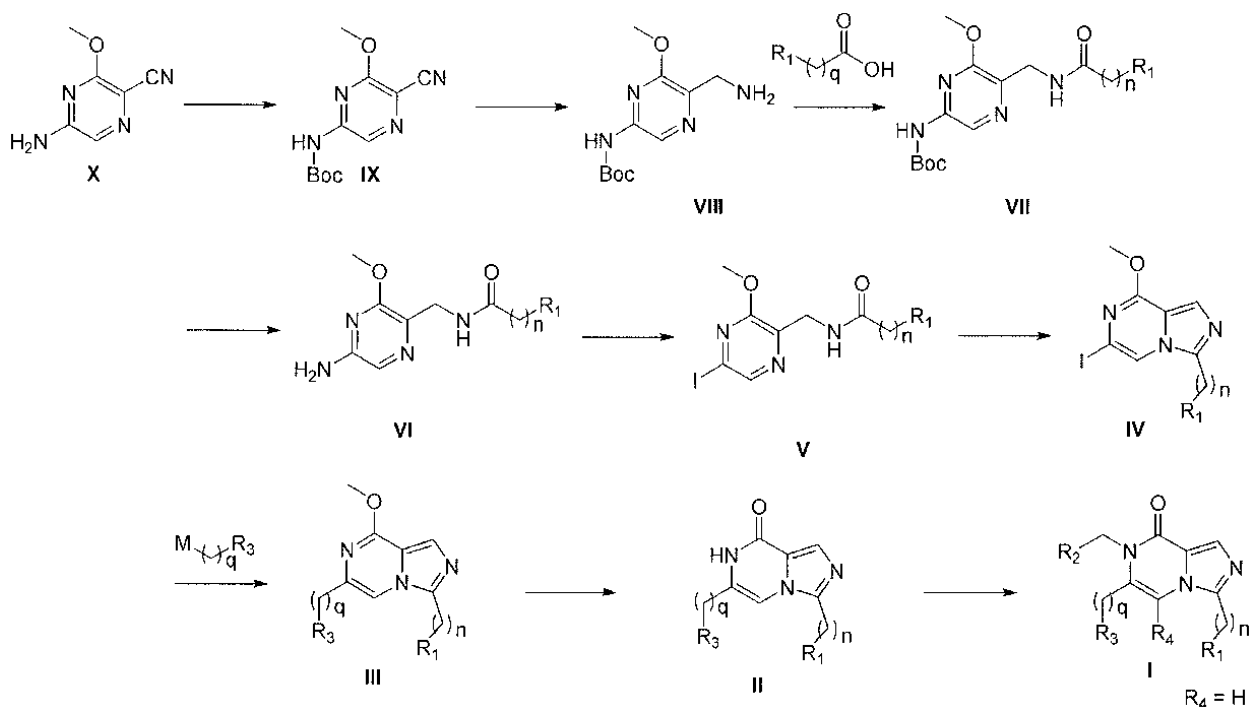
(I)

- 5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones que son conocidas para los entendidos en la técnica. Los materiales de inicio utilizados en la presente están disponibles a nivel comercial o se pueden preparar mediante métodos de rutina conocidos en la técnica, como aquellos métodos descritos en los libros de referencia estándar "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII" (publicado por Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Los métodos preferidos incluyen, a modo no taxativo, aquellos descritos a continuación.
- 10 Los esquemas son representativos de métodos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. No restringen el alcance de la invención de manera alguna. Salvo que se indique lo contrario, en los esquemas de reacción y en la discusión que sigue, R₁-R₄ son como se define en la reivindicación 1.

Métodos generales:**Método 1:**

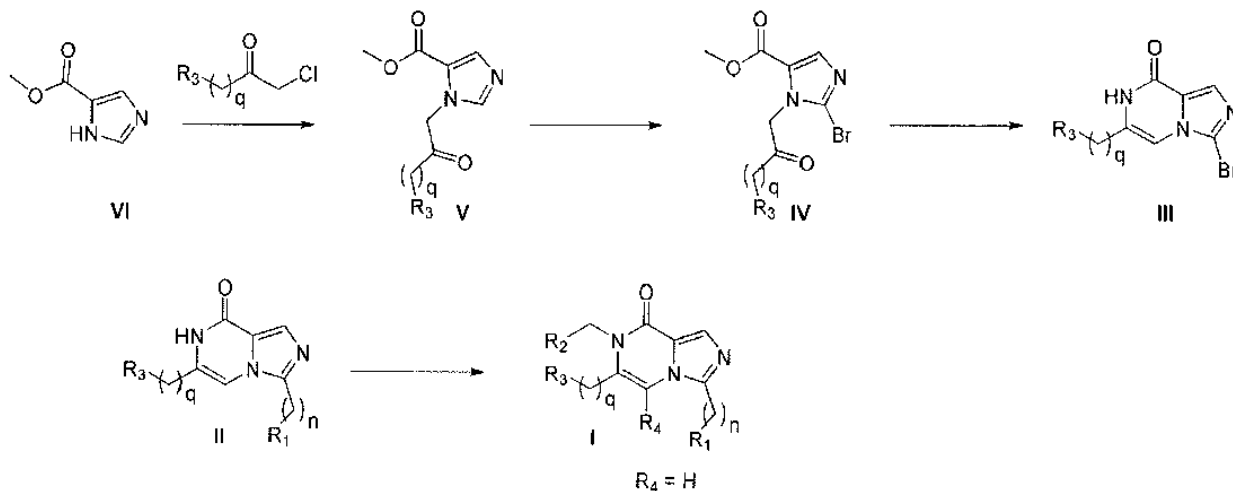
- 15 En resumen, los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de dihidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metanamina **V** (CAS: 867165-53-5). La reacción de dihidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metanamina **V** con un derivado ácido ejemplificado, a modo no taxativo, por un cloruro ácido en condiciones adecuadas para la formación de amida, utilizando una base ejemplificada, a modo no taxativo, por trietilamina y un disolvente / mezcla de disolvente como dimetilformamida y diclorometano genera amida **IV**. El intermedio **III** se puede preparar a partir de **IV** mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente 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 ejemplificadas mediante, a modo no taxativo, ácido hidrolórico en una mezcla de disolvente como agua y 1,4-dioxano. El compuesto **I** se forma a partir de imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona **II** mediante el tratamiento con un reactivo alquilante ejemplificado, a modo no taxativo,
- 20 en un bromuro de alquilo utilizando una base ejemplificada, a modo no taxativo, en carbonato de potasio en un disolvente como dimetilformamida.
- 25

Método 2:



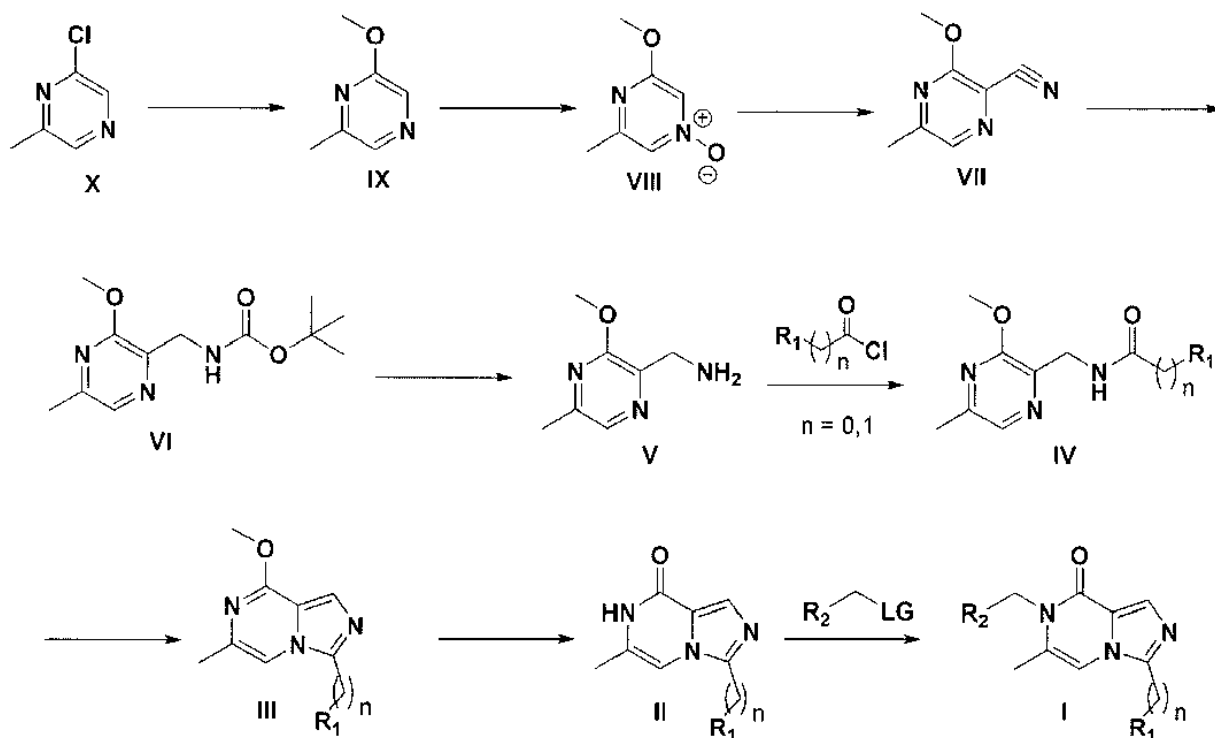
En resumen, los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de 5-amino-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo **V** (CAS: 1137478-55-7). La reacción de 5-amino-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo **X** con dicarbonato de di-tert-butilo y un catalizador ejemplificado, a modo no taxativo, en N,N-dimetilpiridina-4-amina en un disolvente como diclorometano genera pirazina **IX**. La hidrogenación de **IX** con un catalizador ejemplificado, a modo no taxativo, en Níquel Raney en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente como metanol genera amina **VIII**. Los compuestos de fórmula **VII** se pueden preparar con compuestos de fórmula **VIII** y un ácido carboxílico utilizando condiciones de formación de un enlace amida estándar ejemplificados, a modo no taxativo, en hexafluorofosfato de HATU (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] piridinio3-óxido), una base, ejemplificada, a modo no taxativo, en trietilamina en un disolvente como diclorometano. Los compuestos protegidos con Boc de fórmula **VII** se pueden desproteger en compuestos de fórmula **VI** utilizando condiciones de desprotección estándar ejemplificadas, a modo no taxativo, en ácido trifluoroacético en un disolvente como diclorometano. El tratamiento de compuestos de fórmula **VI** con nitruro de isoamilo, yoruro de cobre y diyodometano en un disolvente como tetrahidrofurano genera compuestos de fórmula **V**. Los compuestos de fórmula **V** se pueden convertir en imidazopyrazinas de fórmula **IV** mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente como 1,4-dioxano. Las imidazopyrazinas de fórmula **III** se preparan a partir de **IV** utilizando condiciones de reacción de acoplamiento cruzado estándar ejemplificadas, a modo no taxativo, por una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Dichas condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican, a modo no taxativo, mediante el uso de un éster de ácido borónico, carbonato de potasio como la base, una mezcla de 1,4-dioxano y agua como el disolvente y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) ($Pd(dppf)Cl_2$) como el catalizador. Las imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas de fórmula **II** se preparan mediante el tratamiento de compuestos de fórmula **III** con un ácido ejemplificado, a modo no taxativo, en ácido hidroclicórico en una mezcla de disolventes como agua y metanol. Las imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas de fórmula **I** se preparan mediante la alquilación de **II** con un reactivo alquilante ejemplificado, a modo no taxativo, en un bromuro de alquilo utilizando una base ejemplificada, a modo no taxativo, por carbonato de potasio en un disolvente como dimetilformamida.

Método 3:



En resumen, los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo VI (CAS: 17325-26-7). La reacción de 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo VI con una cetona α -halogenada ejemplificada, a modo no taxativo, en una α -cloroacetona, bajo la influencia de una base ejemplificada, a modo no taxativo, en carbonato de potasio en un disolvente como acetona genera imidazol V. El tratamiento de imidazol V con un reactivo de bromado ejemplificado, a modo no taxativo, N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un iniciador radical ejemplificado, a modo no taxativo, por azobisisobutironitrilo (AIBN) genera imidazol IV. Los compuestos de fórmula III se forman mediante el tratamiento de imidazol IV con acetato de amonio en un disolvente como 1,4-dioxano. Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir del intermedio III utilizando condiciones de reacción de acoplamiento cruzado estándar ejemplificadas, a modo no taxativo, por una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Dichas condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican, a modo no taxativo, mediante el uso de un éster de ácido bórico, carbonato de potasio como la base, una mezcla de 1,4-dioxano y agua como el disolvente y $(Pd(dppf)Cl_2)$ como el catalizador. En algunos ejemplos, R_1 contiene un enlace carbono-carbono no saturado que se puede reducir mediante hidrogenación en condiciones conocidas por los entendidos en la técnica. Las imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas de fórmula I se preparan mediante la alquilación con un reactivo alquilante ejemplificado, a modo no taxativo, en un bromuro de alquilo utilizando una base ejemplificada, a modo no taxativo, en carbonato de potasio en un disolvente como dimetilformamida.

Método 4:



En resumen, los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de 2-cloro-6-metoxipirazina X disponible comercialmente (CAS: 38557-71-0). La reacción de 2-cloro-6-metilpirazina X con metóxido de sodio en metanol genera pirazina IX. El N-óxido VIII se puede preparar a partir de IX, mediante el tratamiento con un oxidante, que no se limita a metaborato de sodio y peróxido de hidrógeno, en un disolvente como ácido acético. La reacción de VIII con una fuente de cianuro, como cianuro de trimetilsililo y bromuro de zinc(II), utilizando una base ejemplificada, a modo no taxativo, por trietilamina y un disolvente/mezcla de disolvente como acetonitrilo genera cianuro VII. La reducción de VII no limitada al níquel Raney e hidrógeno, en presencia de anhídrido de Boc, produce carbamato VI. La amina V se puede liberar mediante el uso de ácido trifluoroacético a partir de VI. La reacción de amina V con un derivado ácido ejemplificado, a modo no taxativo, por un cloruro ácido en condiciones adecuadas para la formación de amida, utilizando una base ejemplificada, a modo no taxativo, por trietilamina y un disolvente / mezcla de disolvente como dimetilformamida y diclorometano genera amida IV. El intermedio III se puede preparar a partir de IV mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente 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 ejemplificadas mediante, a modo no taxativo, ácido hidrocórico en una mezcla de disolvente como agua y 1,4-dioxano. El compuesto I se forma a partir de imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona II mediante el tratamiento con un reactivo alquilante ejemplificado, a modo no taxativo, en un bromuro de alquilo utilizando una base ejemplificada, a modo no taxativo, en carbonato de potasio en un disolvente como dimetilformamida.

Métodos analíticos

Los datos analíticos LC-MS se obtuvieron utilizando los métodos identificados a continuación.

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

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

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

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

Método 5: Se utilizó Waters Acquity UPLC-MS Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema del disolvente: A = / agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo /agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y un caudal de 1,2 mL/min.

Método 6: Se utilizó Waters Acquity UPLC-MS Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema del disolvente: A = / agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y un caudal de 1,2 mL/min.

Método 7: Se utilizó Waters Acquity UPLC-MS Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema del disolvente: A = / agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo /agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 98:02 a 0:100 en 1,0 minutos y un caudal de 1,2 mL/min.

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

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

Método 10: Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con un detector ELS. Columna: Xtimate C18 2,1*30mm,3µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema del disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9996:0,0004) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,9998:0,0002); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 100:0 a 40:60 en 1,5 minutos y un caudal de 1,2 mL/min.

5 **Método 11:** Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con un detector ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18,2.1*50mm,5µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Sistema del disolvente: A = agua/amoníaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 95:5 a 0:100 en 4,0 minutos y un caudal de 0,8 mL/min.

10 **Método 12:** Se utilizó un sistema Agilent 1100 LCMS con un detector ELS. Columna: YMC ODS-AQ 5 µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema del disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 99:1 a 5:95 en 3,5 minutos y un caudal de 0,8 mL/min.

15 **Método 13:** Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con un detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema del disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y un caudal de 0,8 mL/min.

20 **Método 14:** Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con un detector ELS. Columna: Xtimate C18 2,1*30mm,3µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema del disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9996:0,0004) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,9998:0,0002); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 100:0 a 40:60 en 6,0 minutos y un caudal de 0,8 mL/min. **Método 15:** Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con un detector ELS. Columna: MERCK, RP-18e 25-2mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema del disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9996:0,0004) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,9998:0,0002); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 95:5 a 5:95 en 0,7 minutos y un caudal de 1,5 mL/min.

25 **Método 16:** Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con un detector ELS. Columna: Xtimate C18 2,1*30mm,3µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema del disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9996:0,0004) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,9998:0,0002); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 100:0 a 40:60 en 0,9 minutos y un caudal de 1,2 mL/min.

30 **Método 17:** Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con un detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5µm; 2,0x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema del disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 90:10 a 0:100 en 4,0 minutos y un caudal de 0,8 mL/min.

35 **Método 18:** Se utilizó un sistema Agilent 1200 LCMS con un detector ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18,2.1*50mm,5µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Sistema del disolvente: A = agua/amoníaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 85:15 a 0:100 en 3,4 minutos y un caudal de 0,8 mL/min.

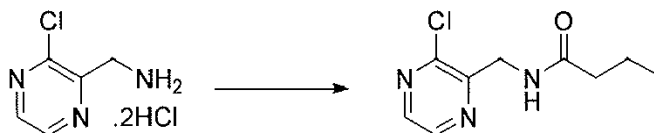
Método 19: Se utilizó Waters Acquity UPLC-MS Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema del disolvente: A = / agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 98:2 a 0,1:99,9 en 1,0 minutos y un caudal de 1,2 mL/min.

40 Se realizó una purificación LC-MS preparativa en un instrumento PE Sciex API 150EX con una ionización química a presión atmosférica. Columna: 50 X 20 mm de YMC ODS-A con una granulometría de 5 µm; sistema disolvente: A = / agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo /agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: Elución lineal del gradiente con A:B = 80:20 a 0:100 en 7 minutos y un caudal de 22,7 mL/min. La recolección de la fracción se realizó mediante una detención MS de flujo dividido.

45 Se realizó SFC preparativo en un instrumento Thar 80. Las condiciones ejemplificadas pueden ser, a modo no taxativo: Columna AD de 250 X 30mm con una granulometría de 20 µm; Temperatura de la columna: 38°C, fase móvil: CO₂/ EtOH(0,2%NH₃H₂O) supercrítico =45/55.

Intermediarios:

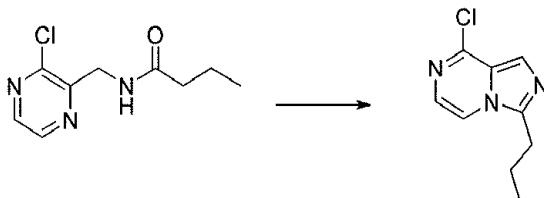
N-((3-cloropirazin-2-il)metil)butiramida:



50 A una solución enfriada a hielo de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (2,0 g, 14 mmol) en diclorometano (50 mL) y dimetilformamida (10mL) se agregó trietilamina (4,5 g, 45 mmol), seguido de cloruro de butirilo (2,0 g, 14 mmol). La

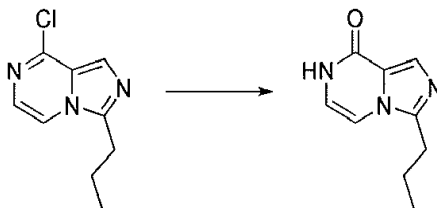
reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (2x250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)butiramida 2,4 g (81%).

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



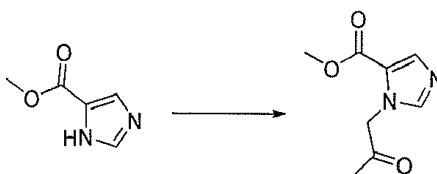
5 A una solución de *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)butiramida (2,4 g, 11 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó POCl₃ (3,44 g, 22,5 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 hrs y posteriormente se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cuidadosamente NaHCO₃ ac. saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 8-cloro-3-propilimidazo[1,5-a]pirazina 2 g (63%).

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



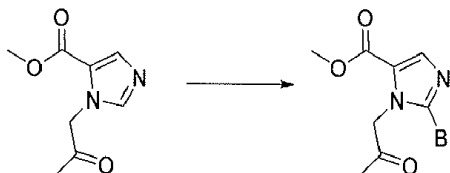
15 Una solución de 3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,51 mmol) en Una mezcla de 1,4-dioxano (10 mL) y H₂O (4mL) se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con NaHCO₃ (ac.), posteriormente salmuera,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

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

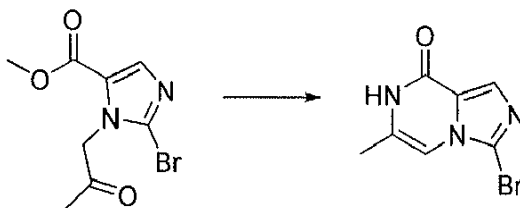


20 Una mezcla de 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (20 g, 0,16 mol), 1-cloropropan-2-ona (22 g, 0,24 mol), y carbonato de potasio (44 g, 0,32 mol) en acetona (400 mL) se agitó a 30°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con H₂O (3x50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 1-(2-oxopropil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo 10 g (35%).

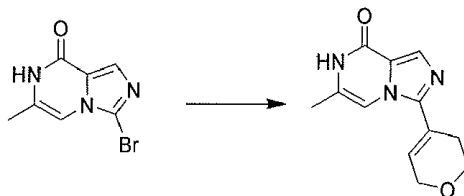
2-bromo-1-(2-oxopropil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo:



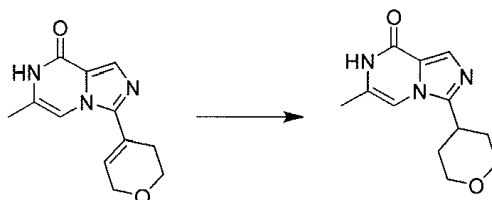
30 Una mezcla de 1-(2-oxopropil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (10 g, 55 mmol), *N*-bromosuccinimida (12,7 g, 71,4 mmol) y azobisisobutironitrilo (1,8 g, 11 mmol) en cloroformo (100 mL) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida 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:

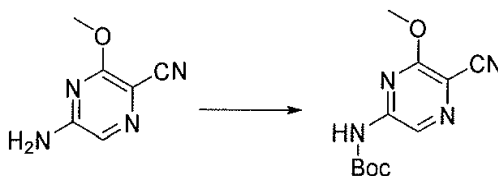
5 Una mezcla de 2-bromo-1-(2-oxopropil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (14 g, 50 mmol) y acetato de amonio (16,5 g, 215 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se agitó a 90°C durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y se lavó con agua (3×100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con anhídrido Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida 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:

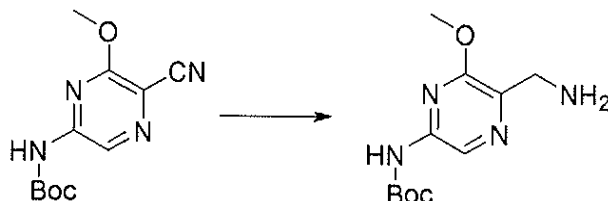
10 Una mezcla de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (4,5 g, 20 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,97 g, 23,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,9 g, 3,95 mmol), carbonato de potasio (5,5 g, 39 mmol) y H₂O (10 mL) en 1,4-dioxano (40 mL) se agitó a 100°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida 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:

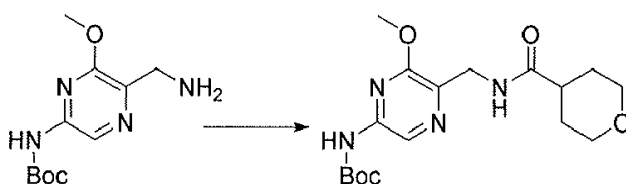
20 Una mezcla de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (4,0 g, 17 mmol) y 10% Pd/C (300 mg) en tetrahidrofurán (15 mL) se agitó a 15° C durante 7 hrs bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-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

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

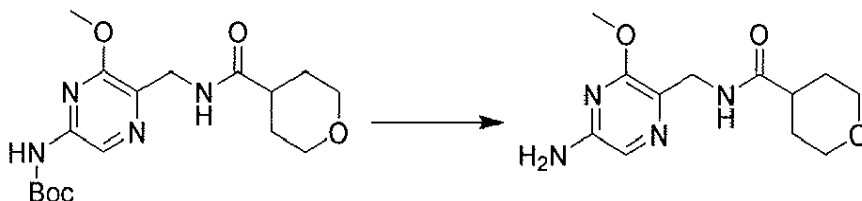
25 Una solución de 5-amino-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo (4,70 g, 31,3 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (8,9 g, 41 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (38 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (150 mL) se agitó a 30°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de 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*:

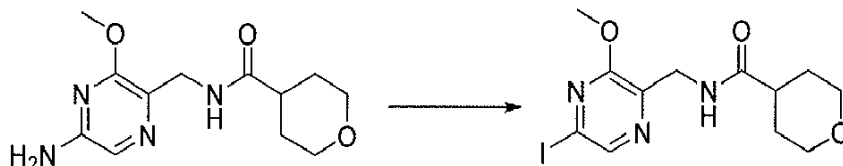
5 Una mezcla de (5-ciano-6-metoxipirazin-2-il)carbamato de *terc-butilo* (9,0 g, 36 mmol), tamiz Raney Ni 40-60 (5 g) y NH₃ sat. en metanol (2 mL) en metanol (100 mL) se agitó a 30°C durante 12 hrs bajo H₂ (45 psi). La reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar carbamato de (5-(aminometil)-6-metoxipirazin-2-il)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

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

10 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 3-óxido de hexafluoro fosfato 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 mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar (6-metoxi-5-((tetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)metil)pirazin-2-il)carbamato de *terc-butilo* 8 g (69,4%).

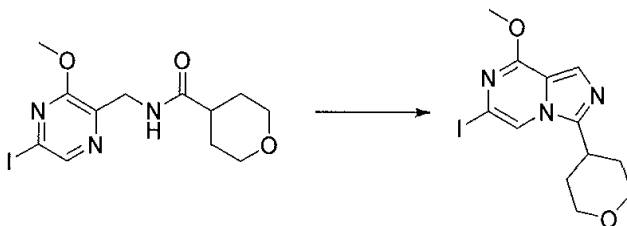
15 N-((5-Amino-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida:

20 Una solución de (6-metoxi-5-((tetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)metil)pirazin-2-il)carbamato de *terc-butilo* (8 g, 21,8 mmol) y ácido trifluoroacético (40 mL) en diclorometano(40 mL) se agitó a 30°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (100 mL), y se lavó con NaHCO₃ hasta llegar a un pH=8, la capa orgánica se lavó con agua (3×20 mL), se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida 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 g (65,4%).

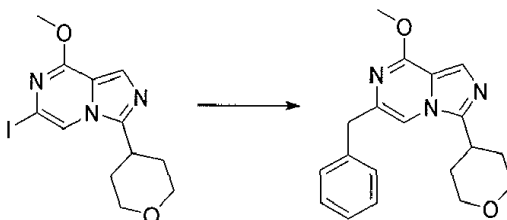
N-((5-yodo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida:

25 Una solución de N-((5-amino-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (2,40 g, 9,01 mmol), cobre(I)yoduro (1,72 g, 9,01 mmol), nitrito de isoamilo (1,58 g, 13,5 mmol) y diiodometano (2,41 g, 9,01 mmol) en tetrahydrofurán (50 mL) se agitó a 75°C durante 6 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar N-((5-yodo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida 2,20 g (64,7%).

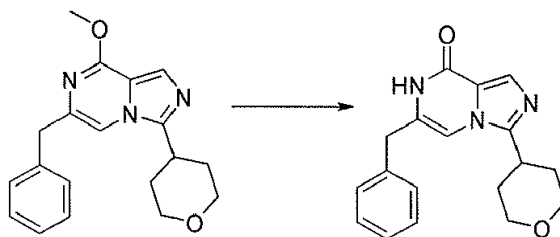
30

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

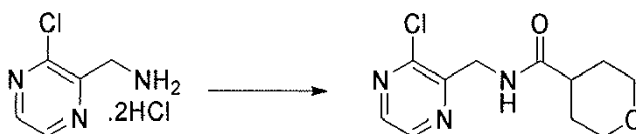
A una solución de *N*-((5-yodo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (2 g, 5,30 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se agregó cloruro de fosforilo (8,13 g, 53,0 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 85°C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano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

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

Una mezcla de 6-yodo-8-metoxi-3-(tetrahydro-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)Cl₂ (51 mg, 0,07 mmol), K₂CO₃ (577 mg, 4,18 mmol) y H₂O (3 mL) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 80°C durante 12 hrs bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 6-bencil-8-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina 260 mg (52%).

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

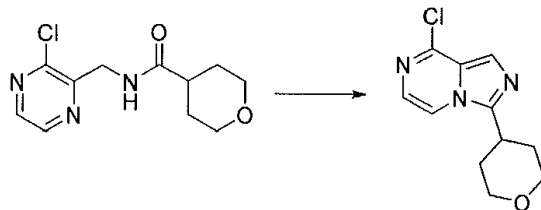
Una solución de 6-bencil-8-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (320 mg, 0,990 mmol) y HCl 2M ac. (8 mL) en metanol (20 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter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

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

A una solución de dihidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (3,8 g, 18 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se agregó trietilamina (5,7g, 56 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C, cloruro de tetrahydro-2H-piran-4-carbonilo (2,9 g, 19 mmol) se agregó por goteo. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

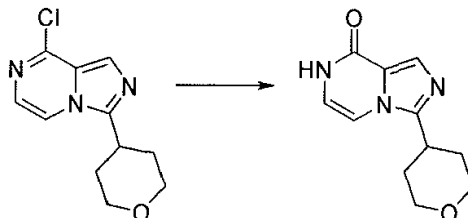
eluyendo con acetato de etilo para proporcionar *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida 2,4 g (54%).

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



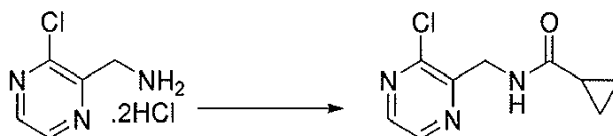
5 A una solución de *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (2,5 g, 9,8 mmol) en anhido 1,4-dioxano (20 mL) se agregó cloruro de fosforilo (3,4 g, 22 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Posteriormente, la solución se enfrió y se vertió en agua (100 mL), pH se ajustó a 8-9 mediante la adición de acuoso saturado K₂CO₃, la mezcla bruta se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 8-cloro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina 2,1 g (90%).

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



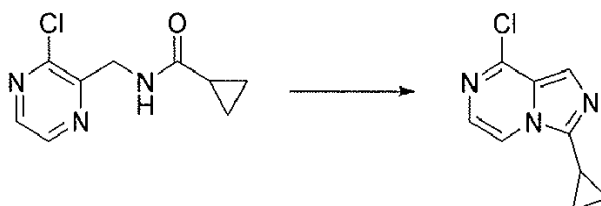
15 A una solución de 8-cloro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina (2,1 g, 8,8 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó HCl 2 M ac. (10 mL). La solución se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y pH se ajustó a 8-9 mediante la adición de acuoso saturado K₂CO₃. La mezcla bruta se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (150 mL) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando una mezcla de diclorometano y metanol (10:1) para proporcionar 3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona 1,6 g (81%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,55 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 4H). LC-MS: (*m/z*) 220,1 (MH⁺)
20 *t*_R (minutos, método 3) = 1,37 minutos

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



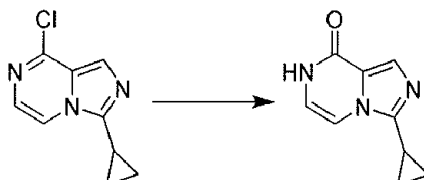
25 A una solución de dihidrocloruro de (3-cloropirazin-2-il)metanamina (4,0 g, 19 mmol) en DMF anhido (20 mL) se agregó Et₃N (1,9 g, 18,5 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,3 g, 22 mmol) se agregó por goteo. La reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 2/1 para proporcionar *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida 3,3 g (85%).
30

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



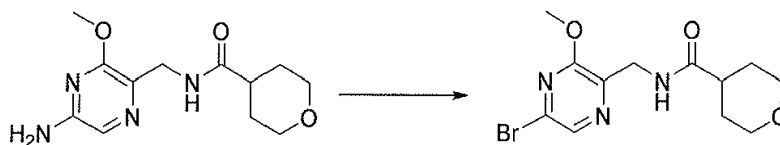
5 A una solución de *N*-((3-cloropirazin-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (3,3 g, 15,6 mmol) en anhídrido 1,4-dioxano (30 mL) se agregó cloruro de fosforilo (5,3 g, 35 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Posteriormente, la solución se enfrió en un baño de hielo y se vertió en agua (50 mL). El pH se ajustó a 8-9 mediante la adición de acuoso saturado K₂CO₃, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2×50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando éter de petróleo/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(7*H*)-ona:



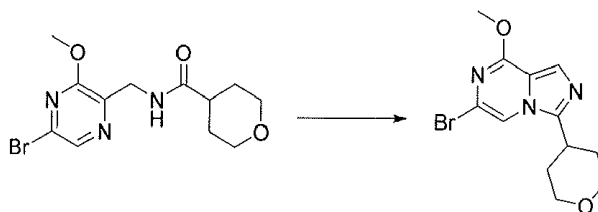
10 A una solución de 8-cloro-3-ciclopropilimidazo[1,5-*a*]pirazina (2,5 g, 13 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó HCl 2 M ac. (10 mL). La solución se agitó a 80°C durante 2 hrs. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó a 8-9 mediante la adición de K₂CO₃ acuoso saturado, la mezcla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

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

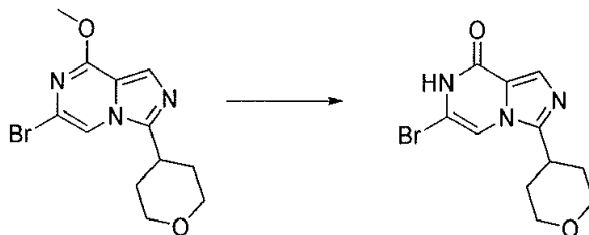


20 Una solución de NaNO₂ (972 mg, 14,09 mmol) en H₂O (100 mL) se agregó a una solución agitada de *N*-((5-amino-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (2,5 g, 9,4 mmol) en HBr 40% ac. (33 mL) a 0°C. Después de agitarse durante 1,5 hrs, se agregó CuBr (2,02 g, 14,1 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. El valor del pH se ajustó hasta un pH de 8 mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar *N*-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida 800 mg (25%).LC-MS: (*m/z*) 331,8 (MH⁺) *t*_R (minutos, método 2) = 0,723 minutos

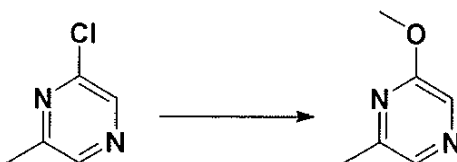
6-Bromo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazina:



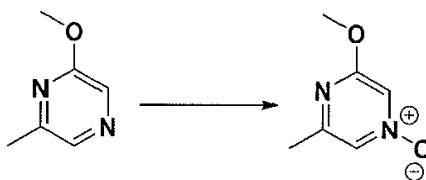
30 A una solución de *N*-((5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (800 mg, 2,42 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se agregó cloruro de fosforilo (3,8 g, 25 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó hasta 70°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (100 mL) y hielo-agua (60 mL). El valor del pH se ajustó hasta un pH de 8 mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 6-bromo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

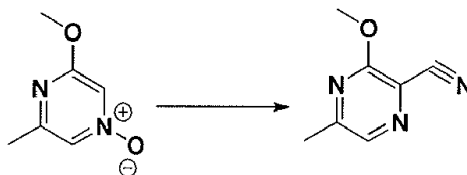
5 A una solución de 6-bromo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (200 mg, 0,641 mmol) en diclorometano (30 mL) se agregó tribromuro de boro (1,61 g, 6,41 mmol) a 0°C. La reacción se calentó hasta 20°C y se agitó durante 3 horas. La solución se inactivó con agua (2 mL) a 0°C. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 6-bromo-3-(tetrahydro-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 minutos

2-metoxi-6-metilpirazina

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

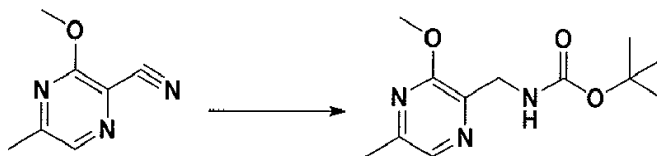
1-óxido de 3-metoxi-5-metilpirazina

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

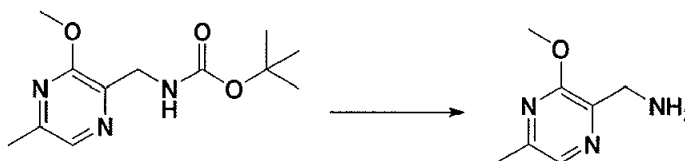
3-metoxi-5-metilpirazina-2-carbonitrilo

25 A una mezcla de 1-óxido de 3-metoxi-5-metilpirazina (10 g, 71,4 mmol) en MeCN (200 mL) se agregó TMSCN (24,8 g, 249,8 mmol) y trietilamina (36,1 g, 356,8 mmol), ZnBr₂ (32,1 g, 142,7 mmol). La mezcla se agitó a 85-90°C durante 16 horas. La mezcla se concentró al 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 al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para proporcionar 3-metoxi-5-metilpirazina-2-carbonitrilo (4,1 g, 38% de rendimiento).

30

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

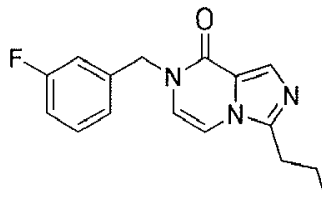
5 A una solución de 3-metoxi-5-metilpirazina-2-carbonitrilo (6,22 g, 41,7 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó (Boc)₂O (13,65 g, 62,6 mmol) y Raney Ni (2,0 g). La mezcla se agitó a 20-25°C bajo H₂ (45 psi) durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para proporcionar ((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamato de *terc-butilo* (7,7 g, 72% de rendimiento).LC-MS: *t_R* = 0,70 min (método 15), *m/z* = 254,0 [M + H]⁺.

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

10 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 agregó TFA (20 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaOH 2 M ac. (200 mL), se extrajo con DCM (100 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (2,5 g, 54% de rendimiento).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]⁺.

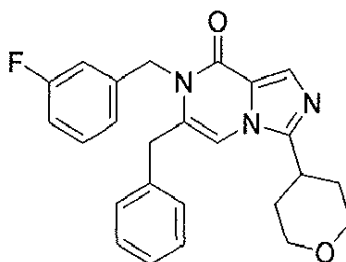
15

Compuestos de la invención: (Ejemplos 1,6-13,66-68 no forman parte de la invención).

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

20 A una solución de 3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (1,2 g, 6,8 mmol) en DMF (10 mL) se agregó carbonato de potasio (1,4 g, 10 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,54 g, 8,13 mmol). La mezcla se agitó a 60-70°C durante 2 hrs y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. a la reacción se agregó agua (75 mL) y esta se extrajo con acetato de etilo (2×50mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró al vacío.

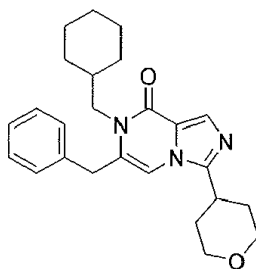
25 El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1,5 g (78%) de 7-(3-fluorobencil)-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona.¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 3H), 7,00 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).LC-MS: (*m/z*) 286,1 (MH⁺) *t_R* (minutos, método 3) = 2,19 minutos

Ejemplo 2

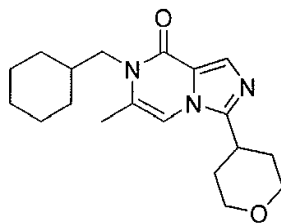
30

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

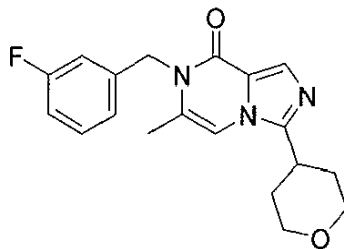
Una mezcla de 6-bencil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0,647 mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (159 mg, 840 μ mol) y carbonato de potasio (179 mg, 1,29 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (3×5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo y acetato de etilo 1:2, para proporcionar 6-bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 80 mg (28%).¹H NMR (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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

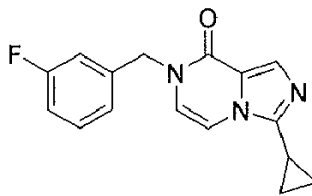
Una mezcla de 6-bencil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 0,19 mmol), (bromometil)ciclohexano (52 mg, 0,29 mmol) y carbonato de potasio (54 mg, 0,39 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 75°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó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

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

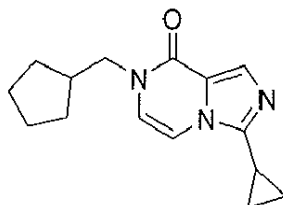
Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 0,21 mmol), (bromometil)ciclohexano (57 mg, 0,32 mmol) y carbonato de potasio (59 mg, 0,43 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó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

5 Una mezcla 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 K_2CO_3 (59 mg, 0,43 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al 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 al vacío. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 20 mg (27%).¹H NMR (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

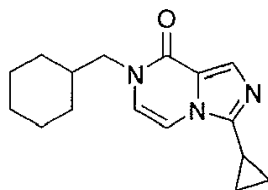
Ejemplo 6**3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

15 A una solución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,71 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se agregó K_2CO_3 (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 mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-ciclopropil-7-(3-fluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 280 mg (58%).¹H NMR (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

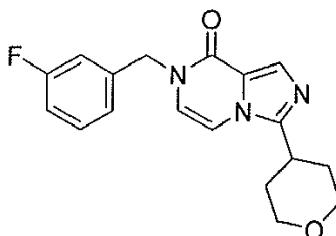
Ejemplo 7**7-(Ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

25 A una solución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,71 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se agregó 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 mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclopentilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 210 mg (47%).¹H NMR (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

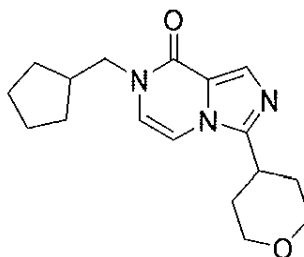
30

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

5 A una solución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,71 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se agregó 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 mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclohexilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 195 mg (42%). 1H NMR (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

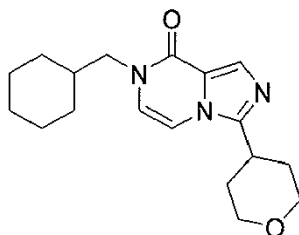
Ejemplo 9**7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

15 A una solución de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 0,91 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se agregó K_2CO_3 (189 mg, 1,37 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (207 mg, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 190 mg (64%). 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 Mhz): δ 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,30-3,29 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 4H). LC-MS: (m/z) 328,1 (MH^+) t_R (minutos, método 1) = 1,92 minutos

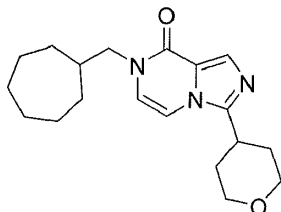
Ejemplo 10**7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

25 A una solución de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1,82 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se agregó K_2CO_3 (503 mg, 3,64 mmol) y (bromometil)ciclopentano (445 mg, 2,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 290 mg (53%). 1H NMR (DMSO- d_6 , 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

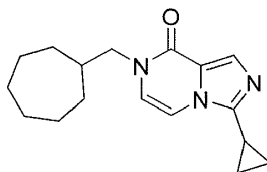
30

Ejemplo 11**7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

5 A una solución de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,37 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se agregó K₂CO₃ (379 mg, 2,74 mmol) y (bromometil)ciclohexano (364 mg, 2,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 240 mg (55%).¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,30-3,29 (m, 1H), 1,78-1,52 (m, 10H), 1,10-1,06 (m, 3H), 0,93-0,91 (m, 2H).LC-MS: (*m/z*) 316,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,44 minutos.

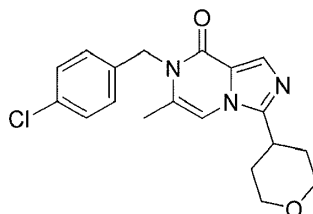
Ejemplo 12**7-(Cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

15 A una solución de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,37 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se agregó K₂CO₃ (568 mg, 4,11 mmol) y metanosulfonato de cicloheptilmetilo (565 mg, 2,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 140 mg (30%).¹H NMR (DMSO-d₆, 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

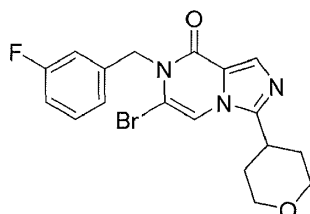
Ejemplo 13**7-(Cicloheptilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

25 A una solución de 3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,71 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se agregó K₂CO₃ (709 mg, 5,1 mmol) y metanosulfonato de cicloheptilmetilo (706 mg, 3,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(cicloheptilmetil)-3-ciclopropilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona 115 mg (24%).¹H NMR (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 (brs, 1H), 1,91-1,02 (m, 12H), 1,01-0,91 (m, 4H).LC-MS: (*m/z*) 286,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,54 minutos.

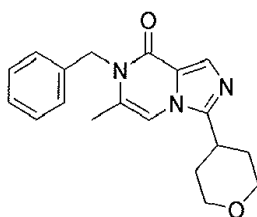
30

Ejemplo 14**7-(4-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

5 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,429 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 mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (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

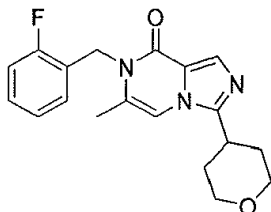
Ejemplo 15**6-Bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

15 Una mezcla 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 mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (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:**

25 Una mezcla 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 mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (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

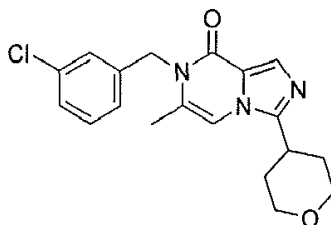
Ejemplo 17



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

5 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-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 mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (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

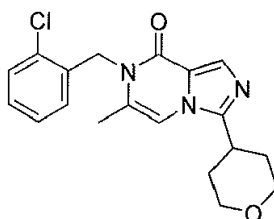
Ejemplo 18



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

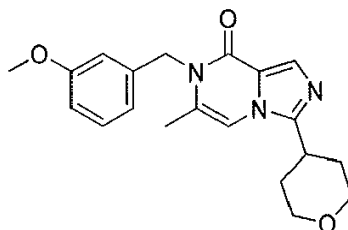
15 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometil)-3-clorobenceno (132 mg, 0,643 mmol) y K_2CO_3 (119 mg, 0,857 mmol) en DMF (1,0 mL) se agitó a 65°C durante 12 horas. a la mezcla se agregó Cs_2CO_3 (280 mg, 0,857 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante otra hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (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

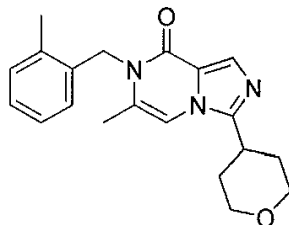


7-(2-Clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

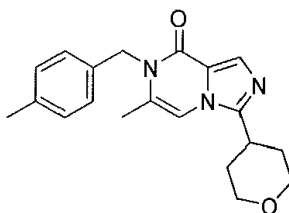
25 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometil)-2-clorobenceno (132 mg, 0,643 mmol) y Cs_2CO_3 (279 mg, 0,857 mmol) en DMF (2,0 mL) se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (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:**

5 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 Cs₂CO₃ (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 al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (CDCl₃, 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

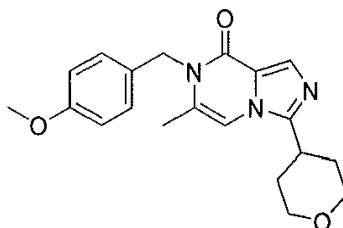
Ejemplo 21**6-Metil-7-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

15 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-metilbenceno (119 mg, 0,643 mmol) y K₂CO₃ (119 mg, 0,857 mmol) en DMF (2,0 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. a la mezcla se agregó Cs₂CO₃ adicional (280 mg, 0,86 mmol) y la reacción se agitó a 70°C durante otras 13 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (CDCl₃, 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

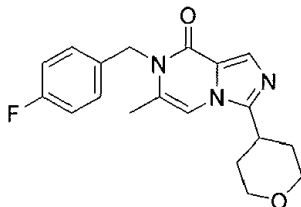
Ejemplo 22**6-Metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

25 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)-4-metilbenceno (119 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 mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (CDCl₃, 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.

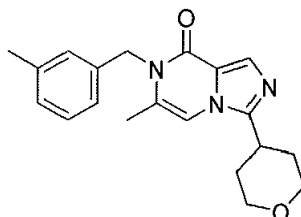
30

Ejemplo 23**7-(4-Metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

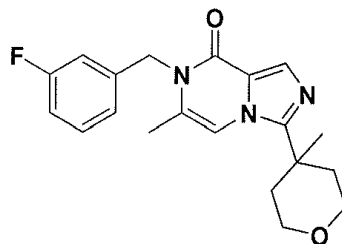
5 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,43 mmol), 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (129 mg, 0,643 mmol) y Cs₂CO₃ (280 mg, 0,857 mmol) en DMF (2,0 mL) se agitó a 70°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H).LC-MS: (*m/z*) 354,2 (MH⁺) *t_R* (minutos, método 3) = 2,26 minutos.

Ejemplo 24**7-(4-Fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

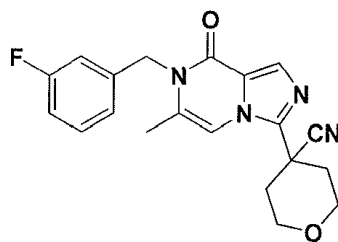
15 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (122 mg, 0,643 mmol) y Cs₂CO₃ (279 mg, 0,857 mmol) en DMF (2,0 mL) se agitó a 70°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,04 - 7,00 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,62 - 3,60 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H).LC-MS: (*m/z*) 342,1 (MH⁺) *t_R* (minutos, método 3) = 2,30 minutos

Ejemplo 25**6-Metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

25 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometil)-3-metilbenceno (119 mg, 0,643 mmol) y Cs₂CO₃ (280 mg, 0,857 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).LC-MS: (*m/z*) 338,1 (MH⁺) *t_R* (minutos, método 3) = 2,40 minutos.

Ejemplo 26:**7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

- 5 Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 0,98 mmol) y ácido 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (212 mg, 1,5 mmol) en DCM (6 mL) se agregó HATU (670 mg, 1,8 mmol) y Et₃N (198 mg, 1,96 mmol). La mezcla se agitó a 20-25°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (250 mg, 91% de rendimiento).
- 10 Etapa 2: A una solución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (300 mg, 1,07 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó POCl₃ (660 mg, 4,3 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con DCM (50 mL) y lentamente se agregó en agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazina (250 mg, 89% de rendimiento).
- 15 Etapa 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 agregó HCl 2M(ac.) (10 mL). La solución se agitó a 80-90°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL), se extrajo con DCM (100 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 6-metil-3-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (160 mg, 68% de rendimiento).LC-MS: *t*_R = 0,89 min (método 10), *m/z* = 248,3 [M + H]⁺.
- 20 Etapa 4: A una 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 anhidro (5 mL) se agregó K₂CO₃ (168 mg, 1,21 mmol). La mezcla se agitó a 60-70°C durante 16h. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.
- 25 El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:2) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blancuzco.¹H NMR (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)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo:**

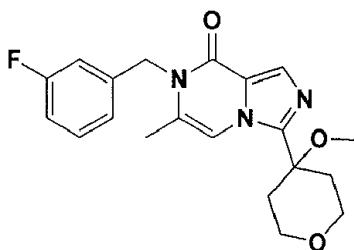
- 35 Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 0,65 mmol) y ácido 4-cianotetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (152 mg, 0,98 mmol) en DCM (6 mL) se agregó HATU (447 mg, 1,18 mmol) y Et₃N (132 mg, 1,31 mmol). La mezcla se agitó a 20-25°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice(éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar 4-ciano-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (100 mg, 53% de rendimiento).LC-MS: *t*_R = 0,61 min (método 2), *m/z* = 290,9 [M + H]⁺.
- 40 Etapa 2: A una solución de 4-ciano-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (100 mg, 0,34 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó POCl₃ (330 mg, 2,15 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La

mezcla se enfrió y lentamente se agregó en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc(30 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (80 mg, 85% de rendimiento).

5 Etapa 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 agregó HCl 2M (ac.) (2 mL). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La mezcla se concentró al vacío y se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró al vacío para proporcionar 4-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (70 mg, 92% de rendimiento) como un sólido blancuzco.LC-MS: t_R = 0,98 min (método 10), m/z = 259,2 [M + H]⁺.

10 Etapa 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 anhidro (5 mL) se agregó 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno (77 mg, 0,41 mmol) y K₂CO₃ (75 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 70-80°C durante 2h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa 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, 65% de rendimiento).¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).LC-MS: t_R = 2,69 min (método 3), m/z = 367,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 28:



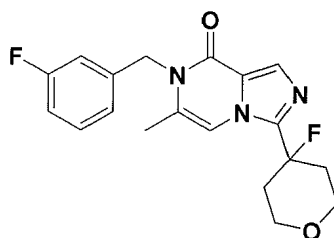
7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

20 Etapa 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 agregó K₂CO₃ (605 mg, 4,4 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL × 2); se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (420 mg, 57% de rendimiento).

25 Etapa 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 agregó n-BuLi (0,31 mL, 0,77 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. tetrahidro-4H-piran-4-ona (77 mg, 0,77 mmol) se agregó a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con acuoso saturado NH₄Cl (0,5 mL) y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con EtOAc (3 mL) y se filtró. la torta de filtrado se secó al vacío para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 47% de rendimiento).

35 Etapa 3: A una solución de 7-(3-fluorobencil)-3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 0,22 mmol) en THF (5 mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 13,4 mg, 0,36 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se agregó MeI (64 mg, 0,45 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 11,5 horas. La mezcla se inactivó con acuoso saturado NH₄Cl (0,5 mL) y se evaporó al 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 mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25 mg, 30% de rendimiento).¹H NMR (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 = 2,73min (método 3), m/z = 372,1 [M + H]⁺.

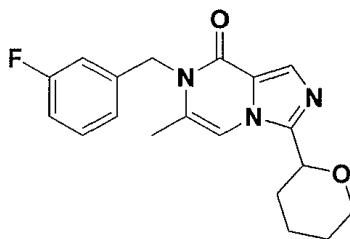
Ejemplo 29:



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

Etapa 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 agregó n-BuLi (2,5 M, 0,15 mL) (2,5 M en N-hexano) por goteo. La mezcla se agitó a -78°C durante 0,5 horas. Posteriormente, tetrahidro-4H-piran-4-ona (45 mg, 0,45 mmol) se agregó a la mezcla. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con acuoso saturado NH₄Cl (2 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1%~MeOH 10% en DCM) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 38% de rendimiento). LC-MS: *t_R* = 0,671 min (método 2), *m/z* = 358,1 [M + H]⁺.

Etapa 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 agregó DAST (trifloruro de dietilaminosulfuro) (28 mg, 170 μmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. agua (10 mL) se agregó a la mezcla. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante 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, 32% de rendimiento). ¹H NMR (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:**

Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,31 mmol) en DCM (8 mL) se agregó tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico ácido (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 mezcla se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con DCM (40 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de 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, 72% de rendimiento). LC-MS: *t_R* = 0,70 min (método 2), *m/z* = 266,2 [M + H]⁺.

Etapa 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 agregó POCl₃ (480 mg, 3,13 mmol). La solución se agitó a 90°C durante 2h. La mezcla se enfrió y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (ac.) (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina (200 mg, 86% de rendimiento).

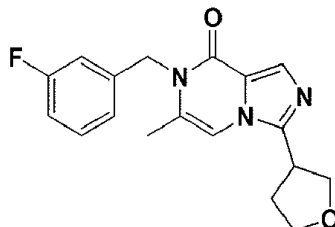
Etapa 3: A una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazina (270 mg, 1,09 mmol) en dioxano (8 mL) se agregó HCl 2M(ac.) (4 mL). La solución se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo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

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

Etapa 5: 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (130 mg, 380,8 μmol) se purificó mediante SFC. 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 1** (35 mg, 27% de rendimiento) se obtuvo. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19(s, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,76 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 3H). LC-MS: *t_R* = 2,33 min (método

3), $m/z = 342,1$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 5,478$ min, ee% = 99,90%. $[\alpha]_D^{20} +16,00$ (c = 0,10, $CHCl_3$). 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-pirán-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (33 mg, Rendimiento: 35%) se obtuvo. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19(s, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,77 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,67 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 3H). LC-MS: $t_R = 2,33$ min (método 3), $m/z = 342,1$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 5,789$ min, ee% = 98,92%. $[\alpha]_D^{20} -23,33$ (c = 0,10, $CHCl_3$).

Ejemplo 31:



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

10 Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,3 mmol) en DCM seco (10 mL) se agregó ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (228 mg, 2,0 mmol), Et_3N (265 mg, 2,6 mmol) y HATU (747 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 horas. agua (10 mL) se agregó a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en
15 bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10%~100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (200 mg, 61% de rendimiento).

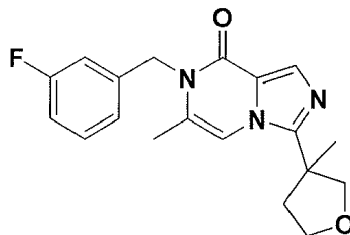
Etapa 2: A una solución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (300 mg, 1,19 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó $POCl_3$ (366 mg, 2,39 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 15°C y se ajustó hasta un pH=8 mediante $NaHCO_3$ acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL \times 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (300 mg).

Etapa 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 agregó HCl 2 N (2 mL). La mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 15°C y se extrajo con DCM (20 mL \times 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (210 mg, 74% de rendimiento).

Etapa 4: A una solución de 6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 912,24 μ mol) en DMF seco (5 mL) se agregó 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (259 mg, 1,37 mmol) y K_2CO_3 (252 mg, 1,82 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y H_2O (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL \times 2). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10%~100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 13% de rendimiento).

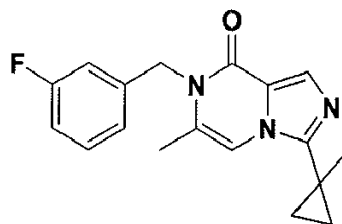
35 Etapa 5: 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 122,2 μ mol) se purificó mediante SFC para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 1** (16,43 mg, 41% de rendimiento). 1H NMR ($CDCl_3$ 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), $m/z = 328,0$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 4,503$ min, ee% = 99,8%; $[\alpha]_D^{20} +14,7$ (c = 0,10, DCM). 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (15,58 mg, 38% de rendimiento). 1H NMR ($CDCl_3$ 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), $m/z = 328,0$ $[M + H]^+$. 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:**

- 5 Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,3 mmol) en DCM (6 mL) se agregó ácido 3-metiltetrahidrofuran-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. agua (40 ml) se agregó, la mezcla se extrajo con DCM (40 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice(éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (300 mg, 67% de rendimiento, 78% de pureza).
- 10 Etapa 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 agregó POCl₃ (880 mg, 5,7 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado(50mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (350 mg, 94% de rendimiento).
- 15 Etapa 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 agregó HCl 2M(ac.) (4 mL). La solución se agitó a 80-90°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM(50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró al vacío para proporcionar 6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (260 mg, 92% de rendimiento).
- 20 Etapa 4: A una solución de 6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (260 mg, 1,1 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se agregó K₂CO₃ (308 mg, 2,2 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (316 mg, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a 70-80°C durante 2h. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄and se concentró al vacío para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (160 mg, 42% de rendimiento).
- 25 Etapa 5: 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (160 mg, 0,47 mmol) se separó mediante SFC para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 1** (37 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,94-6,82 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), . LC-MS: *t*_R = 2,47 min (método 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺. **SFC**: *t*_R = 4,91 min, ee% > 99%. [α]_D²⁰=+5,0(c= 0,10, MeOH).7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (44 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,94-6,82 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).LC-MS: *t*_R = 2,47 min (método 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺.**SFC**: *t*_R = 5,33 min, ee% > 99%. [α]_D²⁰=-3,0 (c= 0,10, MeOH).

Ejemplo 33:

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

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

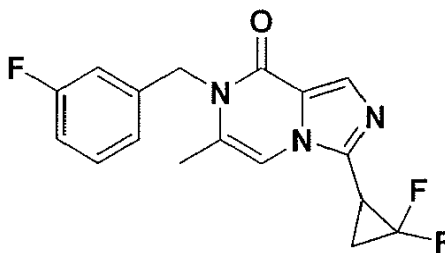
Etapa 2: Una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 0,65 mmol) en anhido DCM (3 mL) se enfrió a 0°C. Posteriormente, una solución de cloruro de 1-metilciclopropano-1-carbonilo (100 mg, 0,85 mmol) en DCM anhido (2 mL) se agregó por goteo y se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, la capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (120 mg, 78% de rendimiento). LC-MS: *t*_R = 0,66 min (método 2), *m/z* = 236,1 [M + H]⁺.

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

Etapa 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 agregó HCl 2M (ac.) (2 mL). La solución se agitó a 80-90°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró al vacío para proporcionar 6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (70 mg, 94% de rendimiento).

Etapa 5: A una solución de 6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (70 mg, 0,34 mmol) en DMF anhido (4 mL) se agregó 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno (98 mg, 0,52 mmol) y K₂CO₃ (95 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a 70-80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (35 mg, 32% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,11-1,09 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H). LC-MS: *t*_R = 2,34 min (método 3), *m/z* = 312,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 34:



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

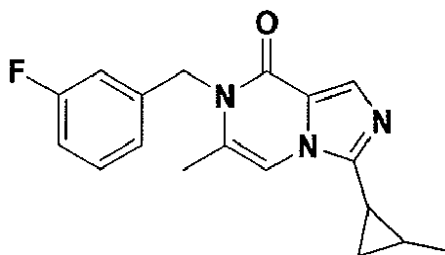
Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 0,65 mmol) en DCM (5 mL) se agregó ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico (120 mg, 0,98 mmol) y HATU (447 mg, 1,18 mmol), Et₃N (132 mg, 1,31 mmol). La solución se agitó a 20-25°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con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

Etapa 2, A una 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 agregó POCl₃ (1,12 g, 7,3 mmol). La solución se agitó a 90°C durante 2h. en NaHCO₃ acuoso saturado (ac.) (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se lavó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazina (120 mg, 86% de rendimiento).

Etapa 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 agregó HCl 2M(ac.) (3 mL). La solución se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se concentró al vacío para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 89% de rendimiento). LC-MS: *t*_R = 0,94 min (método 10), *m/z* = 226,2 [M + H]⁺.

Etapa 4: A una solución de 3-(2,2-difluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 0,44 mmol) en DMF anhido (5 mL) se agregó K₂CO₃ (123 mg, 0,89 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (126 mg, 0,67 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 3-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (40 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,98-6,84 (m, 4H), 5,28-5,16 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,38-2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,05-2,04 (m, 1H). LC-MS: *t*_R = 2,67 min (método 3), *m/z* = 334,1 [M + H]⁺.

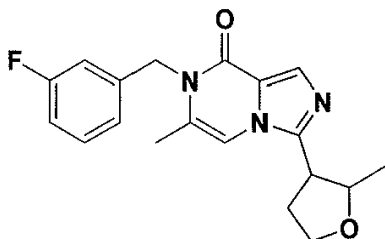
Ejemplo 35:



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

- 5 Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (100 mg, 652,8 μmol) y ácido 2-metilciclopropano-1-carboxílico (98 mg, 979,2 μmol) en DCM (5 mL) se agregó HATU (446,8 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (132,1 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 24°C durante 16h. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (15 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2*30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 95% de rendimiento).
- 10 Etapa 2: A una solución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 636 μmol) en dioxano (5 mL) se agregó POCl_3 (400 mg, 2,6 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 2h. La mezcla se enfrió a 25°C, se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para proporcionar 8-metoxi-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazina en bruto (130 mg, 94% de rendimiento). Este producto en bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.
- 15 Etapa 3: Una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[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 mezcla se enfrió a 25°C, se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para proporcionar la 6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona en bruto (100 mg, 89% de rendimiento). Este producto en bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.
- 20 Etapa 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 agregó K_2CO_3 (136 mg, 984 μmol). La mezcla se agitó a 60-70°C durante 16h. La mezcla se enfrió a 25°C, se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de 0%~50% de 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 (80mg, 52% de rendimiento).
- 25 Etapa 5: 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 321,2 μmol) se purificó mediante SFC. 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 1** (35 mg, 27% de rendimiento) se obtuvo. $^1\text{H NMR}$ (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), 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). 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (26 mg, 26% de rendimiento) se obtuvo. $^1\text{H NMR}$ (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), 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). 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 3** (8,0 mg, 8% de rendimiento) se obtuvo. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 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), $m/z = 312,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. SFC: $t_R = 6,995$ min, ee% > 99%. $[\alpha]_D^{20} +37,0$ (c = 0,10, CHCl_3). 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metilciclopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 4** (9,0 mg, 9% de rendimiento) se obtuvo. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,99-6,88(m, 4H), 5,27 (d, $J=16,0$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J=16,0$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,97-1,95(m, 1H), 1,58-1,53 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,91 (d, $J=6,0$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1,98$ min (método 3), $m/z = 312,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. SFC: $t_R = 8,704$ min, ee% > 99%. $[\alpha]_D^{20} -66,7$ (c = 0,10, CHCl_3).
- 30
- 35
- 40
- 45

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:

5 Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (300 mg, 2,0 mmol), ácido 2-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico (382 mg, 2,9 mmol) en DCM (10 mL) se agregó HATU (1,3 g, 3,5 mmol) y trietilamina (396 mg, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a 24°C durante 16h. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0%~70% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (350 mg, 62% de rendimiento).

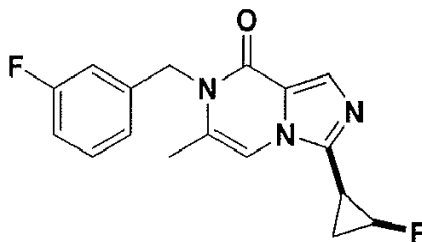
15 Etapa 2: A una solución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (350 mg, 1,3 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó POCl₃ (720 mg, 4,7 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 2h. La mezcla se enfrió a 25°C, se neutralizó con NaHCO₃ saturado ac. y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 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-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina en bruto (320 mg). El producto un bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.

20 Etapa 3: Una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-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 21,5 horas. La mezcla se enfrió a 25°C, se neutralizó con NaHCO₃ saturado ac., se extrajo con DCM (3 × 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar en bruto 6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg). El producto en bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.

25 Etapa 4: A una solución de 6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1,1 mmol) en DMF (8 mL) se agregó 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (304 mg, 1,6 mmol) y K₂CO₃ (296 mg, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a 60-70°C durante 16h. La mezcla se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (15 mL), 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. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de 0%~30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (170 mg, 47% de rendimiento).

30 Etapa 5: 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (220 mg, 644 μmol) se purificó mediante SFC. 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 1** (20 mg, 9% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC-MS: *t*_R = 2,12 min (método 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 4,812 min, ee% > 99%. [α]_D²⁰ -24,3 (c = 0,10, CHCl₃). 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (10 mg, 5% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 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%. [α]_D²⁰ +10,3 (c = 0,10, CHCl₃). 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 3** (38,0 mg, 17% de rendimiento). ¹H NMR (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 (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%. [α]_D²⁰ +46,3 (c = 0,10, CHCl₃). 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 4** (30,0 mg, 14% de rendimiento). ¹H NMR (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 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%. [α]_D²⁰ -47,0 (c = 0,10, CHCl₃).

Ejemplo 37:



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

5 Etapa 1: Una solución de hidrocloreto 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, cloruro de 2-fluorociclopropano-1-carbonilo (251 mg, 2,1 mmol) se agregó por goteo y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con DCM (20 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar *cis*-2-fluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 40% de rendimiento) y (1*S*,2*R*)-2-fluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 40% de rendimiento).

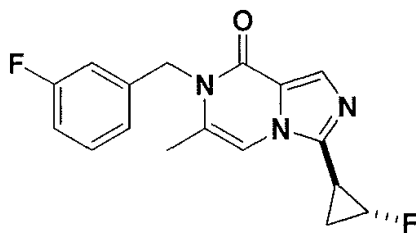
15 Etapa 2: A una solución de *cis*-2-fluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (260 mg, 1,1 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó POCl₃ (500 mg, 3,3 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con NaHCO₃ (30 mL), se extrajo con DCM (50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (220 mg, 91% de rendimiento).

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

25 Etapa 4: A una solución de 3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 965 μmol) en DMF anhidro (10 mL) se agregó K₂CO₃ (133 mg, 965 μmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (274 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 60-70°C durante 16h y 80°C durante 21h. La mezcla se enfrió y se filtró y he filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 26% de rendimiento).

30 Etapa 5: 7-(3-fluorobencil)-3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 253 μmol) se separó mediante SFC. 7-(3-fluorobencil)-3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 1** (25 mg, 30% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ Varian_H_400MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 4H), 5,29-5,15 (m, 2H), 5,02-4,84 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,44-1,25 (m, 1H). LC-MS: t_R = 2,00 min (método 8), m/z = 316,1 [M + H]⁺. SFC: t_R = 6,53 min, ee% > 99%. [α]_D²⁰ -84,00 (c = 0,10, MeOH). 7-(3-fluorobencil)-3-(*cis*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (15 mg, 18% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ Varian_H_400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 4H), 5,31-5,17 (m, 2H), 5,04-4,86 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 1H). LC-MS: t_R = 1,99 min (método 8), m/z = 316,1 [M + H]⁺. SFC: t_R = 5,06 min, ee% > 99%. [α]_D²⁰ +75,00 (c = 0,10, MeOH).

35 Ejemplo 38:

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

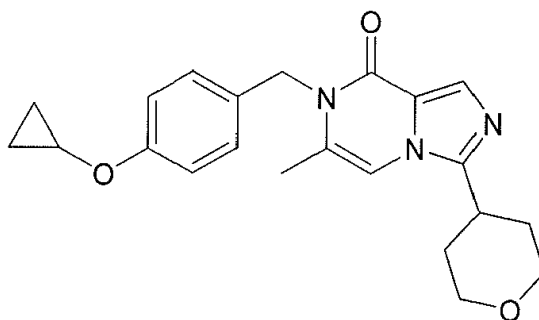
40 Etapa 1: A una solución de *trans*-2-fluoro-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (280 mg, 1,1 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó POCl₃ (540 mg, 3,5 mmol). La solución se agitó a 80-90°C durante 2h. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con NaHCO₃ (30 mL), se extrajo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

Etapa 2: Una solución de 3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazina (240 mg, 1,1 mmol) en HCl 2N (ac.) (5 mL) y dioxano (10 mL) se agitó a 80-90°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃(ac.) (30 mL), se extrajo con DCM (30 mL × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ and se concentró al vacío para proporcionar 3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(*7H*)-ona (220 mg, 98% de rendimiento).

Etapa 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 anhidro (10 mL) se agregó K₂CO₃ (293 mg, 2,1 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (300 mg, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a 60-70°C durante 16h y 80°C durante 21h. La mezcla se enfrió y se filtró y el filtrado se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(*7H*)-ona (250 mg, 77% de rendimiento).

Etapa 4: 7-(3-fluorobencil)-3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(*7H*)-ona (250 mg, 793 μmol) se separó mediante SFC. 7-(3-fluorobencil)-3-(*trans*-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(*7H*)-ona, **estereoisómero 1** (15 mg, 17% de rendimiento). ¹H NMR (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, **estereoisómero 2** (45 mg, 17% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 6,98-6,86 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 5,01-4,84 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 1H). LC-MS: t_R = 2,23 min (método 8), m/z = 316,1 [M + H]⁺. SFC: t_R = 3,69 min, ee% > 99%. [α]_D²¹-31 (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 39:



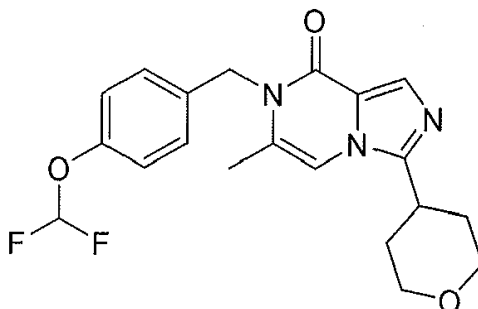
7-(4-ciclopropoxibencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(*7H*)-ona:

Etapa 1: Una solución de 1-bromo-4-ciclopropoxibenceno (900 mg, 4,22 mmol) en THF (20 mL, anhidro) se agregó n-BuLi (2,5 M, 2,6 mL) a -78°C y se agitó a -78°C durante 2 horas bajo N₂. Posteriormente, se agregó por goteo DMF (926 mg, 12,66 mmol, anhidro) a -78°C y esta se agitó durante 2 horas. La solución se inactivó con NH₄Cl (ac. 1mL) a -78°C y se agitó a 0°C durante 0,5 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con salmuera (3 × 15 mL). La capa orgánica se secó con anhidro Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-ciclopropoxibenzaldehído (700 mg). LC-MS: t_R = 0,800 min (método 2), m/z = 162,8 [M + H]⁺.

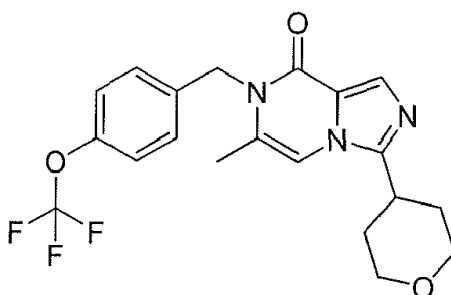
Etapa 2: Una solución de 4-ciclopropoxibenzaldehído (700 mg) en MeOH (15 mL, anhidro) se agregó NaBH₄ (319 mg, 8,44 mmol) a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 hora. La solución se inactivó con acuoso saturado NH₄Cl (ac. 0,5mL). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía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

Etapa 3: Una solución de (4-ciclopropoxifenil)metanol (500 mg, 3,1 mmol) y Et₃N (617 mg, 6,1 mmol) en anhidro DCM (10 mL) se enfrió a 0°C, posteriormente MsCl (1,41 g, 12,3 mmol) se agregó por goteo. La solución se agitó a 0°C durante 0,5h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 4-ciclopropoxibencil metanosulfonato (600 mg, 81% de rendimiento).

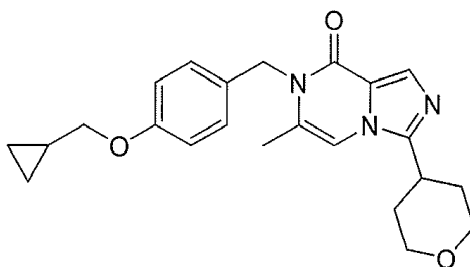
Etapa 4: Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(*7H*)-ona (250 mg, 1,07 mmol), 4-ciclopropoxibencil metanosulfonato (311 mg, 1,28 mmol) y Cs₂CO₃ (698 mg, 2,14 mmol) en DMF (6,0 mL, anhidro) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de 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, 77% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,12 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,71 - 3,69 (m, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,09 - 3,07 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,88 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 0,79 - 0,71 (m, 4H). LC-MS: t_R = 2,154 min (método 3), m/z = 380,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 40:**7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona**

5 Una mezcla 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 mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~0:1) para proporcionar 7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (360 mg, Rendimiento: 52%). ¹H NMR (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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

15 Una mezcla 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-(trifluorometoxi)benceno (654 mg, 2,6 mmol) y Cs₂CO₃ (1,11 g, 3,4 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 60 °C durante 12h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~0:1) para proporcionar 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, Rendimiento: 41%). ¹H NMR (CDCl₃, 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 [M + H]⁺.

Ejemplo 42:**7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

25 Etapa 1: Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 8,19 mmol), (bromometil)ciclopropano (1,33 g, 9,83 mmol) y K₂CO₃ (2,26 g, 16,38 mmol) en DMF (10,0 mL, anhidro) se agitó a 20°C durante 12 horas. La solución se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron

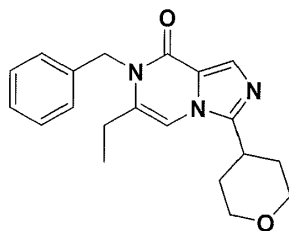
con salmuera (20 mL × 1), se secaron sobre anhídrido Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/1) para proporcionar 4-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído (1,3 g, 87% de rendimiento).

5 Etapa 2: Una solución de 4-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído (1,3 g, 7,4 mmol) en MeOH (30 mL) se enfrió a 0°C, posteriormente NaBH₄ (558 mg, 14,8 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con sat, salmuera (ac.) (50 mL), se extrajo con EtOAc(50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar (4-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanol (1,21 g, 92% de rendimiento).

10 Etapa 3, Una solución de (4-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanol (800 mg, 4,5 mmol) and Et₃N (907 mg, 9,0 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió a 0°C, posteriormente MsCl (617 mg, 5,4 mmol) se agregó por goteo. La solución se agitó a 0°C durante 0,5h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (50 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 4-(ciclopropilmetoxi)bencil metanosulfonato (760 mg, 66% de rendimiento).

15 Etapa 4: Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,29 mmol), 4-(ciclopropilmetoxi)bencil metanosulfonato (429 mg, 1,68 mmol) y Cs₂CO₃ (841 mg, 2,58 mmol) en DMF (6 mL, anhídrido) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (altura de columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, malla 100-200 de gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar 7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (360 mg, 68% de rendimiento).¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,12 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 5H), 1,88 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,27 - 1,24 (m, 1H), 0,66 - 0,61 (m, 2H), 0,35 - 0,33 (m, 2H).LC-MS: t_R = 2,238 min (método 3), m/z = 394,1 [M + H]⁺.

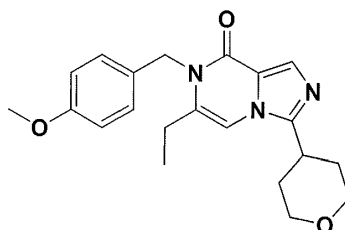
Ejemplo 43:



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

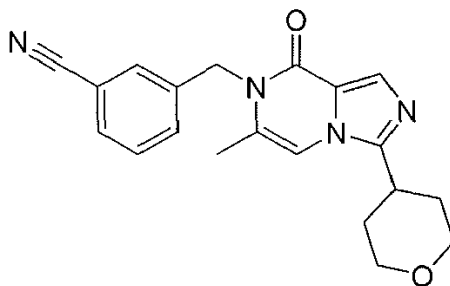
Una mezcla de 6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 404 μmol), bromometilbenceno (83 mg, 485,26 μmol) y Cs₂CO₃ (264 mg, 809 μmol) en DMF (3,0 mL) se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 7-bencil-6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (56,0mg, 41,0% de rendimiento).¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,12 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,89 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).LC-MS: t_R = 2,042 min (método 3), m/z = 338,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 44:

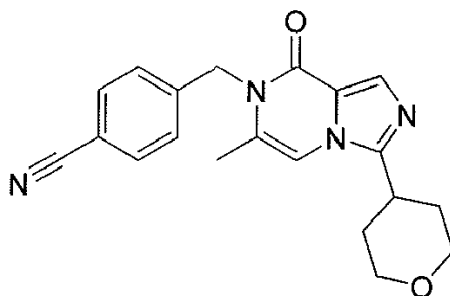


35 6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

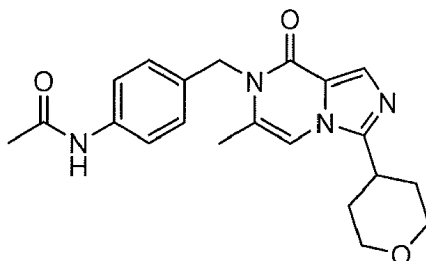
Una mezcla de 6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 404 μmol), 1-(bromometil)-4-metoxi-benceno (98 mg, 485 μmol) y Cs₂CO₃ (264 mg, 809 μmol) en DMF (5,0 mL) se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (65 mg, 42,3% de rendimiento).¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,12 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).LC-MS: t_R = 2,050 min (método 3), m/z = 368,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 45:**3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo:**

5 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428,69 μmol), 3-(bromometil)benzonitrilo (126 mg, 643,03 μmol) y Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μmol) en DMF (3 mL) se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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, 23% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 5H), 1,91 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H). LC-MS: $t_R = 2,164$ min (método 3), $m/z = 349,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 46:**4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo:**

15 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428,69 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 mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de 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, 43% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (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:**

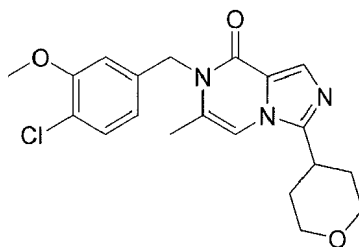
25 Etapa 1: Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 858 μmol), 1-(bromometil)-4-nitrobenceno (278 mg, 1,29 mmol) y Cs_2CO_3 (559 mg, 1,71 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/5) para proporcionar 6-metil-7-(4-nitrobencil)-3-(tetrahidro-

2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (270 mg, 85% de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,612 min (método 2), m/z = 368,8 [M + H]⁺.

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

10 Etapa 3: Una mezcla de 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (120 mg, 354,61 μ mol), acetato de etilo (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 inactivó con agua (2 mL) y se agitó a 60°C durante 2 horas. Posteriormente, esta se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano / metanol=1/0, 15/1) para proporcionar *N*-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)fenil)acetamida (120 mg, 86,52% de rendimiento). ¹H NMR (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]⁺.

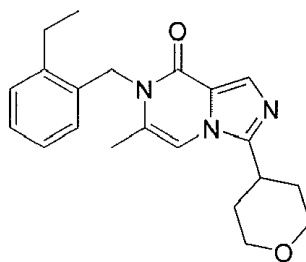
Ejemplo 48:



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

20 A una suspensión de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 429 μ mol) en DMF seco (2 mL) se agregó Cs₂CO₃ (279 mg, 858 μ mol) y 4-(bromometil)-1-cloro-2-metoxibenceno (151 mg, 643 μ mol). La mezcla se purgó con N₂ durante 2 min y se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró. DCM (30 ml) se agregó al residuo. Se filtró y la torta de filtrado se lavó con DCM (20 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10%~100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (99,01 mg, 60% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,14 - 4,11 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2,466 min (método 3), m/z = 388,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 49:



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

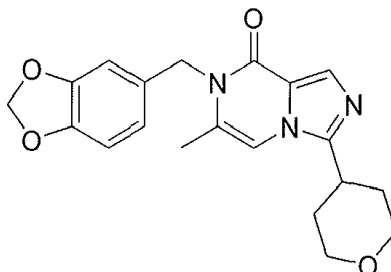
35 Etapa 1: Una solución de (2-etilfenil)metanol (500 mg, 3,67 mmol) y trietilamina (742 mg, 7,34 mmol) en DCM (5 mL) se agregó MsCl (1,0 g, 8,73 mmol) a 0°C y se agitó a 0°C durante 0,5 hora. Posteriormente, esta se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (0,5 mL), y se diluyó con DCM (10 mL). La mezcla se agregó NaHCO₃ (ac.) hasta llegar a un pH=8,

La capa orgánica se lavó con agua (3 × 5 mL), se secó con anhidro Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar metanosulfonato de 2-etilbencilo (600 mg), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

40 Etapa 2: Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (150 mg, 643 μ mol), metanosulfonato de 2-etilbencilo (276 mg) y Cs₂CO₃ (419 mg, 1,29 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para

proporcionar 7-(2-etilbencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (90 mg, 40% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,78 - 2,72 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 5H), 1,91 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: *t*_R = 2,533 min (método 3), *m/z* = 352,2 [M + H]⁺.

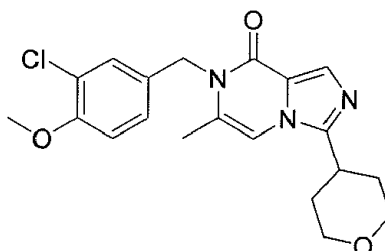
5 Ejemplo 50:



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

A una suspensión de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 429 μmol) en DMF seco (2 mL) se agregó Cs₂CO₃ (279 mg, 858 μmol) y 5-(bromometil)benzo[d][1,3]dioxol (138 mg, 643 μmol). La mezcla se insufló con N₂ durante 2 min y se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró. DCM (30 mL) se agregó al residuo. Se filtró y la torta de filtrado se lavó con DCM (20 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10%~100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (81,74mg, 52% de rendimiento). ¹H NMR (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]⁺.

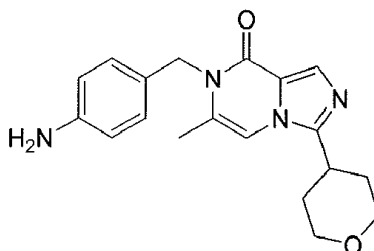
Ejemplo 51:



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

Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (100 mg, 427 μmol), 4-(bromometil)-2-cloro-1-metoxibenceno (151 mg, 643 μmol) y Cs₂CO₃ (279 mg, 858 μmol) en DMF (3 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (petróleo éter/acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar 7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (110 mg, 65% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 5H), 1,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H). LC-MS: *t*_R = 2,414 min (método 3), *m/z* = 388,1 [M + H]⁺.

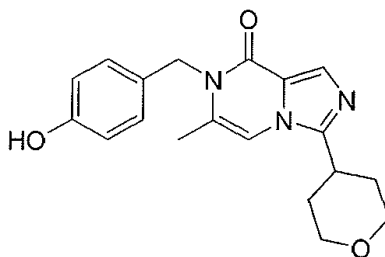
Ejemplo 52:



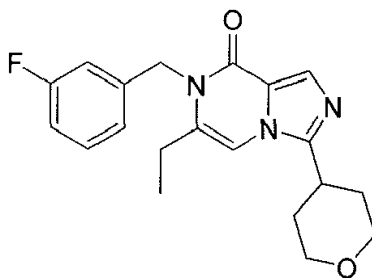
30

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-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-7(8*H*)-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 agregó KHSO₄ (ac.) hasta llegar a un pH=7 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH = 10:1). para proporcionar 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (50 mg, 56% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,67 (brs, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H). LC-MS: *t*_R = 1,273 min (método 3), *m/z* = 339,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 53:**7-(4-hidroxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Una solución de 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (2,0 g, 5,66 mmol) en DCM (32 mL) se agregó BBr₃ (4,3 g, 16,98 mmol) a 0°C y se agitó a 20°C durante 3 horas. La solución se inactivó con H₂O (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y posteriormente a esta se agregó NaHCO₃ (acuoso saturado) hasta llegar a un pH=6, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (20 mL) y MeOH (2 mL). Se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se agregó en KOH (60 mL, 2 M, ac.) a 20°C y se agitó a 50°C durante 1 hora. La solución se agregó KHSO₄ (acuoso saturado) hasta llegar a un pH=6, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano/ metanol=1/0, 15/1) para proporcionar 7-(4-hidroxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (460 mg, 24% de rendimiento). ¹H NMR (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:**

Etapa 1: Una mezcla de 1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (1,6 g, 13 mmol), 1-bromobutan-2-ona (2,0 g, 13 mmol) y K₂CO₃ (3,5 g, 25 mmol) en acetona (20 mL) se agitó a 40°C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 0/1) para proporcionar de metilo 1-(2-oxoButil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato (750 mg, 30% de rendimiento).

Etapa 2: Una mezcla de 1-(2-oxoButil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (700 mg, 3,59 mmol), NBS (831 mg, 4,67 mmol), y AIBN (118 mg, 718 μ mol) en CHCl₃ (20 mL) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/2) para proporcionar 2-bromo-1-(2-oxoButil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (650 mg, 66% de rendimiento). LC-MS: *t*_R = 0,585 min (método 2), *m/z* = 274,7 [M + H]⁺

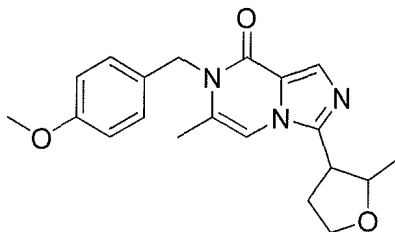
Etapa 3: Una mezcla de 2-bromo-1-(2-oxoButil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (650 mg, 2,36 mmol) y NH₄OAc (727,64 mg, 9,44 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 90°C durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 1/1) para proporcionar 3-bromo-6-etilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (500 mg, 88% de rendimiento). LC-MS: *t*_R = 0,542 min (método 2), *m/z* = 241,8 [M + H]⁺

Etapa 4: Una mezcla de 3-bromo-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 2,07 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (522 mg, 2,48 mmol), K₂CO₃ (572 mg, 4,14 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (303 mg, 414 μmol) y H₂O (5 mL) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 100°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de 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 (400mg, 78,78% de rendimiento). LC-MS: t_R=0,430min (método 2), m/z = 245,8 [M + H]⁺

Etapa 5: Una mezcla de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-etilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1,63 mmol) y Pd/C (seco, 10% Pd, 20 mg) en THF (15 mL) se agitó a 15°C durante 4 horas bajo H₂ (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 74% de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,324 min (método 9), m/z = 248,0 [M + H]⁺.

Etapa 6: Una mezcla de 6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 1,21 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 mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Éter de petróleo/Acetato de etilo=3/1, 0/1) para proporcionar 6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 34% de rendimiento). ¹H NMR (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:

Etapa 1: A una se enfrió (0°C) solución de ácido 2-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico (110 mg, 845 μmol) en DCM seco (2 mL) se agregó dicloruro de oxalilo (107 mg, 845 μmol) por goteo. Posteriormente, se agregó una gota de DMF y la mezcla se agitó a 26°C durante 1 hora. La solución de 2-metiltetrahidrofuran-3-carbonil cloruro (126 mg) en DCM (2 mL) se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: A una (0°C) solución fría de cloruro de 2-metiltetrahidrofuran-3-carbonilo (160 mg, 844 μmol, HCl) en DCM seco (5 mL) se agregó trietilamina (256 mg, 2,53 mmol) y (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (125 mg, 843,70 μmol) en DCM (2 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 26°C durante 1 hora. La LCMS indicó que la reacción se había completado. se agregó agua (5 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con DCM (30 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10~50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (100 mg, 45% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Etapa 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 agregó POCl₃ (173 mg, 1,13 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 26°C y la solución marrón de 8-metoxi-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (140 mg) en dioxano (5 mL) se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 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 agregó HCl 2 N (2 M, 2 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 25°C, se ajustó hasta un pH=7 mediante NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (20 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (131 mg).

Etapa 5: A una solución de 6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (131 mg, 562 μmol) en DMF seco (5 mL) se agregó 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (169 mg, 842 μmol) y Cs₂CO₃ (366 mg, 1,12 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se agregó agua (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (30 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (30 mL × 2), salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10%~100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 45% de rendimiento).

7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 283 μ mol) se purificó mediante SFC.

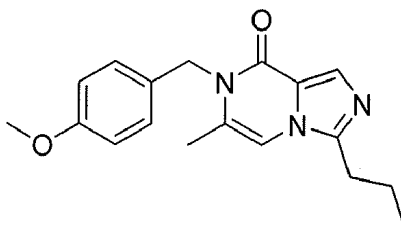
5 **Estereoisómero 1:** (9,4 mg, 9% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2,074$ min (método 13), $m/z = 354,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. SFC: $t_R = 5,177$ min, ee% > 99%. $[\alpha]_D^{20} -26$ (c = 0,10, DCM).

10 **Estereoisómero 2:** (7,3 mg, 7% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (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), 6,73 (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). LC-MS: $t_R = 2,072$ min (método 13), $m/z = 354,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. SFC: $t_R = 5,458$ min, ee% = 99,7%. $[\alpha]_D^{20} +24$ (c = 0,10, DCM).

Estereoisómero 3: (39,7 mg, 40% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,22-5,10 (m, 2H), 4,31-4,26 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,87 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1,983$ min (método 13), $m/z = 354,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. SFC: $t_R = 5,932$ min, ee% = 98,8%. $[\alpha]_D^{20} +48$ (c = 0,10, DCM).

15 **Estereoisómero 4:** (26,4 mg, 26% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (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), 6,78 (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), $m/z = 354,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. SFC: $t_R = 6,570$ min, ee% = 99,6%. $[\alpha]_D^{20} -64$ (c = 0,10, DCM).

Ejemplo 56:



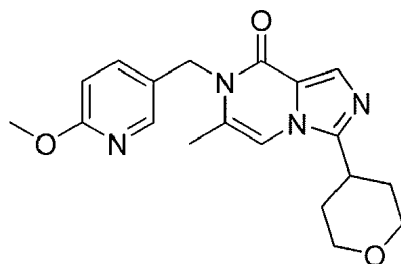
20

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 agregó Ni(dppp)Cl₂ (327,83 mg, 604,80 μ mol, 0,42 eq) a 0°C durante 10 min, posteriormente a -78°C durante 10 min. Se agregó por goteo bromuro de propil magnesio (1 M, 3 mL, 2,1 eq) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1,5 hora. La reacción se inactivó mediante una solución saturada de NH₄Cl acuosa (5 mL). El residuo se purificó mediante sílice cromatografía en columna (gradiente: 0~50, EtOAc in PE con trietilamina 1%) para proporcionar 220 mg de producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (PE:EtOAc=1:1 con 1% trietilamina). El residuo se lavó con hexano (3 mL) y se filtró y la torta de filtrado se secó al vacío para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (82 mg, 18% de rendimiento). $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 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), $m/z = 312,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

30

Ejemplo 57:

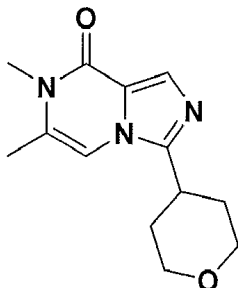


7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

En un recipiente se agregó 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200mg, 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 la noche a 70°C. a la reacción se agregó etilacetato, y esta se filtró y se concentró. La reacción se purificó mediante 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) en 42% de rendimiento. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (dd, $J = 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 0,6$ Hz,

40

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), $m/z = 355,2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 58:

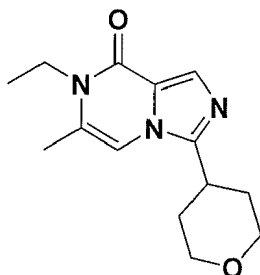
5

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 μ mol, 1 eq) en DMSO (2 mL) se agregó Cs₂CO₃ (139,68 mg, 428,69 μ mol, 1 eq) y metiliodida (121,70 mg, 858 μ mol, 53,38 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (25mL) y se extrajo con DCM (50 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo). 6,7-dimetil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (73 mg, 68% de rendimiento, 98% de pureza) se obtuvo.¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H).LC-MS: $t_R = 1,300$ min (método 13), $m/z = 248,1$ [M + H]⁺.

10

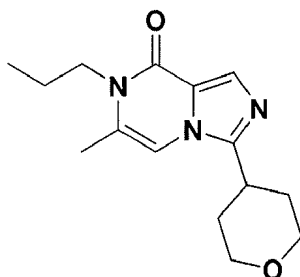
15

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 μ mol, 1 eq) en DMF anhidro (2 mL) se agregó K₂CO₃ (119 mg, 858 μ mol, 2 eq) y yodoetano (134 mg, 858 μ mol, 69 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EA(40 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. 7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 34% de rendimiento, 96% de pureza) se obtuvo.¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,58 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).LC-MS: $t_R = 1,490$ min (método 11), $m/z = 262,1$ [M + H]⁺.

20

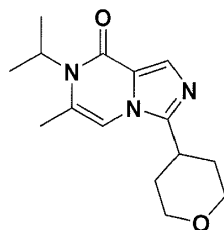
25

Ejemplo 60:

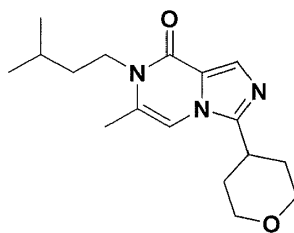
30

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

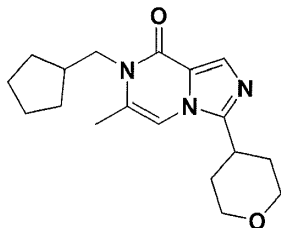
A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μ mol, 1 eq) en DMF anhidro (2 mL) se agregó K_2CO_3 (119 mg, 858 μ mol, 2 eq) y 1-bromopropano (105 mg, 858 μ mol, 78,11 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el DMF. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA(40 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo). 6-metil-7-propil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 mg, 37% de rendimiento, 98% de pureza) se obtuvo. 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 anhidro (4 mL) se agregó Cs_2CO_3 (978 mg, 3 mmol, 2 eq) y 2-yodopropano (510 mg, 3 mmol, 300 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el DMF. El residuo se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante 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, 16% de rendimiento, 96% de pureza). 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 $[M + H]^+$.

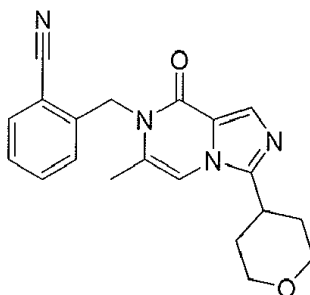
Ejemplo 62:**7-isopentil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 428,69 μ mol, 1 eq) en DMF anhidro (2 mL) se agregó K_2CO_3 (118,50 mg, 858 μ mol, 2 eq) y 1-bromo-3-metilbutano (129,50 mg, 858 μ mol, 108 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el DMF. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante 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, 50% de rendimiento). 1H NMR ($CDCl_3$ 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:**

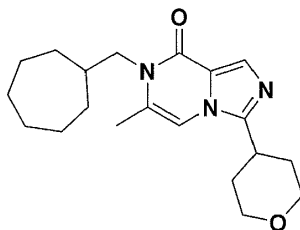
5 A una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 0,64 mmol) y (bromometil)ciclopentano (157 mg, 0,96 mmol) en DMSO (2 mL) se agregó Cs₂CO₃ (419 mg, 1,29 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (5 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL × 2) y se secó sobre Na₂SO₄. Las capas orgánicas se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 7-(ciclopentilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (95 mg, 46% de rendimiento). ¹H NMR (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]⁺.

10

Ejemplo 64:**2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo:**

15 Una mezcla de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 429 μmol), 2-(bromometil)benzonitrilo (126 mg, 643 μmol) y Cs₂CO₃ (279 mg, 857 μmol) en DMF (3,0 mL) se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de 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, 59% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 5H), 1,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H). LC-MS: t_R = 2,202 min (método 3), *m/z* = 349,1 [M + H]⁺.

20

Ejemplo 65:

25

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

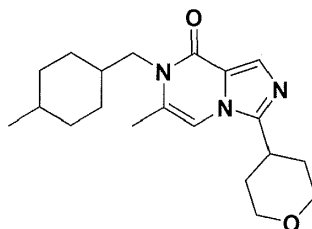
Etapa 1: A una solución de ácido cicloheptanocarboxílico (500 mg, 3,52 mmol) en THF (40 mL) se agregó LiAlH₄ (401 mg, 10,6 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 65°C durante 3 horas. La reacción se inactivó con H₂O (0,4 mL) y 10% NaOH (0,4 mL, ac.). a la mezcla se agregó Na₂SO₄, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice para proporcionar cicloheptilmetanol (383 mg, 85% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 5H), 1,56 - 1,40 (m, 4H), 1,31 (br, s, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,10 - 1,22 (m, 2H).

30

Etapa 2: A una solución de cicloheptilmetanol (313 mg, 2,44 mmol) y trietilamina (494 mg, 4,88 mmol) en DCM (5 mL) se agregó MsCl (490 mg, 4,28 mmol) a 0 °C y esta se agitó a 20 °C durante 40 min. La solución se lavó con NaHCO₃ (acuoso saturado 5mL × 4), agua (5 mL × 2), salmuera (3 mL) y posteriormente se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar metanosulfonato de cicloheptilmetilo (381 mg) que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución de 6-metil-3-(tetrahydro-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 agregó Cs₂CO₃ (419 mg, 1,29 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (5 mL × 2), salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice y posteriormente se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(cicloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25,15 mg, 11% de rendimiento). 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]⁺.

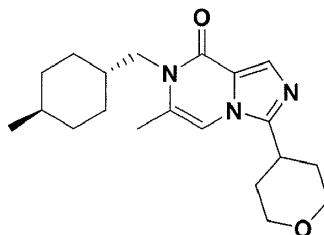
Ejemplo 66:



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

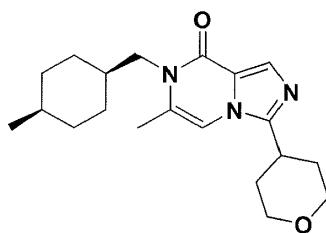
Etapa 1: A una solución de (4-metilciclohexil)metanol (400 mg, 3,12 mmol, 1 eq) en anhidro DCM (20 mL) se agregó trietilamina (631 mg, 6,24 mmol, 865 μL, 2 eq). A la mezcla se agregó cloruro de metanosulfonylo por goteo (465 mg, 4,06 mmol, 314 μL, 1,30 eq) a 0 °C y esta se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (5mL × 3), salmuera (3mL), se secó y se concentró. Se obtuvo metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (700 mg).

Etapa 2: A una solución de 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (260 mg, 1,11 mmol, 1 eq) y metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (572 mg, 2,78 mmol, 2,50 eq) en DMF anhidro (6 mL) se agregó Cs₂CO₃ (723 mg, 2,22 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el DMF. El residuo se diluyó con H₂O (3 mL) y se extrajo con DCM (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, EA). Se obtuvo 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (175 mg, 45% de rendimiento).



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

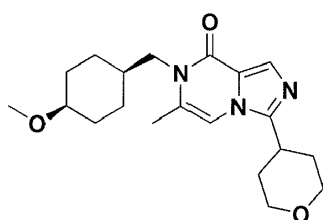
Se purificó 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (160 mg, 466 μmol, 1 eq) mediante SFC para proporcionar 6-metil-7-(((*trans*)-4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 37% de rendimiento, 98% de pureza). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,79-3,77 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,69-1,67 (m, 5H), 1,34-1,32 (m, 2H), 1,11-1,09 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 4H). LC-MS: *t*_R = 2,256 min (método 13), *m/z* = 344,2 [M + H]⁺.



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

5 6-metil-7-(((*cis*)-4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 54% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,89-3,87 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,87 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,50-1,40 (m, 8H), 0,97-0,95 (m, 3H). LC-MS: *t*_R = 2,240 min (método 13), *m/z* = 344,2 [M + H]⁺.

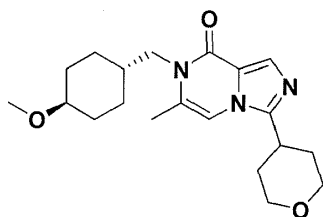
Ejemplo 67:



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

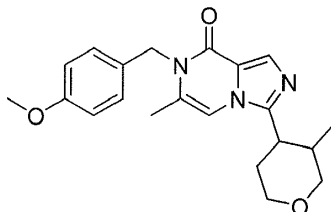
10 A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 257 μmol, 1 eq) en DMF seco (5 mL) se agregó ((*cis*)-4-metoxiciclohexil)metil metanosulfonato (74 mg, 334 μmol, 1,30 eq) y Cs₂CO₃ (168 mg, 514 μmol, 2 eq). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró. DCM (20 mL) y H₂O (10 mL) se agregó. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar 7-(((*cis*)-4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (15 mg, 16% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 5H), 1,44-1,37 (m, 6H). LC-MS: *t*_R = 1,887 min (método 13), *m/z* = 360,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 68:

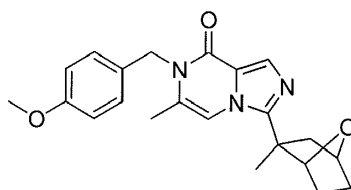


7-(((*trans*)-4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

20 A una solución de 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 257 μmol, 1 eq) en DMF seco (5 mL) se agregó ((*trans*)-4-metoxiciclohexil)metil metanosulfonato (74 mg, 334 μmol, 1,30 eq) y Cs₂CO₃ (168 mg, 514 μmol, 2 eq). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró. Se agregaron DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar 7-(((*trans*)-4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (35 mg, 38% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 4H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 3H), 1,15-1,11 (m, 4H). LC-MS: *t*_R = 1,831 min (método 13), *m/z* = 360,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 69:**7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-miltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

- 5 Etapa 1: A una solución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 0,79 mmol, 1 eq) y ácido 3-miltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (125 mg, 870 μ mol, 1,1 eq) en DCM (5 mL) se agregó HATU (451 mg, 1,19 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (204 mg, 1,58 mmol, 276 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 ~ 2:1, se obtuvo *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-miltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (220 mg, 780 μ mol, 99% de rendimiento).
- 10 Etapa 2: A una solución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-miltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (220 mg, 788 μ mol, 1 eq) en dioxano (8 mL) se agregó POCl₃ (242 mg, 1,58 mmol, 146 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró. Se obtuvo 6-metil-3-(3-miltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (223 mg, sal de hidrocloreto) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 Etapa 3: A una solución de 6-metil-3-(3-miltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (170 mg, 0,6 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 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 mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. La mezcla bruta se purificó mediante LC-MS preparativa, y posteriormente mediante TLC preparativa con acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-miltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (76 mg, 207 μ mol, 35% de rendimiento). ¹H NMR, Una mezcla de diaestereoisómeros (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (s, 0,73H), 6,71 (s, 0,28H), 5,22 - 5,12 (m, 2H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 2,66 - 2,64 (m, 1H), 2,36 - 2,33 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13 - 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,61 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H). LC-MS: *t*_R = 2,370 min (método 11), *m/z* = 368,1 [M + H]⁺.
- 20

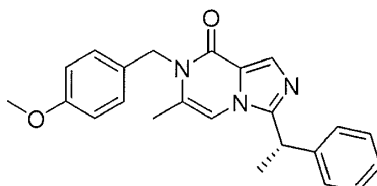
Ejemplo 70:

- 25
- 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 racémica:**
- 30 Etapa 1: A una solución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μ mol, 1 eq) en DCM seco (5 mL) se agregó trietilamina (240 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 mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. H₂O (5 mL) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL \times 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0%~50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar racémico (1R,2S,4S)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metil-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida (200 mg, 87% de rendimiento).
- 35 Etapa 2: A una solución de (1R,2S,4S)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-metil-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida racémica (150 mg, 515 μ mol, 1 eq) en dioxano seco (5 mL) se agregó POCl₃ (158 mg, 1,03 mmol, 96 μ L, 2 eq). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 15 °C y se vertió en agua (5 mL). La mezcla se ajustó hasta un pH de 8 mediante NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (20 mL \times 2). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar 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).
- 40

Etapa 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 μ mol, 1 eq) en DMF seco (5 mL) se agregó 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (72 mg, 463 μ mol,

63 μL , 1,20 eq) y Cs_2CO_3 (251 mg, 771 μmol , 2 eq). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se concentró. DCM (20 mL) y H_2O (10 mL) se agregó. La mezcla 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 mediante LC-MS preparativa para proporcionar racémico 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metil-7-oxabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (40 mg, 27% de rendimiento). ^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: $t_{\text{R}} = 2,228$ min (método 13), $m/z = 380,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 71:



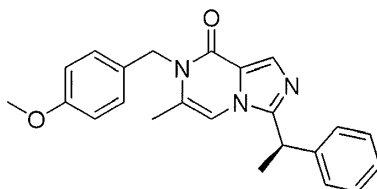
(S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7*H*)-ona:

Etapa 1: A una solución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (300 mg, 1,58 mmol) y ácido (S)-2-fenilpropanoico (261 mg, 1,74 mmol, 237 μL , 1,10 eq) en DCM (10 mL) se agregó trietilamina (400 mg, 3,95 mmol, 548 μL , 2,50 eq) y HATU (901 mg, 2,37 mmol, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 15°C durante 12 horas. agua (50 mL) se agregó a la solución. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluyente de 0~20% de acetato de etilo/éter de petróleo). Se obtuvo (S)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida (450 mg, 1,56 mmol, 99% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 400 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).

Etapa 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 agregó POCl_3 (485 mg, 3,16 mmol, 294 μL , 2 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se inactivó mediante la adición de H_2O (50 mL) a 0°C , se basificó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluyente de 0~100% de acetato de etilo/éter de petróleo). (S)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (128 mg, 505 μmol , 32% de rendimiento).

Etapa 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 agregó Cs_2CO_3 (329,29 mg, 1,01 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa se purificó adicionalmente mediante SFC. (S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (76,40 mg, 203 μmol , 40% de rendimiento) se obtuvo. ^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), 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: $t_{\text{R}} = 2,218$ min (método 17), $m/z = 374,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_{\text{R}} = 1,641$ min, ee% > 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51,4$ (c=0,11, MeOH).

Ejemplo 72:



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

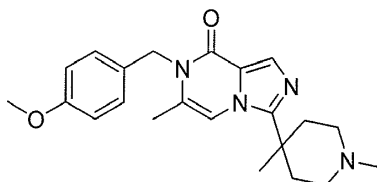
Etapa 1: A una solución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,05 mmol, 1 eq) y ácido (R)-2-fenilpropanoico (190 mg, 1,27 mmol, 173 μL , 1,20 eq) en DCM (10 mL) se agregó trietilamina (267 mg, 2,64 mmol, 365 μL , 2,50 eq) y HATU (602 mg, 1,58 mmol, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 15°C durante 12 horas. agua (50 mL) se agregó a la solución. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluyente de 0~20% de acetato de etilo/éter de petróleo). (R)-*N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida (300 mg, 1,02 mmol, 97% de rendimiento) se obtuvo. ^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).

5 Etapa 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 agregó POCl₃ (727 mg, 4,74 mmol, 440 μL, 3 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se inactivó mediante la adición de H₂O (50 mL) a 0°C, se basificó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluyente de 0~100% de acetato de etilo/éter de petróleo). Se obtuvo (*R*)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (150 mg, 592 μmol, 37% de rendimiento).

15 Etapa 3: A una solución de (*R*)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (100 mg, 395 μmol, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (74 mg, 474 μmol, 65 μL, 1,20 eq) en DMF (5 mL) se agregó Cs₂CO₃ (257 mg, 790 μmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa. (*R*)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (140 mg, 95% de rendimiento) se obtuvo. ¹H NMR (CDCl₃ 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 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 1,324 min, ee% = 97,8%, [α]_D²⁰ = +50,7 (c=0,11, MeOH).

Ejemplo 73:



20

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

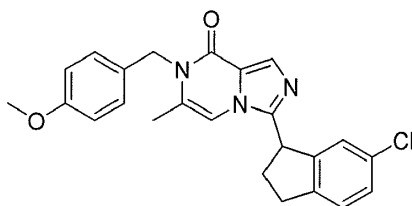
25 Etapa 1: A una solución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μmol) en DCM (5 mL) se agregó hidrocloreto del ácido 1,4-dimetilpiperidina-4-carboxílico (169 mg, 870 μmol, 1,10 eq, HCl), trietilamina (240 mg, 2,37 mmol, 329 μL, 3 eq) y HATU (361 mg, 949 μmol, 1,20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

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

35 Etapa 3: A una solución de 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ol (60 mg, 230 μmol, 1 eq) en DMF (2 mL) se agregó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (54 mg, 346 μmol, 47 μL, 1,50 eq) y Cs₂CO₃ (150 mg, 461 μmol, 2 eq). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se concentró. Se agregaron DCM (20 mL) y H₂O (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (20 mg, 23% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,42 (s, 3H). LC-MS: *t*_R = 1,747 min (método 13), *m/z* = 381,2 [M + H]⁺.

40

Ejemplo 74:

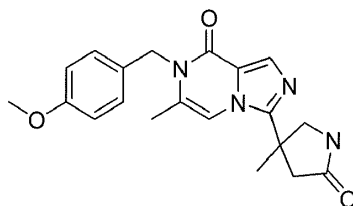


3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una solución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,05 mmol) y ácido 6-cloro-2,3-dihidro-1H-indene-1-carboxílico (206 mg, 1,05 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregó HATU (479 mg, 1,26 mmol, 1,20 eq) y DIPEA (407 mg, 3,15 mmol, 550 μ L, 3 eq). La mezcla se agitó a 18°C durante 16 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL \times 3). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo 6-cloro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-indene-1-carboxamida (312 mg, 864 μ mol, 82% de rendimiento).

Etapa 2: A una solución de 6-cloro-N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-indene-1-carboxamida (0,262 g, 1eq) en dioxano (10 mL) se agregó POCl₃ (363 mg, 2,37 mmol, 220 μ L, 3 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se inactivó mediante H₂O (20 mL) y el pH se ajustó a > 7 mediante NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (25 mL \times 3). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (236 mg) se obtuvo y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 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 μ mol, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (148 mg, 945 μ mol, 1,20 eq) en DMF (12 mL) se agregó Cs₂CO₃ (513 mg, 1,57 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se inactivó con H₂O (15 mL) y se extrajo con DCM (20 mL \times 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (99 mg, 237 μ mol, 30% de rendimiento) se obtuvo. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,71 (t, J=8,4 Hz 1H), 3,79 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,17 (s, 3H). LC-MS: t_R = 2,358 min (método 17), m/z = 420,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 75:**7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Etapa 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 agregó LiOH·H₂O (147,06 mg, 3,50 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas. La mezcla se acidificó hasta un pH=2 mediante HCl 1M y se extrajo con acetato de etilo (20 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (100 mg, 60% de rendimiento).

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

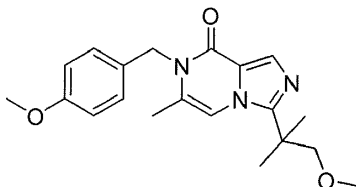
Etapa 3: A una se enfrió (0°C) solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (120 mg, 633 μ mol, 1 eq, HCl) en DCM seco (3 mL) se agregó trietilamina (192 mg, 1,90 mmol, 263 μ L, 3 eq) y una solución de cloruro de 3-metil-5-oxopirrolidina-3-carbonilo (112 mg, 696 μ mol, 1,10 eq) en DCM seco (2 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. Se agregó H₂O (5 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL \times 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar N-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-3-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (75 mg, 42% de rendimiento).

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

Etapa 5: A una solución de 4-(8-hidroxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-4-metilpirrolidin-2-ona (100 mg, 406 μ mol, 1 eq) en DMF (5 mL) se agregó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (76 mg, 487 μ mol, 66 μ L, 1,20 eq) y Cs₂CO₃ (265 mg, 812 μ mol, 2 eq). La mezcla se calentó a 60°C durante 2h. La mezcla se concentró. DCM (20 mL) y H₂O (10 mL) se agregó. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 7-(4-

metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 27% de rendimiento).¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,93 (brs, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).LC-MS: *t*_R = 1,764 min (método 11), *m/z* = 367,1 [M + H]⁺.

5 Ejemplo 76:



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

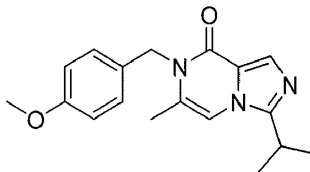
10 Etapa 1: A una solución de ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico (115 mg, 870 μmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregó dicloruro de oxalilo (121 mg, 957 μmol, 84 μL, 1,10 eq) a 0 °C, seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

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

20 Etapa 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 agregó POCl₃ (117 mg, 763 μmol, 71 μL, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 mg, 191 μmol, 50% de rendimiento).

25 Etapa 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 agregó Cs₂CO₃ (171,72 mg, 527 μmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante 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, 27% de rendimiento).¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).LC-MS: *t*_R = 2,050 min (método 13), *m/z* = 356,1 [M + H]⁺.

30 Ejemplo 77:



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

35 Etapa 1: A una solución fría (0°C) de hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μmol), Et₃N (176 mg, 1,74 mmol, 241 μL, 2,20 eq) en anhidro DCM (5 mL) se agregó cloruro de isobutirilo (93 mg, 870 μmol, 91 μL, 1,10 eq). La solución se agitó a 0°C durante 0,5h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con DCM (20 mL × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)isobutiramida (160 mg, 717 μmol, 91% de rendimiento).

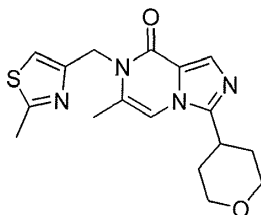
40 Etapa 2: A una solución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)isobutiramida (160 mg, 717 μmol, 1 eq) en dioxanodioxano (5 mL) se agregó POCl₃ (220 mg, 1,43 mmol, 133 μL, 2 eq). La mezcla se agitó a 90°C 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se obtuvo 3-isopropil-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (130 mg, 633 μmol, 88% de rendimiento).

Etapa 3: Una solución de 3-isopropil-8-metoxi-6-metilimidazo[1,5-a]pirazina (130 mg, 633 μmol, 1 eq) en HCl 2M(ac.) (4 mL) y dioxano (8 mL) se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía de 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, 99% de rendimiento).

Etapa 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 agregó 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (118 mg, 753 μ mol, 103 μ L, 1,20 eq) y Cs_2CO_3 (307 mg, 941 μ mol, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó mediante pre-HPLC (base). Se obtuvo 3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 287 μ mol, 46% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 400 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), $m/z = 312,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

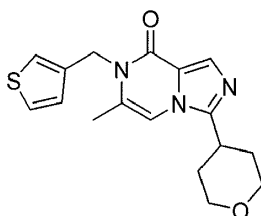
10 Ejemplo 78:



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

En un recipiente se agregó 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30mg, 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 hasta 70°C, y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto en bruto. La purificación final sobre LC-MS preparativa proporcionó 6-metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (3,9 mg, 0,013 mmol) en 10% de rendimiento. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) 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), $m/z = 344,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

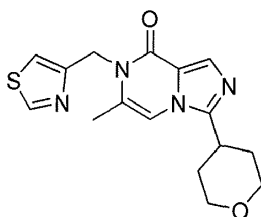
Ejemplo 79:



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

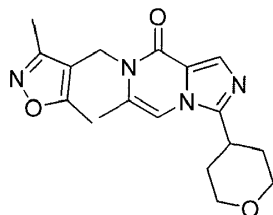
En un recipiente se agregó 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30mg, 0,129 mmol), carbonato de cesio (84 mg, 0,26 mmol), 3-(clorometil)tiofeno (20 mg, 0,15 mmol) y yoduro de sodio (23 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 mL). La reacción se calentó hasta 70°C, y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto en bruto. La purificación final sobre 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 25% de rendimiento. ^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), $m/z = 329,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 80:

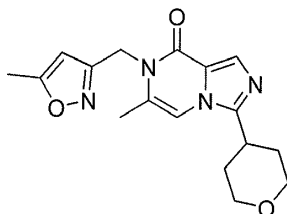


6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

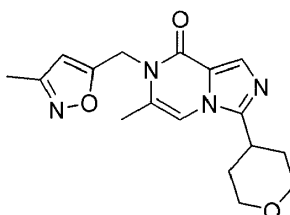
En un recipiente se agregó 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30mg, 0,129 mmol), carbonato de cesio (147 mg, 0,450 mmol), hidrocloreto de 4-(clorometil)tiazol (26 mg, 0,15 mmol) y yoduro de sodio (23 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 mL). La reacción se calentó hasta 70°C, y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto en bruto. La purificación final sobre 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) en 12% de rendimiento. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,97 (dt, *J* = 11,3, 3,3 Hz, 2H), 3,48 (m, 3H), 2,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,84 (m, 4H). LC-MS: *t_R* = 0,34 min (método 5), *m/z* = 331,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 81:**7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

En un recipiente se agregó 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25mg, 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 hasta 70°C, y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto en bruto. La purificación final sobre 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) en 23% de rendimiento. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺.

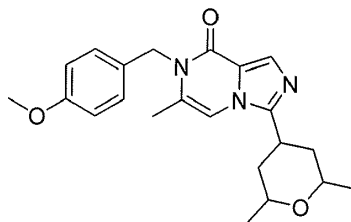
Ejemplo 82:**6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

En un recipiente se agregó 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25mg, 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 hasta 70°C, y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto en bruto. La purificación final sobre 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) en 18% de rendimiento. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 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:

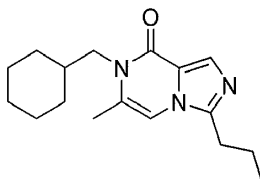
En un recipiente se agregaron 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (25mg, 0,107 mmol), carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmol), 5-(clorometil)-3-metilisoxazol (17 mg, 0,13 mmol) y yoduro de sodio (19 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,6 mL). La reacción se calentó hasta 70°C, y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó y posteriormente cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto en bruto. La purificación final sobre 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) en 29 % de rendimiento. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 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:**

Etapa 1: A una solución de hidrocloreuro 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 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se agregó HATU (481 mg, 1,27 mmol, 1,20 eq) y DIPEA (409 mg, 3,16 mmol, 552 μL, 3 eq). La mezcla se agitó a 18°C durante 16 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (300 mg, 0,95 mmol, 90% de rendimiento).

Etapa 2: A una solución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (280 mg, 954 μmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) se agregó POCl₃ (293 mg, 1,91 mmol, 177 μL, 2 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo 3-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (249 mg).

Etapa 3: A una solución de 3-(2,6-dimetiltetrahidro-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 agregó Cs₂CO₃ (500 mg, 1,53 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (40 mL × 3, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 3-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (48 mg, 126 μmol, 16% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 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]⁺.

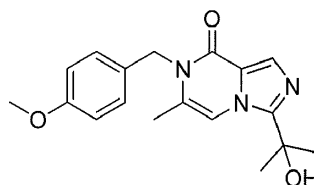
Ejemplo 85:**7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Etapa 1: A una solución de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (1 g, 4,39 mmol, 1 eq) y Cs₂CO₃ (2,86 g, 8,78 mmol, 2 eq) en DMF (20 mL) se agregó (bromometil)ciclohexano (1,55 g, 8,78 mmol, 1,22 mL, 2 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida 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, 69% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 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]⁺.

Etapa 2: A una solución de 3-bromo-7-(ciclohexilmetil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 617 μ mol, 1 eq) y (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (155 mg, 925 μ mol, 1,50 eq) en dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se agregó Pd(dppf)Cl₂ (90 mg, 123 μ mol, 0,20 eq) y Cs₂CO₃ (402 mg, 1,23 mmol, 2 eq) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas bajo ondas de microondas. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL \times 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida 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 μ mol, 82% de rendimiento).

Etapa 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 μ mol, 1 eq) en EtOAc (30 mL) se agregó Pd-C (10%, 40 mg, húmedo) bajo N₂, la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25°C durante 18 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con EtOAc (20 mL \times 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (95,5 mg, 321 μ mol, 61% de rendimiento). 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 [M + H]⁺.

Ejemplo 86:



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

Etapa 1: se agregó NaH (2,64 g, 66 mmol, 60% en aceite mineral, 2,20 eq) a ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (3,12 g, 30 mmol, 1 eq) en DMF (30 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 30 mins. (bromometil)benceno (10,26 g, 60 mmol, 7,13 mL, 2 eq) se agregó a la mezcla de reacción a 20°C y se agitó a 20°C durante 16 horas. La mezcla se inactivó mediante H₂O (30 mL) y el pH se ajustó a=7 mediante HCl (1 M, ac.). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron mediante H₂O (20 mL) y salmuera. El residuo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. ¹H NMR indicó que el compuesto era el producto deseado. Se obtuvo 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de bencilo (3,98 g, 14 mmol, 47% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,40-7,32 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,58 (s, 6H).

Etapa 2: A una 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 agregó NaOH (1,12 g, 27,98 mmol, 3,98 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se ajustó pH=2 mediante HCl ac. (1 M) y se extrajo con DCM (10 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se lavó con NaOH ac. (1 M, 5 mL) y se extrajo con DCM (15 mL \times 3). La solución acuosa se ajustó pH=2 mediante HCl ac. (1 M, ac.) y se extrajo con DCM (10 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (15 mL \times 2) y salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se obtuvo 2-(benciloxi)-2-metilpropanoico ácido (1,36 g, 7 mmol, 100% de rendimiento).

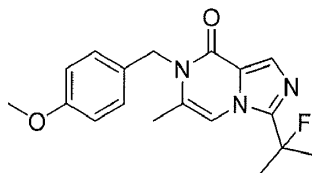
Etapa 3: A una solución de ácido 2-(benciloxi)-2-metilpropanoico (500 mg, 2,64 mmol, 1 eq, HCl) en DCM (10 mL) se agregó DIPEA (1,02 g, 7,92 mmol, 1,38 mL, 3 eq). La mezcla se agregó hidrocloreuro de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (513 mg, 2,64 mmol, 1 eq) y HATU (1,20 g, 3,17 mmol, 1,20 eq).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

Etapa 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 agregó POCl₃ (1,30 g, 8,50 mmol, 790 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con H₂O (15 mL) y el pH se ajustó a >7 mediante NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla se extrajo con DCM (20 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (375 mg, 1,26 mmol, 30% de rendimiento).

Etapa 5: A una solución de 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (264 mg, 888 μ mol, 1 eq) en DMF (10 mL) se agregó 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 mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla se lavó con H₂O (25 mL) y se extrajo con DCM (20mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo 3-(2-(benciloxi)propan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (445 mg, 998 μ mol, 64% de rendimiento).

Etapa 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 μmol , 1 eq) en MeOH (60 mL) se agregó Pd/C (10%, húmedo) (40 mg). La mezcla se agitó a presión de H_2 (30 psi). La mezcla se agitó a 18°C durante 8 horas. La mezcla se filtró. La solución filtrada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 μmol , 35% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 400 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), 2,21-2,192 (m, 4H), 1,76 (s, 3H).LC-MS: $t_R = 1,906$ min (método 13), $m/z = 328,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

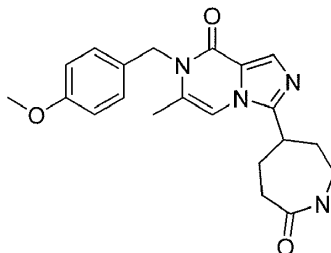
Ejemplo 87:



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

A una solución de 3-(2-hidroxiopropan-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 agregó DAST (40,6 mg, 252 μmol , 33 μL , 1,10 eq) a -78°C. La mezcla se agitó a 18°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (10mL) y se extrajo con DCM (15 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al 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 , 64% de rendimiento). ^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:

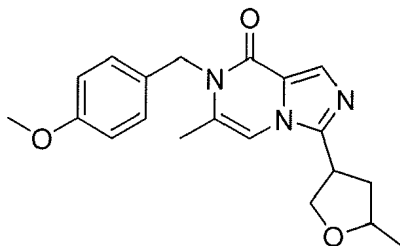


20 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:

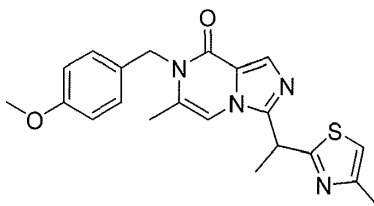
Etapa 1: A una solución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (500 mg, 2,64 mmol, 1 eq) y ácido 7-oxoazepane-4-carboxílico (456 mg, 2,90 mmol, 1,10 eq) en DCM (45 mL) se agregó HATU (1,20 g, 3,17 mmol, 1,20 eq) y DIPEA (1,02 g, 7,92 mmol, 1,38 mL, 3 eq). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (25 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. Se obtuvo *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-7-oxoazepane-4-carboxamida (493 mg, 1,58 mmol, 60% de rendimiento).

Etapa 2: *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-7-oxoazepane-4-carboxamida (463 mg, 1,58 mmol, 1 eq) se agregó a reactivo de Eaton (7,7 % en peso de solución de pentóxido de fósforo en ácido de metanosulfónico) (3,04 g, 12,77 mmol, 2 mL, 8,08 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 7 horas. La mezcla se agregó a hielo (30 g). La mezcla se ajustó a un pH>7 mediante NH_3 (MeOH). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con DCM : MeOH =10:1, la mezcla se filtró. La solución filtrada se concentró al vacío. Se obtuvo 6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (45 mg, 165,83 μmol , 11% de rendimiento). ^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).

Etapa 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) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (32 mg, 207 μmol , 28 μL , 1,20 eq) en DMF (3 mL) se agregó Cs_2CO_3 (113 mg, 346 μmol , 2 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL \times 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC (DCM:MeOH=10:1). 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (12 mg, 32 μmol , 18% de rendimiento) se obtuvo. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,36 (brs, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 4H).LC-MS: $t_R = 1,748$ min (método 13), $m/z = 381,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 89:**7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

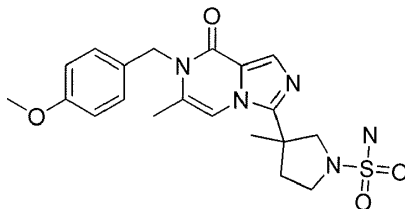
- 5 Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (200 mg, 1,05 mmol, 1 eq, HCl) y ácido 5-metiltetrahidrofuran-3-carboxílico (137 mg, 1,05 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se agregó HATU (481 mg, 1,27 mmol, 1,20 eq) y DIPEA (409 mg, 3,16 mmol, 553 μ L, 3 eq). La mezcla se agitó a 18°C durante 16 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-5-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (211 mg, 795 μ mol, 76% de rendimiento) se obtuvo.
- 10 Etapa 2: A una solución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-5-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (191 mg, 720 μ mol, 1 eq) en dioxano (5 mL) se agregó POCl₃ (221 mg, 1,44 mmol, 134 μ L, 2 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo 6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (167 mg).
- 15 Etapa 3: A una solución de 6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (138 mg, 592 μ mol, 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (120 mg, 769 μ mol, 1,30 eq) en DMF (10 mL) se agregó Cs₂CO₃ (386 mg, 1,18 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (15 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (40 mL \times 3, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante pre-HPLC(base). Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (10 mg, 28 μ mol, 5% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,87-6,82 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 3H), 3,79-3,71 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,40 (s, *J* = 6,0 Hz, 3H). LC-MS: *t*_R = 2,036 min (método 13), *m/z* = 354,2 [M + H]⁺.
- 20

Ejemplo 90:

- 25
- 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**
- 30 Etapa 1: A una solución de hidrocloreto de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 791 μ mol, 1 eq) en DMF seco (5 mL) se agregó 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 mezcla se agitó a 15°C durante 16 horas. La mezcla se concentró. H₂O (5 mL) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL \times 2). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0%~50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)-2-(4-metiltiazol-2-il)propanamida (210 mg, 87% de rendimiento).
- 35 Etapa 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 agregó POCl₃ (200 mg, 1,31 mmol, 121 μ L, 2 eq). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 15°C y se vertió en agua (5 mL). La mezcla se ajustó hasta un pH de 8 mediante NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (20 mL \times 2). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar 6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ol (160 mg).
- 40 Etapa 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 agregó 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 mezcla se calentó a 60°C durante 2h. La mezcla se concentró. DCM (20 mL) y H₂O (10 mL) se agregó. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y

se concentró. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (30 mg, 12% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (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-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-sulfonamida:

10 Etapa 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 agregó HATU (479 mg, 1,26 mmol, 1,20 eq) y DIPEA (407 mg, 3,15 mmol, 550 μL , 3 eq). La mezcla se agitó a 18°C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (25 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. Se obtuvo 3-(((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamoil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (420 mg, 1,01 mmol, 96% de rendimiento).

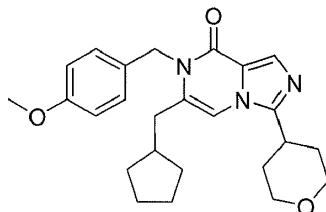
15 Etapa 2: A una solución de 3-(((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)carbamoil)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (390 mg, 979 μmol , 1 eq) en dioxano (15 mL) se agregó POCl_3 (300 mg, 1,96 mmol, 182 μL , 2 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La solución se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al 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 , 43% de rendimiento).

20 Etapa 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 agregó Pd/C (10%, húmedo) (140 mg). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (30 psi) a 25°C durante 5 horas. La mezcla se filtró. La solución filtrada se concentró al 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 μmol , 78% de rendimiento).

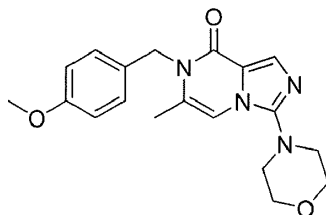
30 Etapa 4: A una solución de 3-metil-3-(6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (274 mg, 824 μmol , 1 eq) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (155 mg, 989 μmol , 135 μL , 1,20 eq) en DMF (15 mL) se agregó Cs_2CO_3 (537 mg, 1,65 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla se lavó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (15 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (30 mL \times 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al 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 μmol , 65% de rendimiento).

35 Etapa 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 μmol , 1 eq) en acetato de etilo (4 mL) se agregó HCl/EtOAc (4 M, 4 mL, 25 eq). La mezcla se agitó a 18°C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (247 mg, en bruto, HCl). El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

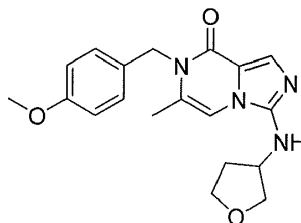
40 Etapa 6: A una solución de 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 709 μmol , 1 eq) y diamida sulfúrica (82 mg, 851 μmol , 51 μL , 1,20 eq) en dioxano (20 mL) se agregó DIPEA (183 mg, 1,42 mmol, 248 μL , 2 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó pre-HPLC (base). Se obtuvo 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-sulfonamida (14 mg, 32 μmol , 5% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 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), $m/z = 432,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 92:**6-(ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

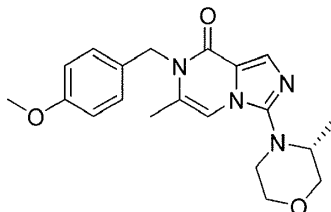
Se disolvió 6-(bromometil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 0,439 mmol) en THF (20 ml), a -78°C . bromuro de ciclopentilmagnesio (0,9 ml, 1,8 mmol, 2 molar en éter) se agregó y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bromuro de ciclopentilmagnesio (0,9 ml, 1,8 mmol, 2 molar en éter). Después de 1 hora, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de dos horas, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat., se extrajo con AcOEt y los elementos orgánicos se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante LC-MS preparativa y 6-(ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (26 mg, 0,049 mmol) se aisló con 11% de rendimiento, como la sal 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: $t_{\text{R}} = 0,69$ 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 mezcla 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 agregaron CsF (261 mg, 1,72 mmol) y K_2CO_3 (238 mg, 1,72 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (10 mL \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL \times 2); se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-morfolinoimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (18 mg, 6% de rendimiento). ^1H 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: $t_{\text{R}} = 2,03$ min (método 13), $m/z = 355,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

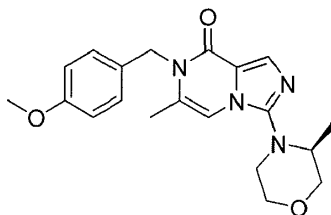
Ejemplo 94:**7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((tetrahidrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

Se mezclaron 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) 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 de microondas. La reacción se purificó sobre gel de sílice, mediante LC-MS preparativa y TLC preparativa (EtOH 10% en acetato de etilo) para proporcionar 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((tetrahidrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (2 mg, 0,005 mmol) en 3% de rendimiento. ^1H NMR (600 MHz, Dimehtilsulfoxida-*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: $t_{\text{R}} = 0,54$ 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:**

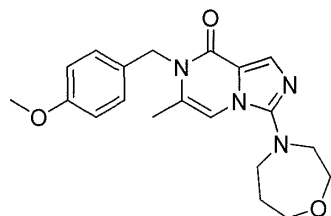
5 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 0,23 mmol) y (R)-3-metilmorfolina (34,7 mg, 0,039 ml, 0,343 mmol) se mezclaron en NMP (2,0 mL) y se agregó DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol). La reacción se calentó durante 6,5 horas a 250°C en el horno de microondas.

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

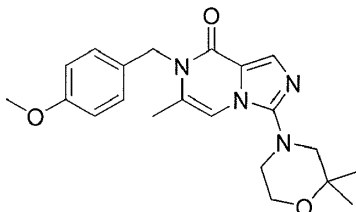
Ejemplo 96:**(S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

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

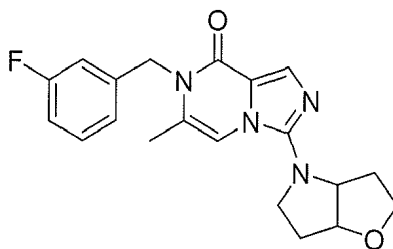
20 La reacción se calentó durante 6,5 horas a 250°C, en el horno de microondas. La reacción se purificó directamente mediante LC-MS preparativa para proporcionar (S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (10 mg, 0,028 mmol) con 12% de rendimiento. ¹H NMR (500 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 [M + H]⁺.

Ejemplo 97:**7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

30 3-bromo-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (149 mg, 0,428 mmol) e hidrocloreto de 1,4-oxazepano (100 mg, 0,727 mmol) se mezclaron 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 mediante 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 17% de rendimiento. 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 [M + H]⁺.

Ejemplo 98:**3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona:**

5 A una mezcla 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 agregaron CsF (328 mg, 2,88 mmol) y K₂CO₃ (299 mg, 2,88 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (10 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 mL × 2); se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (15 mg, 3% de rendimiento).¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,37 (s, 6H). LC-MS: *t*_R = 2,26 min (método 13), *m/z* = 383,1 [M + H]⁺.

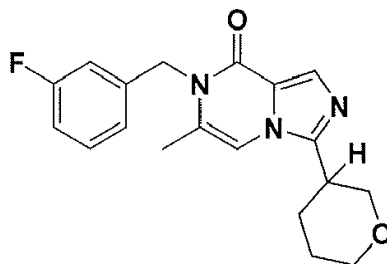
Ejemplo 99:**7-(3-fluorobencil)-3-(hexahidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y 2:**

15 Etapa 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 agregó K₂CO₃ (3,64 g, 26,3 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL × 2); se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se lavó con EtOAc (10 mL) y se filtró. La torta de filtrado se secó al vacío para proporcionar 3-bromo-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (2 g, 45% de rendimiento).

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

25 Etapa 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 mediante SFC para proporcionar **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%. [α]_D²⁰ +133,00 (c = 0,10, DCM).

30 **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%. [α]_D²⁰ -82,00 (c = 0,10, DCM).

Ejemplo 100:**7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y 2:**

- 5 Etapa 1: A una solución de (3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metanamina (150 mg, 979,2 μmol), ácido tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico (127,4 mg, 979,2 μmol) en DCM (10 mL) se agregó HATU (670,2 mg, 1,8 mmol) y trietilamina (198,2 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con DCM (3 \times 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 mediante TLC preparativa (EA/MeOH=20/1) para proporcionar *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxamida (130 mg, 50% de rendimiento).
- 10 Etapa 2: A una solución de *N*-((3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxamida (130 mg, 490 μmol) en dioxano (3 mL) se agregó POCl_3 (1,28 g, 490 μmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 3h. La mezcla se enfrió a 25°C y se concentró. El residuo se neutralizó mediante NaHCO_3 saturado ac., se extrajo con acetato de etilo (2 \times 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar en bruto 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (120 mg, 99% de rendimiento). El producto en bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.
- 15 Etapa 3: A una solución de 8-metoxi-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazina (120 mg, 485,3 μmol) en dioxano (3 mL) se agregó HCl (2 M, 3 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 3h. La mezcla se enfrió a 25°C y se concentró, se neutralizó con NaHCO_3 saturado ac. y se extrajo con DCM (3 \times 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona en bruto (110 mg, 97% de rendimiento). El producto en bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.
- 20 Etapa 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 agregó K_2CO_3 (118,5 mg, 857,4 μmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 \times 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 mediante TLC preparativa (PE/EA=1/1) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 54% de rendimiento). 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 mediante 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, 33% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,69 (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%. $\alpha_D^{20} = -3,0$ (c = 0,10, CHCl_3). 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, **estereoisómero 2** (28 mg, rendimiento: 35%) se obtuvo. $^1\text{H NMR}$ (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%. $\alpha_D^{20} = +3,0$ (c = 0,10, CHCl_3).
- 25
- 30
- 35

Ensayos in vitro**Ensayo de inhibición de la PDE1**

- 40 Los ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C se realizaron de la siguiente manera: los ensayos se llevaron a cabo en muestras de 60 μL que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir entre un 20 y un 25% del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (50 mM de HEPES pH 7,6; 10 mM de MgCl_2 ; un 0,02% de Tween20), 0,1 mg/ml de BSA, 15 nM de titrio etiquetado como cAMP y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se permitieron reacciones durante 1 hora a
- 45 temperatura ambiente antes de concluir con la mezcla con 20 μL (0,2 mg) de perlas SPA de silicato de ytrio (PerkinElmer). Las perlas se dejaron en reposo durante 1 hora en la oscuridad antes de la contabilización de las placas en un contador Microbeta 1450 de Wallac. Las señales medidas se convirtieron en actividad en relación con un control desinhibido (100%) y los valores IC_{50} se calcularon utilizando XIFit (modelo 205, IDBS).

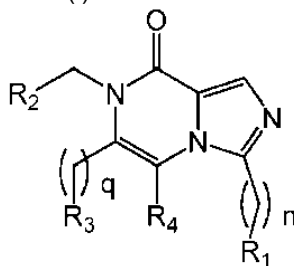
Ensayo de inhibición de la PDE9

5 El ensayo de la PDE9 se puede realizar, por ejemplo, de la siguiente manera: El ensayo se realizó en muestras de 60 μL que contenían una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir entre un 20 y un 25% del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (50 mM de HEPES 7.6; 10mM de MgCl_2 ; un 0,02% de Tween20), 0,1 mg/ml de BSA, 225 pCi de sustrato de nucleótido cíclico etiquetado como ^3H , tritio etiquetado como cAMP hasta alcanzar una concentración final de 5 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se permitieron reacciones durante 1 hora a temperatura ambiente antes de concluir con la mezcla con 15 μL 8 mg/ perlas SPA de silicato de ytrio (Amersham). Las perlas se dejaron en reposo durante 10 1 hora en la oscuridad antes de la contabilización de las placas en un contador Microbeta 1450 de Wallac. La señal medida se convirtió en actividad en relación con un control desinhibido (100 %) y los valores IC_{50} se calcularon utilizando una extensión XIFit a Excel.

15 En el contexto de la presente invención, se realizó un ensayo en tampón de ensayo de 60 μL (50 mM de HEPES pH 7.6; 10mM de MgCl_2 ; un 0,02% de Tween20) que contenía PDE9 suficiente para convertir entre un 20 y un 25% de 10 nM de ^3H -cAMP y cantidades variables de inhibidores. Tras una incubación durante 1 hora, las reacciones concluyeron mediante la adición de 15 μL de 8 mg/mL de perlas SPA de silicato de itrio (Amersham). Las perlas se dejaron en reposo durante 1 hora en la oscuridad antes de la contabilización de las placas en un contador Microbeta 1450 de Wallac.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de conformidad con la fórmula (I)



(I)

donde

5 n es 0 o 1;

q es 0 o 1;

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

10 R1 se selecciona del grupo que consiste de anillos monocíclicos saturados que contienen entre 4 y 6 átomos de carbono y entre 1 y 2 átomos de nitrógeno; todos ellos pueden ser sustituidos una o más veces por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo, flúor y sulfonamida; o R1 se selecciona del grupo que consiste de lactámicos que contienen entre 4 y 6 átomos de carbono; todos ellos pueden ser sustituidos, una o más veces, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo y flúor; y

R1 se selecciona del grupo que consiste de éteres bicíclicos, como por ejemplo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; todos ellos pueden ser sustituidos, una o más veces, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo y flúor; o

20 R1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos ellos se pueden sustituir, una o más veces, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo, flúor, hidroxilo, ciano o metoxi; o

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

25 R1 se selecciona del grupo que consiste de morfolina, tetrahydrofurano-3-amina, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol y homomorfolina; todos ellos se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₃;

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

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

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

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

35 R3 se selecciona del grupo que consiste de 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 ellos.

40 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde R1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, y tetrahidropiranilo; R2 se

selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o R2 se selecciona del grupo que consiste de fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi; R3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₃ y halógeno; R4 es hidrógeno.

5 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R1 se selecciona de tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

- 6-bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 10 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-bencil-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(2-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 15 7-(3-clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(2-clorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 20 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(4-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 6-metil-7-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 4-(7-(3-fluorobencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo;
 25 7-(3-fluorobencil)-3-(4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 30 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*R*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 (*S*)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(1-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 3-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3-fluorobencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 35 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*R*,2*S*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*R*,2*R*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((1*S*,2*R*)-2-metilciclopropil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;

- 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2S,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2S,3S)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2R,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-((2R,3S)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 5 7-(3-fluorobencil)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((1R,2R)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((1S,2S)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 7-(4-ciclopropoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 10 7-(4-(difluorometoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-(trifluorometoxi)bencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-bencil-6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6-etil-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 15 benzonitrilo de 3-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metilo);
 benzonitrilo de 4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metilo);
 N-(4-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamida;
 7-(4-cloro-3-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(2-etilbencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 20 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(3-cloro-4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-aminobencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-hidroxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 25 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2S,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2S,3S)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2R,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((2R,3S)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 30 7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6,7-dimetil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6-metil-7-propil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-isopropil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 35 7-isopentil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(ciclopentilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 benzonitrilo de 2-((6-metil-8-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metilo);

- 7-(cicloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 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;
 5 (S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 (R)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-feniletíl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 3-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metil-5-oxopirrolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 10 3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6-metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 15 7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6-metil-7-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 6-metil-7-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 3-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 20 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 3-(2-fluoropropan-2-il)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(7-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(5-metiltetrahydrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 25 3-(7-(4-metoxibencil)-6-metil-8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirrolidina-1-sulfonamida;
 6-(ciclopentilmetil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 3-(morfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-((tetrahydrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 (R)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 30 (S)-7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1,4-oxoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 7-(3-fluorobencil)-3-((3aS,6aS)-hexahidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-4-yl)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(3-fluorobencil)-3-((3aR,6aR)-hexahidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 35 (R)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 (S)-7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
- 5 6. El compuesto de la reivindicación 1, que es 6-metil-7-(4-metilbencil)-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
7. El compuesto de la reivindicación 1, que es 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
- 10 8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es 7-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es 7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es 7-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
11. El compuesto de la reivindicación 1, que es 3-isopropil-7-(4-metoxibencil)-6-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
12. El compuesto de la reivindicación 1, que es 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
- 25 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral, como por ejemplo, el síndrome de la pierna inquieta.