

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 733**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2015 PCT/EP2015/073417**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16055618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2015 E 15787486 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3204387**

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

30 Prioridad:

10.10.2014 DK 201400582

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

20.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KEHLER, JAN;
RASMUSSEN, LARS KYHN y
JESSING, MIKKEL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 735 733 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

Triazolpirazinonas 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 medicamento, en particular para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar trastornos usando los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

10 Los nucleótidos cíclicos (cN), adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y guanosín monofosfato cíclico (cGMP) segundos mensajeros desempeñan un papel importante en la cascada de transducción de señales intracelulares, regulando las proteínas quinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (proteína de intercambio activada por cAMP), fosfoproteína fosfatasa y/o canales de cationes activados por cN. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de cAMP y cGMP y la posterior fosforilación de proteínas involucradas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación y supervivencia neuronales. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están estrictamente reguladas por la velocidad de biosíntesis por las ciclasas y por la velocidad de degradación mediante fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan cAMP/cGMP mediante hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo. Dado que las PDE proporcionan los únicos medios para degradar los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE desempeñan un papel esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE proporcionan la descomposición de los cN en un espectro de concentraciones de cN en todas las células, y sus variados mecanismos reguladores posibilitan la integración y la interferencia con innumerables vías de señalización. Las PDE particulares se dirigen a compartimentos discretos dentro de las células donde controlan el nivel de cN y esculpen los microentornos para una variedad de señalosomas de cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

25 Basándose en la especificidad de sustrato, las familias de PDE pueden dividirse en tres grupos: 1) Las PDE específicas de cAMP, que incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas selectivas de cGMP PDE5 y PDE9, y 3) las PDE de sustrato dual, PDE1, PDE2, PDE3, así como PDE10 y PDE11.

30 La PDE1, anteriormente llamada PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), es única porque se regula de manera dependiente de Ca²⁺ mediante calmodulina (CaM, una proteína de unión a Ca²⁺ de 16 kDa) complejada con cuatro Ca²⁺ (para una revisión, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Por lo tanto, esta familia representa un enlace regulador interesante entre los nucleótidos cíclicos y el Ca²⁺ intracelular. La familia PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (ubicación del cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14.3). Tienen promotores alternativos y dan lugar a una multitud de proteínas mediante corte y empalme alternativo que difieren en sus propiedades reguladoras, afinidades de sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución tisular y pesos moleculares. Se identifican más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían entre 58 y 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal que contiene dos dominios de unión Ca²⁺/CaM y dos sitios de fosforilación diferencian sus proteínas correspondientes y modulan sus funciones bioquímicas. PDE1 es una PDE de sustrato dual y el subtipo PDE1C tiene la misma actividad hacia cAMP y cGMP (Km ≈ 1-3 μM), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por cGMP (Km para cGMP ≈ 1-3 μM y para cAMP ≈ 10-30 μM).

35 Los subtipos de PDE1 están altamente enriquecidos en el cerebro y se encuentran especialmente en el cuerpo estriado (PDE1B), el hipocampo (PDE1A) y la corteza (PDE1A) y esta localización se conserva en todas las especies (Amy Bernard *et al.* *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). En la corteza, PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas de salida), y se usa como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de PDE1 potencian los niveles de los cN segundo mensajero conduciendo a una excitabilidad neuronal potenciada.

40 Por lo tanto, la PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso y los inhibidores de PDE1 pueden potenciar los niveles de los segundos mensajeros cAMP/cGMP conduciendo a la modulación de procesos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades de potenciación de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica hacen a los inhibidores de PDE1 buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de inhibidores de PDE1 en modelos animales (para revisiones, veáanse, por ejemplo, Blokland *et al.* *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2012), 22 (4), 349-354; y Medina, A. E. *Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5 (feb.), 21) han sugerido el potencial para el uso terapéutico de inhibidores de PDE1 en trastornos neurológicos, como por ejemplo las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y en trastornos psiquiátricos como, por ejemplo, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de piernas inquietas, depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS). También ha habido solicitudes de patente

reivindicando que los inhibidores de PDE1 son útiles en enfermedades que pueden aliviarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona, tal como la disfunción sexual femenina.

5 Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos comercializados actuales para trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, que no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de métodos alternativos de tratamiento.

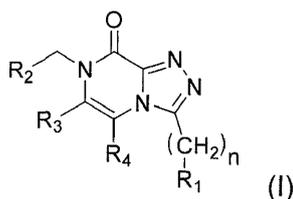
En la técnica anterior se conocen dos compuestos, concretamente 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-3-metil- (número de registro CAS: 946270-18-4) y 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-3-propil- (número de registro CAS: 946237-23-6), pero no se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

10 Compendio de la invención

Las enzimas PDE1 se expresan en el Sistema nervioso central (SNC), haciendo a esta familia génica una fuente atractiva de nuevas dianas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

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

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



en donde

n es 0 o 1;

20 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, tal como alquilo C₁ a C₃, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o

R₁ se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, cada uno sustituido una o dos veces con metilo o hidroxilo, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido una o más veces, preferiblemente una, dos o tres veces, con flúor; y

25 R₂ se selecciona del grupo que consiste en, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, cicloalquilo C₄-C₁₀ bicíclico saturado, cicloalquilo C₇-C₁₀ tricíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

30 R₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, difluorometilo, trifluorometilo y metoxilo; cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en flúor y metilo; y oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor y metilo;

35 R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo, fenilo sustituido, halógeno, tetrahydrofuranilo, bencilo, donde el anillo de fenilo del bencilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes elegidos de halógeno, metilo, alcoxilo o el anillo de fenilo del bencilo puede sustituirse con un anillo aromático o anillo heteroaromático tal como por ejemplo piridina;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, halógeno y tetrahydrofuranilo.

40 La referencia al compuesto I incluye la base libre de compuesto I, sales farmacéuticamente aceptables de compuesto I, tal como sales de adición de ácido de compuesto I, mezclas racémicas de compuesto I, o el correspondiente enantiómero y/o isómero óptico de compuesto I, y formas polimórficas y amorfas del compuesto I así como formas tautoméricas del compuesto I.

Descripción detallada de la invención

Realizaciones de la invención

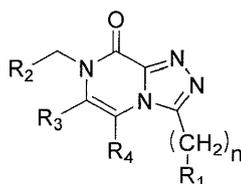
Se aplica la siguiente notación: una realización de la invención se identifica como E_i, donde i es un número entero que indica el número de la realización. Una realización E_{i'} que especifica una realización específica de una realización E_i

enumerada previamente 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 notación es de manera similar E_i"(E_i y E_i'), por ejemplo E₃(E₂ y E₁) significa "en una realización E₃ de cualquier realización E₂ y E₁"

- 5 Donde una realización es una combinación de más de dos realizaciones la notación 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 cualquier realización E₁, E₂ y E₃"

En una primera realización E₁ la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) (compuesto I):



Compuesto (I)

- 10 en donde

n es 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, tal como alquilo C₁ a C₃, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o

- 15 R₁ se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, cada uno sustituido una o dos veces con metilo o hidroxilo, y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido una o más veces, preferiblemente una, dos o tres veces, con flúor; y

R₂ se selecciona del grupo que consiste en, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, cicloalquilo C₄-C₁₀ bicíclico saturado, cicloalquilo C₇-C₁₀ tricíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

- 20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, difluorometilo, trifluorometilo y metoxilo; cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en flúor y metilo; y oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor y metilo;

- 25 R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo, fenilo sustituido, halógeno y tetrahydrofuranilo; ,bencilo, donde el anillo de fenilo del bencilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes elegidos de halógeno, metilo, alcoxilo o el anillo de fenilo del bencilo puede sustituirse con un anillo aromático o anillo heteroaromático tal como por ejemplo piridina;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, halógeno, y tetrahydrofuranilo;

- 30 con la condición de que el compuesto I no es 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-3-metil- (número de registro CAS: 946270-18-4) o 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-3-propil- (número de registro CAS: 946237-23-6).

E₂(E₁) R₁ se selecciona de metilo, etilo, propilo e isopropilo.

E₃(E₂) R₁ es propilo

- 35 E₄(E₁) R₂ es fenilo

E₅(E₁) R₂ es fenilo sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y metoxilo.

E₆(E₁) R₂ es fenilo sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en difluorometilo y trifluorometilo.

E₇(E₁) R₂ es cicloalquilo C₅-C₇ monocíclico saturado.

- 40 E₈(E₁, E₃ y E₇) R₁ es propilo y R₂ es cicloalquilo C₅-C₇ monocíclico saturado.

E₉(E₁) R₂ es adamantilo.

- E10(E1) R₂ es un espirooctano saturado.
- E11(E1) n es 0.
- E12(E1) n es 1.
- E13(E1) R₃ es metilo o etilo.
- 5 E14(E1) R₃ es fenilo sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en fenilo, flúor y metilo.
- E15(E1) R₃ es bromo.
- E16(E1) R₄ es metilo o etilo.
- E17(E1) R₄ es bromo.
- 10 E18(E1), el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los compuestos enumerados en la tabla 1, en forma de la base libre, uno o más tautómeros de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- E19(E1 a E18) el compuesto tiene un valor de CI50 de PDE1A, PDE1B o PDE1C, determinado tal como se describe en la sección "ensayo de inhibición de PDE1", de 10 micromolar o menos, tal como 5 micromolar o menos, tal como 4 micromolar o menos, tal como 3 micromolar o menos, tal como 2 micromolar o menos, tal como 1 micromolar o menos, tal como 500 nM o menos, tal como 400 nM o menos, tal como 300 nM o menos, tal como 200 nM o menos, tal como 100 nM o menos.
- 15 E20(E1) un compuesto seleccionado de los compuestos enumerados en la tabla 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- E21(E1 a E20) el compuesto es para su uso como medicamento.
- E22(E1 a E21) el compuesto es para su uso en el tratamiento de trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH).
- 20 E23(E1 a E20) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquier realización (E1) a (E15), y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- E24(E23) la composición farmacéutica es para el tratamiento de trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH).
- E25(E1 a E20) un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), en donde dicho compuesto de fórmula (I) se administra en una cantidad eficaz para inhibir PDE1.
- 25 E26 (E1 a E21) el compuesto es para su uso en el tratamiento de problemas cognitivos en por ejemplo esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer.

Definiciones

Enzimas PDE1

- 30 La familia de isozimas PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 variantes de corte y empalme. Tiene tres subtipos, PDE1A, PDE1B y PDE1C que se dividen adicionalmente en diversas isoformas. En el contexto de la presente invención PDE1 y enzimas PDE1 son sinónimos y se refieren a enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C así como sus isoformas a menos que se especifique de otro modo.

Sustituyentes

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

Un intervalo dado puede indicarse indistintamente con "-" (raya) o "a", por ejemplo el término "alquilo C₁-C₃" es equivalente a "alquilo C₁ a C₃".

- 40 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 desde uno hasta ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butil, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

EL término cicloalquilo C₃ a C₁₀ monocíclico saturado se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecatilo.

En consecuencia, el término cicloalquilo C₃ a C₈ monocíclico saturado se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

5 El término cicloalquilo C₄ a C₁₀ bicíclico saturado se refiere a anillo bicíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno. El cicloalquilo C₄ a C₁₀ bicíclico saturado incluye anillos espiro, anillos fusionados y anillos puente, tal como, pero sin limitarse a biciclo[1.1.0]butanilbicyclobutanilo, biciclo[2.1.0]pentanilbicyclopentanilo, biciclo[2.2.0]hexanilbicyclohexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilbicycloheptanilo, biciclo[2.2.2]octanilbicyclooctanilo, biciclo[3.2.2]nonanilo y decahidronaftalenilbicyclodecanilo.

El término cicloalquilo C₇ a C₁₀ tricíclico saturado se refiere a anillo tricíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno tal como, pero sin limitarse a, adamantilo.

10 La expresión "alcoxilo C₁-C₃" se refiere a un grupo alcoxilo saturado lineal o ramificado que tiene desde uno hasta tres átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta en el oxígeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo e isopropoxilo.

Formas isoméricas

15 Donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales la referencia a cualquiera de los compuestos cubrirá, a menos que se especifique de otro modo, el compuesto enantiomérico o diastereoméricamente puro, así como mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier razón.

20 Por ejemplo referencia al compuesto 3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona sin ninguna especificación adicional cubre (R)-3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, (S)-3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona así como mezclas de los enantiómeros en cualquier razón, incluyendo la mezcla racémica (±)3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona.

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

Inhibidores de PDE1

25 En el contexto de la presente invención se considera que un compuesto es un inhibidor de PDE1 si la cantidad requerida para alcanzar el nivel de Cl₅₀ de cualquiera de las tres isoformas de PDE1 es de 10 micromolar o menos, preferiblemente menos de 9 micromolar, tal como 8 micromolar o menos, tal como 7 micromolar o menos, tal como 6 micromolar o menos, tal como 5 micromolar o menos, tal como 4 micromolar o menos, tal como 3 micromolar o menos, más preferiblemente 2 micromolar o menos, tal como 1 micromolar o menos, en particular 500 nM o menos. En realizaciones preferidas la cantidad de inhibidor de PDE1 requerida para alcanzar el nivel de Cl₅₀ de PDE1B es de 30 400 nM o menos, tal como 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, o incluso 80 nM o menos, tal como 50 nM o menos, por ejemplo 25 nM o menos.

Sales farmacéuticamente aceptables

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

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

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

Cantidad terapéuticamente eficaz

50 En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades efectivas para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación adecuada puede lograrse usando experimentación de rutina, construyendo

una matriz de valores y sometiendo a prueba diferentes puntos en la matriz, que se encuentra todo dentro de las habilidades normales de un médico cualificado.

5 En el presente contexto, el término “tratamiento” y “tratar” significa la gestión y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada que padece el paciente, tal como la administración del principio activo para aliviar los síntomas o complicaciones, retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o mitigar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como para prevenir la afección, en donde la prevención debe entenderse como la gestión y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los principios activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos independientes de la invención. El paciente que va a tratarse es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Composiciones farmacéuticas

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

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis o bien únicas o bien múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2005.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por cualquier vía adecuada tal como vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se apreciará que la vía dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección que va a tratarse y el principio activo.

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

35 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables, acuosas y no acuosas estériles, así como polvos estériles para reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Otras formas de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

40 Las dosificaciones orales típicas oscilan entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas también oscilan entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas oscilan además entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales se administran generalmente en una o más dosificaciones, normalmente, de una a tres dosificaciones por día. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad tratada y cualquier enfermedad concomitante que va a tratarse y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

45 Las formulaciones también pueden presentarse en una forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Con fines ilustrativos, una forma farmacéutica unitaria típica para administración oral puede contener desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 500 mg, o desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg.

55 La presente invención también proporciona un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables. En una realización, de la presente invención, el compuesto utilizado en el procedimiento mencionado anteriormente es uno de los compuestos específicos descritos en la sección experimental del presente documento.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como sustancia libre o como sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la misma utilidad que

una base libre. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una disolución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados están descritos anteriormente.

5 Para administración parenteral, pueden emplearse disoluciones de los compuestos de fórmula (I) en disolución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de cacahuete. Tales disoluciones acuosas deben estar tamponadas de manera adecuada si es necesario y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular y subcutánea. Los compuestos de fórmula (I) pueden incorporarse fácilmente en medios acuosos estériles conocidos usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

10 Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidos inertes, disoluciones 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 alquiléteres inferiores de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, pero no se limitan a, jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable se administran luego fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

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

20 Si se utiliza un portador sólido para administración oral, la preparación puede comprimirse, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o puede estar en forma de un trocisco o 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, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse comprimidos mezclando el principio activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y, posteriormente, comprimiendo la mezcla en una máquina convencional de prensado de comprimidos preparar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, 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 principios activos.

Tratamiento de trastornos

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

35 La invención proporciona así un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de este tipo, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, trastorno psiquiátrico o adicción a fármacos en mamíferos incluyendo seres humanos; en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno por estrés posttraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, trastorno de lectura, trastorno de las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; desorden de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad; y en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo, del tipo paranoico, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo delirante o del tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de personalidad del tipo paranoico; y trastorno de personalidad del tipo esquizoide; y en donde la adicción a fármacos es una adicción al alcohol, a anfetaminas, a cocaína o a opiáceos.

55 Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o

- más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros fármacos que tratan, previenen, controlan, mejoran o reducen el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse, mediante una vía y en una cantidad comúnmente utilizada, por lo tanto, de manera simultánea o secuencial con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más de otros principios activos, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones pueden administrarse como parte de un producto de combinación en forma farmacéutica unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento en donde uno o más fármacos adicionales se administran en formas farmacéuticas independientes como parte de un régimen de tratamiento.
- 5
- 10 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece un trastorno neurodegenerativo seleccionado de un trastorno cognitivo o trastorno del movimiento.
- Esta invención proporciona además un compuesto de fórmula (I), en una cantidad eficaz para inhibir PDE1, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección neurodegenerativos en un mamífero, incluyendo un ser humano.
- 15 Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico.
- Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH) esquizofrenia, por ejemplo, del tipo paranoico, desorganizado, catatónico, indiferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo delirante o del tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, amfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de personalidad del tipo paranoico; y trastorno de personalidad del tipo esquizoide; y el trastorno de ansiedad se selecciona de trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.
- 20
- 25 Se ha hallado que los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse ventajosamente en combinación con al menos un agente neuroléptico (que puede ser un agente antipsicótico típico o atípico) para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psiquiátricos tal como esquizofrenia. Las combinaciones, usos y métodos de tratamiento de la invención también pueden proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que no responden adecuadamente o que son resistentes a otros tratamientos conocidos.
- 30
- La presente invención proporciona así un compuesto de fórmula (I) en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de un mamífero que padece un trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia; en donde dicho compuesto de fórmula (I) se administra o bien solo o bien como terapia de combinación junto con al menos un agente neuroléptico.
- 35
- El término "agente neuroléptico", tal como se usa en este documento, se refiere a fármacos, que tienen el efecto sobre la cognición y el comportamiento de fármacos de agentes antipsicóticos que reducen la confusión, los delirios, las alucinaciones y la agitación psicomotora en pacientes con psicosis. Los agentes neurolépticos, también conocidos como los principales tranquilizantes y fármacos antipsicóticos, incluyen, pero no se limitan a: fármacos antipsicóticos típicos, incluyendo fenotiazinas, que se dividen adicionalmente en las alifáticas, piperidinas y piperazinas, tioxantenos (por ejemplo, Cisordinol), butirofenonas (por ejemplo, haloperidol) , dibenzoxazepinas (por ejemplo, loxapina), dihidroindolonas (por ejemplo, molindona), difenilbutilpiperidinas (por ejemplo, pimozida) y fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo benzisoxazoles (por ejemplo, risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.
- 40
- Agentes neurolépticos particularmente preferidos para su uso en la invención son sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.
- 45
- La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno cognitivo. Los ejemplos de trastornos cognitivos que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson, o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno de déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.
- 50
- Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento. Los ejemplos de trastornos del movimiento que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Huntington y la disquinesia asociada con la terapia con agonistas de dopamina. Esta invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) en una
- 55

cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento seleccionado de la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas.

5 Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de un trastorno del estado de ánimo. Los ejemplos de trastornos de estado de ánimo y episodios de estado de ánimo que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, episodio depresivo mayor del tipo leve, moderado o grave, un episodio de estado de ánimo maniaco o mixto, un episodio de estado de ánimo hipomaniaco; un episodio depresivo con rasgos típicos; un episodio depresivo con rasgos melancólicos; un episodio depresivo con rasgos catatónicos; un episodio de estado de ánimo con aparición posparto; depresión post-ictus; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; 10 trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico tal como trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Se entiende que un trastorno de estado de ánimo es un trastorno psiquiátrico.

15 Esta invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) en una cantidad terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de un trastorno que comprende como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición en un mamífero, incluyendo un ser humano.

Otros trastornos que pueden tratarse según la presente invención son trastornos obsesivos/compulsivos, síndrome de Tourette y otros trastornos de tics.

20 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se indique de otro modo, un "trastorno o afección neurodegenerativos" se refiere a un trastorno o afección que está provocado por la disfunción y/o muerte de neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones puede facilitarse mediante la administración de un agente que previene la disfunción o muerte de neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones y/o potencia la función de neuronas dañadas o sanas de manera que se compense la pérdida de la función provocada por la disfunción o muerte de neuronas en riesgo. El término "agente neurotrófico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia o agente que tiene algunas o todas estas propiedades.

25 Los ejemplos de trastornos y afecciones neurodegenerativos que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Parkinson; la enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia relacionada con el SIDA y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con trauma cerebral; neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; 30 neurodegeneración asociada con ataque epiléptico; neurodegeneración asociada con envenenamiento por neurotoxinas; y atrofia multisistémica.

En una realización de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativa implica la neurodegeneración de neuronas espinosas del medio estriado en un mamífero, que incluye un ser humano.

35 En una realización adicional de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativos es la enfermedad de Huntington.

Los encabezados y los subencabezados se usan en el presente documento solo por conveniencia, y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

40 El uso de cualquier y todos los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (incluyendo "por ejemplo", "p. ej." y "como tal") en la presente memoria descriptiva está destinado simplemente a aclarar mejor la invención, y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique de otro modo.

La mención e incorporación de documentos de patente en el presente documento se hace solo por conveniencia, y no refleja ninguna visión de la validez, patentabilidad y/o ejecutabilidad de tales documentos de patente.

La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia citada en las reivindicaciones adjuntas a ella, según lo permitido por la ley aplicable.

45 **Compuestos de la invención**

Tabla 1: Compuestos de la invención

Compuesto	inhibición ^{a)} de PDE1C (nM o %)	inhibición ^{a)} de PDE1B (nM o %)	inhibición ^{a)} de PDE1A (nM o %)
3-Propil-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	68%	57%	48%
3-Propil-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	48%	33%	26%

7-(Ciclohexilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	47 nM	81 nM	96 nM
7-(Ciclopentilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	95 nM	820 nM	840 nM
3-Propil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1600 nM	47%	42%
7-Isobutil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	970 nM	2700 nM	3300 nM
7-(Ciclopropilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1300 nM	2000 nM	3600 nM
7-Etil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	52%	71%	49%
7-(Oxetan-3-ilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	57%	46%	37%
7-(Cicloheptilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	33 nM	28 nM	54 nM
3-Propil-7-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	55%	67%	35%
3-Propil-7-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	74%	4000 nM	60%
7-Bencil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	110 nM	400 nM	770 nM
7-(2-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	130 nM	1000 nM	860 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	140 nM	680 nM	730 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	190 nM	1200 nM	1100 nM
7-(3-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	170 nM	1600 nM	1500 nM
3-Propil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2100 nM	570 nM	1200 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	420 nM	1900 nM	1200 nM
3-Propil-7-(2-(trifluorometil)bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	41%	46%	44%
7-(2-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	430 nM	2500 nM	2000 nM
7-(4-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	170 nM	83 nM	620 nM
7-(4-Clorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	750 nM	840 nM	500 nM
7-Hexil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1100 nM	1000 nM	1260 nM
7-(4-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	360 nM	1200 nM	970 nM
7-(4-Clorobencil)-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2400 nM	800 nM	1000 nM
7-(3-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	160 nM	1300 nM	1400 nM
7-(4-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	780 nM	930 nM	1000 nM
7-(2-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2400 nM	42%	53%

3-Ciclopentil-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	800 nM	290 nM	420 nM
7-Isopentil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1100 nM	55%	47%
3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	210 nM	780 nM	500 nM
3-Ciclohexil-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	120 nM	590 nM	810 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	390 nM	2200 nM	3200 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	470 nM	3400 nM	3200 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	240 nM	2100 nM	1800 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	240 nM	1800 nM	2100 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(2-fluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	620 nM	3000 nM	2900 nM
3-(1,1-Difluoroetil)-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	550 nM	2700 nM	2500 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	350 nM	2700 nM	1800 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	200 nM	1300 nM	1800 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona Estereoisómero 1	700 nM	4400 nM	2700 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona Estereoisómero 2	240 nM	660 nM	890 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	870 nM	3700 nM	67%
7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	1200 nM	67%	49%
7-(3-Fluorobencil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	380 nM	1400 nM	2000 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(oxetan-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1700 nM	7200 nM	67%
7-(3-Fluorobencil)-3-(1-fluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	1000 nM	4000 nM	2900 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(1-fluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	420 nM	2600 nM	1400 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-(heptan-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona,	480 nM	1600 nM	3200 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1	720 nM	2500 nM	2500 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2	510 nM	2000 nM	2100 nM
7-((4,4-Dimetilciclohexil)metil)-3-Propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	110 nM	110 nM	130 nM
7-(Cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	42 nM	33 nM	43 nM
7-(((3r,5r,7r)-Adamantan-1-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	63 nM	210 nM	180 nM

ES 2 735 733 T3

7-((4-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	65 nM	53 nM	83 nM
7-((1-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	260 nM	950 nM	1300 nM
7-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	760 nM	420 nM	450 nM
7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	110 nM	990 nM	1100 nM
7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	87 nM	190 nM	220 nM
3-Propil-7-(espiro[2.5]octan-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	92 nM	53 nM	86 nM
7-((3-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	83 nM	230 nM	320 nM
7-((2-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	240 nM	260 nM	320 nM
7-(((1r,3r,5r,7r)-Adamantan-2-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	63 nM	210 nM	179 nM
7-((4-Fluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	610 nM	560 nM	660 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	350 nM	1000 nM	1800 nM
7-(3-Fluorobencil)-3-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	200 nM	630 nM	1000 nM
7-(((1s,4s)-4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	36 nM	24 nM	111 nM
7-(((1r,4r)-4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	120 nM	40 nM	79 nM
6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	20 nM	99 nM	63 nM
6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	24 nM	150 nM	114 nM
6-bromo-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	6 nM	140 nM	164 nM
6-bromo-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	3 nM	17 nM	12 nM
6-bromo-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	3 nM	4 nM	13 nM
6-bencil-7-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2800 nM	1600 nM	2000 nM
7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	37 nM	34 nM	54 nM
7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	44 nM	32 nM	66 nM
7-((4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (cis)	n.d.	n.d.	n.d.
7-((4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (trans)	n.d.	n.d.	n.d.
Cis 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	n.d.	n.d.	n.d.
Trans 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	n.d.	n.d.	n.d.

7-((4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (cis)	n.d.	n.d.	n.d.
7-((4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (trans)	n.d.	n.d.	n.d.
Cis 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	n.d.	n.d.	n.d.
Trans 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	n.d.	n.d.	n.d.
6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	0,10 nM	0,17 nM	0,33 nM
7-(3-fluorobencil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2 nM	9 nM	6 nM
7-(ciclohexilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1 nM	3 nM	2 nM
7-(ciclopentilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	4 nM	37 nM	17 nM
7-(cicloheptilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	4 nM	9 nM	3 nM
6-bencil-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	2 nM	4 nM	1 nM
6,7-bis(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	8 nM	40 nM	47 nM
7-(ciclohexilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	6 nM	22 nM	24 nM
7-(ciclopentilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	27 nM	220 nM	369 nM
7-(3-fluorobencil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	10 nM	43 nM	46 nM
7-(ciclohexilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	6 nM	17 nM	12 nM
7-(ciclopentilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	12 nM	140 nM	142 nM
7-(cicloheptilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	14 nM	39 nM	25 nM
7-(cicloheptilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	0,37 nM	1 nM	0,86 nM
7-(ciclohexilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1 nM	2 nM	1 nM
7-(ciclopentilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	3 nM	19 nM	21 nM
7-(ciclohexilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	10 nM	44 nM	41 nM
7-(ciclopentilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	23 nM	260 nM	251 nM
6-bencil-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	5 nM	46 nM	65 nM
6-bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	4 nM	11 nM	11 nM
7-(3-fluorobencil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	1 nM	6 nM	7 nM
7-(3-fluorobencil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	17 nM	82 nM	91 nM

6-bencil-7-(4-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	6 nM	12 nM	15 nM
(R)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	290 nM	1800 nM	2976 nM
(S)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	270 nM	1100 nM	1105 nM
7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	46 nM	190 nM	236 nM
7-(3-fluorobencil)-6-etil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	50 nM	180 nM	117 nM
6-bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	5 nM	18 nM	32 nM
(R)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	260 nM	2300 nM	1605 nM
(S)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	260 nM	1000 nM	1784 nM
7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	260 nM	1000 nM	1365 nM
7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	180 nM	510 nM	858 nM
5-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona	72 nM	180 nM	149 nM

n.d. significa "no determinado"

a) CI50 se refiere a la concentración (nM) del compuesto requerido para alcanzar el 50% de inhibición de la enzima a la concentración de sustrato especificada %inhib se refiere al % de inhibición de la enzima a una concentración de 10 micromolar del compuesto.

Sección experimental

Preparación de los compuestos de la invención

Métodos generales

Los datos analíticos de CL-EM se obtuvieron utilizando uno de los métodos identificados a continuación.

- 5 Método 1: Se usó un instrumento de UPLC-EM Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1x50mm; Temperatura de columna: 60°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto.
- 10 Método 2: Se usó un instrumento de UPLC-EM Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1x50mm; Temperatura de columna: 60°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con una velocidad de flujo de 1,2 ml/minuto.
- 15 Método 3: Se usó un sistema de CL-EM Agilent 1200 con detector de ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 µm; 2,1x50mm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto.
- 20 Método 4: Se usó un sistema de CL-EM Agilent 1200 con detector de ELS. Columna: XBridge ShieldRP18, 5 µm, 50x2,1mm; Temperatura de columna: 40°C; Sistema de disolventes: A = agua/NH₃*H₂O (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 3,4 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto.
- Método 5: Se usó un instrumento de UPLC-EM Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8µm; 2,1x50mm; Temperatura de columna: 60°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo /agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 98:02 a 0:100 en 1,0 minutos y con una velocidad de flujo de 1,2 ml/min.

Método 6: Se usó un sistema de CL-EM Agilent 1200 con detector de ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1*50mm, 5µm; Temperatura de columna: 40°C; Sistema de disolventes: A = agua/amoniaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min.

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

10 Método 8: Se usó un sistema de CL-EM Agilent 1100 con detector de ELS. Columna: YMC ODS-AQ 5 µm; 2,0x50mm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 5:95 en 3,5 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min.

15 Método 9: Se usó un sistema de CL-EM Agilent 1100 con detector de ELS. Columna: YMC ODS-AQ 5 µm; 2,0x50mm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 3,5 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min.

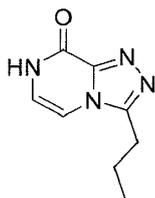
20 Se realizó SFC preparativa en un instrumento Thar 80. Las condiciones ejemplificadas pueden ser, pero no limitadas a: Columna AD 250 X 30 mm con 20 µm de tamaño de partícula; Temperatura de columna: 38°C, Fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH (0,2% NH₃H₂O) = 45/55.

Se han usado las siguientes abreviaturas:

	DME	dimetoxietano
	DCM	diclorometano
25	TEA	triethylamina
	THF	tetrahidrofurano
	EtOAc	acetato de etilo
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
30	MeOH	Metanol
	MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
	HATU	Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido
	TA	temperatura ambiente
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos

35 Ejemplo 1

Intermedio 1:



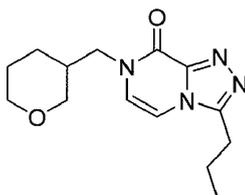
3-Propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

40 A una disolución de 2-cloro-3-hidrazinilpirazina disponible comercialmente (28 g, 0,19 mol) en diclorometano (200 ml) se le añadió butiraldehído (14,7 g, 0,20 mol) y la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas antes de enfriar hasta 0°C. Se le añadió diacetoxiodobenceno (71,8 g, 0,223 mol) a 0°C. Se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas. Se vertió lentamente una disolución ac. saturada de Na₂CO₃ (80 ml) en la reacción y se agitó la

mezcla durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (3×50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para dar 20 g de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (53%).

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

Ejemplo 2



- 10 3-Propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanol (300 mg, 2,58 mmol) y TEA (522 mg, 5,17 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (355 mg, 3,10 mmol) a 0°C y se dejó que la reacción calentara hasta 20°C y se agitara durante 1 hora. La disolución se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 ml), H₂O (3×2 ml), salmuera (1 ml), se secó y se concentró para dar metanosulfonato de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metilo (500 mg), que se usó en la siguiente etapa directamente.

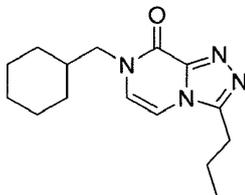
- 15 Etapa 2: A una disolución de metanosulfonato de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metilo (500 mg, 2,58 mmol) y 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (413 mg, 2,32 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió K₂CO₃ (534 mg, 3,87 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (2×10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 ml) para dar 400 mg de 3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (56%).

El racemato de 400 mg de 3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona se purificó mediante SFC y se numeraron los enantiómeros según su orden de elución.

- 25 Estereoisómero 1: 160 mg (40%), ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 6,93 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,89-3,74 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, J=11,6, 7,6 Hz, 1H), 2,97 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,06 (t, J=7,4 Hz, 3H). CL-EM (MH⁺): m/z = 277,2, t_R (minutos, Método 3) = 1,99 [α]_D²⁰ = - 11,33 (c = 0,10, MeOH).

- 30 Estereoisómero 2: 170 mg (42%), ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 6,94 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,89-3,74 (m, 3H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,37 (dd, J=11,6, 7,6 Hz, 1H), 2,97 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,06 (t, J=7,4 Hz, 3H). CL-EM (MH⁺): m/z = 277,2, t_R (minutos, Método 3) = 1,99 [α]_D²⁰ = + 12,33 (c = 0,10, MeOH).

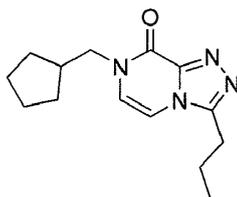
Ejemplo 3



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

- 35 A una disolución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,1 mmol) y (bromometil)ciclohexano (239 mg, 1,35 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K₂CO₃ (310 mg, 2,2 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 4 horas y luego se enfrió hasta TA. Se le añadió DCM (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2×5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 ml) para dar 190 mg de 7-(ciclohexilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (61%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 6,90 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,79 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,93-1,88 (m, 3H), 1,75-1,61 (m, 5H), 1,21-1,18 (m, 3H), 1,08-1,01 (m, 5H). CL-EM (MH⁺): m/z = 275,2, t_R (minutos, Método 3) = 2,57

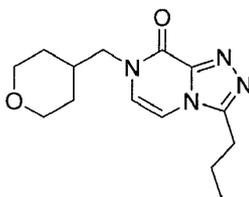
Ejemplo 4



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

5 A una disolución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,1 mmol) y (bromometil)ciclopentano (283 mg, 1,35 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (310 mg, 2,2 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 4 horas y luego se enfrió hasta TA. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto se lavó con MeOH (2 ml) para dar 120 mg de 7-(ciclopentilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (41 %). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz TMS): δ 6,91 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 4H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,04 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). CL-EM (MH⁺): m/z = 261,1, t_R (minutos, Método 3) = 2,41

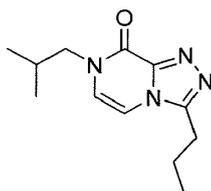
Ejemplo 5



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

15 A una disolución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,1 mmol) y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (241 mg, 1,35 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (310 mg, 2,2 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas y luego se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto se lavó con MeOH (2 ml) para dar 120 mg de 3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (54%). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz TMS): δ 6,91 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J=11,6$, 3,2 Hz, 2H), 3,82 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,34 (td, $J=11,6$, 1,6 Hz, 2H), 2,94 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,40 (dq, $J=4,0$, 12,0 Hz, 2H), 1,04 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). CL-EM (MH⁺): m/z = 277,1, t_R (minutos, Método 3) = 1,93

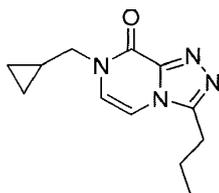
Ejemplo 6



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

25 A una disolución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,1 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (231 mg, 1,68 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (185 mg, 1,34 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 12 horas y luego se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 ml) para dar 160 mg de 7-isobutil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (61%). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz TMS): δ 6,93 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,06 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J=6,6$ Hz, 6H). CL-EM (MH⁺): m/z = 235,2, t_R (minutos, Método 3) = 2,16

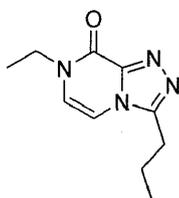
Ejemplo 7



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

A una disolución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,1 mmol) y (bromometil)ciclopropano (227 mg, 1,68 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (186 mg, 1,35 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 12 horas y luego se enfrió hasta TA. A la mezcla de reacción se le añadió DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 ml) para dar 60 mg de 7-(ciclopropilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (23%). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz TMS): δ 6,97 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,15-1,27 (m, 1H), 1,06 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 0,60-0,68 (m, 2H), 0,45-0,42 (m, 2H). CL-EM (MH⁺): m/z = 233,2, t_R (minutos, Método 3) = 2,06

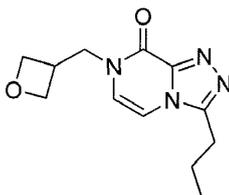
Ejemplo 8



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

A una disolución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,1 mmol) y yodoetano (262 mg, 1,68 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (186 mg, 1,34 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 12 horas y luego se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con H_2O (2x5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 ml) para dar 60 mg de 7-etil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (26%). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz TMS): δ 6,96 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,03 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,38 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,06 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). CL-EM (MH⁺): m/z = 207,1, t_R (minutos, Método 3) = 1,81

Ejemplo 9

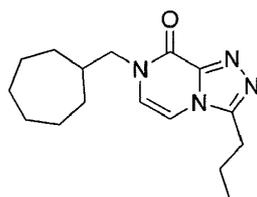


7-(Oxetan-3-ilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución de oxetan-3-ilmetanol (500 mg, 5,67 mmol) y Et_3N (1,15 g, 11,4 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (780 mg, 6,81 mmol) a 0°C. Se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla a 20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ 2 M (5 ml) luego salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 920 mg de metanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (97%).

Etapa 2: A una disolución de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,1 mmol) y metanosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (249 mg, 1,35 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (310 mg, 2,20 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas y luego se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se lavó con acetato de etilo (4 ml) para dar 40 mg de 7-(oxetan-3-ilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (14%). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz TMS): δ 6,88 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,46 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,22 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,89 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). CL-EM (MH⁺): m/z = 249,1, t_R (minutos, Método 3) = 1,38

Ejemplo 10



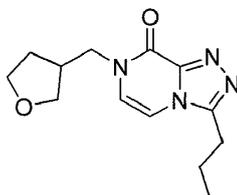
7-(Cicloheptilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución de ácido cicloheptanocarboxílico (200 mg, 1,41 mmol) en THF (15 ml) se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1 M (2,8 ml, 2,8 mmol) a 0°C y luego se calentó hasta 70°C y se agitó durante 12 horas. Se enfrió la disolución hasta 20°C y se le añadió MeOH (4 ml). La reacción se agitó a 65°C durante 2 horas antes de enfriarse hasta TA y concentrarse a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo éter de petróleo para dar 150 mg de cicloheptilmetanol (83%).

Etapa 2: A una disolución de cicloheptilmetanol (150 mg, 1,17 mmol) y TEA (236 mg, 2,34 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (201 mg, 2,75 mmol) a 0°C y se dejó que calentara hasta 20°C y se agitó durante 0,5 horas. La disolución se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (2 ml), H_2O (3×2 ml), salmuera (1 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar metanosulfonato de cicloheptilmetilo (250 mg), que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 3: A una disolución de metanosulfonato de cicloheptilmetilo (250 mg) y 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (187 mg, 1,05 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (241 mg, 1,75 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2×5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 ml) para dar 100 mg de 7-(cicloheptilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (33%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz TMS): δ 6,91 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 4H), 1,61-1,38 (m, 6H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,07 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). CL-EM (MH⁺): $m/z = 289,1$, t_R (minutos, Método 3) = 2,31

Ejemplo 11



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

Etapa 1: A una disolución de ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico (600 mg, 5,17 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una disolución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1 M en THF (10,3 ml, 10,3 mmol) a 0°C. Se calentó la reacción hasta 65°C y se agitó durante 12 horas. Luego se enfrió la disolución hasta 20°C y se le añadió MeOH (4 ml). Luego se agitó la reacción a 65°C durante 2 horas antes de enfriar hasta TA y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo para dar 200 mg de (tetrahydrofuran-3-il)metanol (38%).

Etapa 2: A una disolución de (tetrahydrofuran-3-il)metanol (200 mg, 1,96 mmol) y TEA (396 mg, 3,92 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (448 mg, 3,92 mmol) a 0°C. La reacción se calentó a 20°C y se agitó durante 1 hora. Se lavó la disolución con NaHCO_3 ac. sat. (2 ml), H_2O (3×2 ml), salmuera (1 ml) se secó y se concentró para dar metanosulfonato de (tetrahydrofuran-3-il)metilo (400 mg), que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 3: A una disolución de metanosulfonato de (tetrahydrofuran-3-il)metilo (400 mg) y 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (348 mg, 1,95 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (539 mg, 3,91 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 12 horas. la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H_2O (2×10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 ml) para dar 200 mg de 3-propil-7-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (39%).

El racemato de 200 mg de 3-Propil-7-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona se purificó mediante SFC y los enantiómeros se numeraron según su orden de elución.

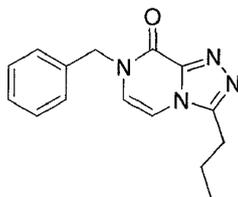
Estereoisómero 1: 160 mg (40%), ^1H -RMN (CDCl_3 varian 400 MHz): δ 6,95 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J=13,5, 7,3$ Hz, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 3H), 3,63 (dd, $J=9,1, 4,9$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,06 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). CL-EM (MH⁺): $m/z = 263,1$, t_R (minutos, Método 3) = 1,85

$[\alpha]_D^{20} = +9,33^\circ$ ($c = 0,10$, MeOH).

Estereoisómero 2: 170 mg (43%), ¹H-RMN (CDCl₃) varian 400 MHz): δ 6,94 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J=13,5, 7,3 Hz, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 3H), 3,63 (dd, J=9,1, 4,9 Hz, 1H), 2,97 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,06 (t, J=7,4 Hz, 3H). CL-EM (MH⁺): m/z = 263,1, t_R (minutos, Método 3) = 1,86

5 [α]_D²⁰ = - 7,67° (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 12

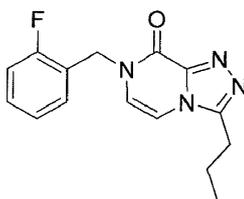


7-Bencil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

10 Se disolvieron 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (101 mg, 0,514 mmol) y fenilmetanol (100 mg, 0,925 mmol) en dimetoxietano (3 ml), se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (41 mg, 1,0 mmol), y se agitó la mezcla a TA durante 1 hora. Se le añadió yoduro de sodio (154 mg, 1,03 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 min bajo irradiación con microondas. La reacción se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5% Et₃N/10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 65 mg de 7-bencil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (45%). %, ¹H-RMN(CDCl₃ 500 MHz): δ 7,38 (m, 5 H), 6,92 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,68 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 2,97 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,96-1,87 (m, 2 H), 1,06 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 269,2, t_R (minutos, Método 1) = 0,50

15

Ejemplo 13



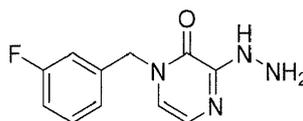
7-(2-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

20 Se disolvieron 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (116 mg, 0,590 mmol), (2-fluorofenil)metanol (134 mg, 1,06 mmol) en dimetoxietano (3,5 ml), se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (43 mg, 1,1 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se le añadió yoduro de sodio (177 mg, 1,18 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 minutos bajo irradiación con microondas. La reacción se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5% Et₃N/10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 8 mg de 7-(2-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (9%). %, ¹H-RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7,56 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,92 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 2,94 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 1,06 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 287,2, t_R (minutos, Método 1) = 0,51

25

Ejemplo 14

30 Intermedio 2:



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

35 Etapa 1: A una disolución de (3-fluorofenil)metanamina (10,0 g, 80,0 mmol) en THF (40 ml) se le añadió lentamente 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (9,78 ml, 87,9 mmol) a 0°C. Luego se agitó la mezcla a TA durante 30 minutos. Luego se añadió a la mezcla una disolución de 2,2-dimetoxietan-1-amina (10,5 ml, 95,9 mmol) y DIPEA (41,8 ml, 239 mmol) en etilacetato (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió hasta TA. A la mezcla de reacción se le añadió NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

usando un gradiente de DCM y metanol (DCM/MeOH=100/1 a 20/1) para dar 15 g de *N*1-(2,2-dimetoxietil)-*N*2-(3-fluorobencil)oxalamida (66%).

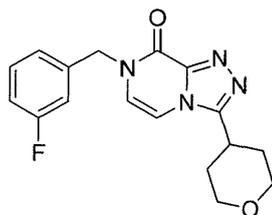
- 5 Etapa 2: A una disolución de *N*1-(2,2-dimetoxietil)-*N*2-(3-fluorobencil)oxalamida (1,00 g, 3,52 mmol) en ácido acético (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml). Luego la reacción se calentó a 140°C durante 2 horas y se enfrió hasta TA. La mezcla en bruto se concentró y se añadió el residuo a MTBE (50 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O (50 ml) y MTBE (50 ml) para dar 500 mg de 1-(3-fluorobencil)-1,4-dihidropirazin-2,3-diona (64%).

CL-EM (MH⁺): m/z = 221,1, t_R (minutos, Método 3) = 1,95

- 10 Etapa 3: Se añadió lentamente 1-(3-fluorobencil)-1,4-dihidropirazin-2,3-diona (8,0 g, 36 mmol) a POCl₃ (35 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora y luego se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción en bruto se vertió sobre hielo-agua (100 ml), se ajustó el pH alrededor de 7 mediante adición de NaHCO₃ ac. sat. (1 l). Se extrajo la mezcla con DCM (2×500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y DCM (DCM/EtOAc=100/1 a 30/1) para dar 6 g de 3-cloro-1-(3-fluorobencil)pirazin-2(1H)-ona (69%).

- 15 Etapa 4: A una disolución de 3-cloro-1-(3-fluorobencil)pirazin-2(1H)-ona (1 g, 4,19 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió NH₂NH₂·H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla a 40°C durante la noche y luego se enfrió hasta 0°C. El precipitado se filtró y se lavó con agua (20 ml), EtOH frío (20 ml) y se secó para dar 800 mg de 1-(3-fluorobencil)-3-hidrazinilpirazin-2(1H)-ona (81%).

Ejemplo 15



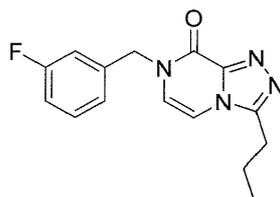
20

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

- 25 Etapa 1: A una disolución enfriada (0°C) de 1-(3-fluorobencil)-3-hidrazinilpirazin-2(1H)-ona (300 mg, 1,28 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de tetrahydro-2H-piran-4-carbonilo (209 mg, 1,41 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A la mezcla se le añadió H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 400 mg *N*-(4-(3-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbohidrazida bruto (90%) usados para la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 30 Etapa 2: A una disolución de *N*-(4-(3-fluorobencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbohidrazida (400 mg, 1,16 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió POCl₃ (884 mg, 5,78 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y el residuo se ajustó hasta pH = 7-8 por adición de NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía flash usando un gradiente de DCM/metanol (DCM/MeOH=50/1 a 20/1) para dar 122 mg de 7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (32%). ¹H-RMN (DMSO-d₆ varian 400): δ 7,69 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,41 - 7,36 (m, 1 H), 7,28 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 7,21 - 7,12 (m, 3 H), 5,11 (s, 2 H), 3,94 (d, J=11,6 Hz, 2 H), 3,52 - 3,46 (m, 2 H), 1,87 - 1,81 (m, 4 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 329,1, t_R (minutos, Método 3) = 1,68

Ejemplo 16



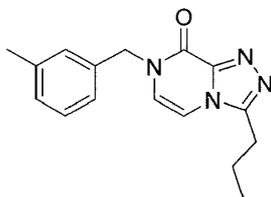
- 40 7-(3-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución de 2-((3-fluorobencil)oxi)-3-hidrazinilpirazina (1,5 g, 6,4 mmol) en cloroformo (20 ml) se le añadió butiraldehído (0,508 g, 7,04 mmol) y se agitó la mezcla durante 6 horas a TA y posteriormente se enfrió en un

baño de hielo. Se le añadió diacetato de yodobenceno (2,27 g, 7,04 mmol) y se retiró enfriando. La reacción se agitó a TA durante 16 horas. La reacción en bruto se concentró sobre celita y se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 1,5 g de 8-((3-fluorobencil)oxi)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (82%).

- 5 Etapa 2: A una disolución de 8-((3-fluorobencil)oxi)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1,43 g, 4,99 mmol) en DME (30 ml) se le añadió yoduro de sodio (1,5 g, 1,0 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 minutos bajo irradiación con microondas. A la reacción se le añadió H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (3x60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 1,14 g de 7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (80 %). ¹H-RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7,38 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 6,92 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,66 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,96 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 1,08 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 287,1, t_R (minutos, Método 1) = 0,52

Ejemplo 17

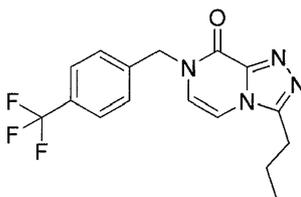


- 15 7-(3-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una disolución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (94 mg, 0,48 mmol) y m-tolilmetanol (105 mg, 0,860 mmol) en DME (3 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (34 mg, 0,86 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 1 hora.

- 20 Se le añadió yoduro de sodio (143 mg, 0,956 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción en bruto se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5% Et₃N/10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 44 mg de 7-(3-metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (33%). ¹H-RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7,25 (m, 1 H), 7,13 (m, 3 H), 6,89 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 2,92 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,89 (m, 2 H), 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 283,3, t_R (minutos, Método 1) = 0,57

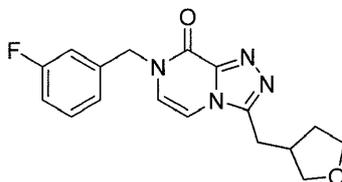
- 25 Ejemplo 18



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

- 30 A una disolución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (82 mg, 0,42 mmol) y (4-(trifluorometil)fenilo)metanol (114 mg, 0,646 mmol) en DME (3,5 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (47 mg, 1,2 mmol) a TA y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se le añadió yoduro de sodio (140 mg, 0,932 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción en bruto se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5% Et₃N/10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 31 mg de 3-propil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (19%). ¹H-RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7,65 (m, 2 H), 7,50 (m, 2 H), 6,94 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 2,97 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 1,07 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 337,2, t_R (minutos, Método 1) = 0,62

Ejemplo 19



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

Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(tetrahidrofuran-3-il)acético (1,00 g, 7,68 mmol) y SOCl_2 (10 ml) se le añadió una gota de DMF y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 minutos.

La temperatura se llevó hasta 85°C y se agitó durante 4 horas antes de concentrarse a vacío.

5 El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional

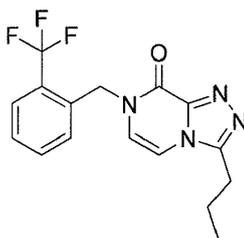
Etapa 2: A una disolución enfriada con hielo de 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (1,1 g, 7,7 mmol) y DIPEA (2,98 g, 23,1 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió cloruro de 2-(tetrahidrofuran-3-il)acetilo (1,1 g, 7,7 mmol) en DCM (8,0 ml). Luego se permitió que la reacción calentara hasta TA y se agitó durante la noche.

10 La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 714 mg de *N'*-(3-cloropirazin-2-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetohidrazida (36%).

15 Etapa 3: Se calentó una mezcla de *N'*-(3-cloropirazin-2-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetohidrazida (200 mg, 0,779 mmol) y POCl_3 (597 mg, 3,90 mmol) en acetonitrilo (4,5 ml) durante 60 min a 100°C bajo irradiación con microondas. A la reacción se le añadió cuidadosamente K_2CO_3 ac. sat. (15 ml) y luego H_2O (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 73 mg de 8-cloro-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, (39%).

20 Etapa 4: A una disolución de 8-cloro-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (72 mg, 0,30 mmol) y (3-fluorofenil)metanol (46 mg, 0,36 mmol) disuelto en DME (2 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (22 mg, 0,54 mmol) a 0°C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta TA y se agitó durante 3 horas. Se le añadió yoduro de sodio (90 mg, 0,60 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 min bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 26 mg (26%) de 7-(3-fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 600 MHz): δ 7,32 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 7,00 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,79 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,02 (m, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H). CL-EM (MH^+): $m/z = 329,0$, t_R (minutos, Método 2) = 0,47

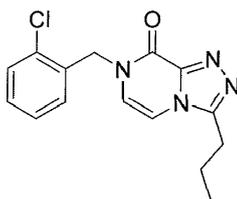
30 Ejemplo 20



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

35 A una disolución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (88 mg, 0,45 mmol) y (2-(trifluorometil)fenilo)metanol (111 mg, 0,629 mmol) en dimetoxietano (3,5 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (35 mg, 0,88 mmol) a TA y la reacción se agitó durante 2 horas. Se le añadió yoduro de sodio (110 mg, 0,734 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 min bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5% Et_3N /10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 31 mg (17%) de 3-propil-7-(2-(trifluorometil)bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 500 MHz): δ 7,76 (m, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 6,93 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 2,98 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 1,09 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H). CL-EM (MH^+): $m/z = 337,2$, t_R (minutos, Método 1) = 0,60.

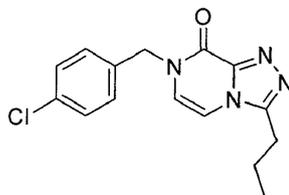
40 Ejemplo 21



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

5 A una disolución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (108 mg, 0,549 mmol) y (2-clorofenil)metanol (153 mg, 1,07 mmol) en dimetoxietano (3 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (40 mg, 0,99 mmol) a TA. la reacción se agitó durante 2 horas. Se le añadió yoduro de sodio (165 mg, 1,10 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 min bajo irradiación con microondas. La mezcla en bruto se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5% Et₃N/10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 15 mg (9%) de 7-(2-clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. ¹H-RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7,44 (m, 2 H), 7,28 (m, 2 H), 6,90 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,76 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 2,94 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,88 (p, J=7,5 Hz, 2 H), 1,03 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 303,2, t_R (minutos, Método 1) = 0,56

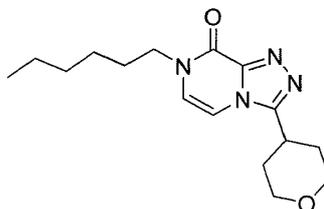
Ejemplo 22



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

15 A una disolución enfriada con hielo de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (201 mg, 1,13 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (122 mg, 3,05 mmol). Se retiró el enfriamiento y se continuó la agitación durante 1 hora. A la reacción se le añadió 1-(bromometil)-4-clorobenceno (624 mg, 3,04 mmol) y se continuó la agitación durante otras 3½ horas. La reacción se extinguió mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. (2 ml) gota a gota. Luego se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 13 mg (4%) de 7-(4-clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. ¹H-RMN (CDCl₃ 600 MHz): δ 7,35 (m, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 6,91 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 2,93 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,04 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 303,2 t_R(minutos, Método 1) = 0,59

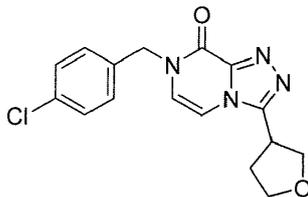
25 Ejemplo 23



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

30 Se agitó una disolución de clorhidrato de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,390 mmol), 1-bromohexano (148 mg, 0,898 mmol), K₂CO₃ (193 mg, 1,40 mmol) y NaI (5,84 mg, 0,039 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice usando un gradiente de heptano, acetato de etilo y acetato de etilo + 20% MeOH (Heptano/EtOAc/EtOAc + 20% MeOH 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 26 mg (22%) de 7-hexil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. ¹H-RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7,02 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,71 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 3,96 (m, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 2,21 (m, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,35 (m, 6 H), 0,91 (m, 3 H). CL-EM: m/z = 305,2 [M + H]⁺, t_R (minutos, Método 1) = 0,55.

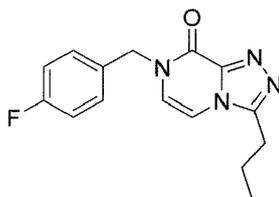
Ejemplo 24



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

- 5 Etapa 1: A una disolución de ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (1,0 g, 8,6 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió HATU (3,60 g, 9,47 mmol), DIPEA (1,22 g, 1,66 ml, 9,47 mmol) y finalmente 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (1,37 g, 9,47 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 horas a TA. La mezcla de reacción se vertió en Na_2CO_3 ac. sat. (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x25 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 1,1 g (53%) de *N*-(3-cloropirazin-2-il)tetrahidrofuran-3-carbohidrazida.
- 10 Etapa 2: Se calentó a reflujo una mezcla de *N*-(3-cloropirazin-2-il)tetrahidrofuran-3-carbohidrazida (1,1 g, 4,5 mmol) y POCl_3 (20 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con DCM (50 ml). La disolución se vertió sobre hielo-agua (50 ml) y el pH se ajustó hasta básico. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 285 mg (28%) de 8-cloro-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina.
- 15 Etapa 3: A una disolución de 8-cloro-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (80 mg, 0,36 mmol) y (4-clorofenil)metanol (91 mg, 0,64 mmol) disueltos en dimetoxietano (2,2 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (26 mg, 0,64 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se le añadió yoduro de sodio (107 mg, 0,712 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 min bajo irradiación con microondas. La reacción en bruto se vertió en H_2O (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 22 mg (19%) de 7-(4-clorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 600 MHz): δ 7,35 (m, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,11 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 5,12 (m, 2 H), 4,13 (m, 3 H), 3,89 (m, 2 H), 2,48 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H). CL-EM (MH^+): $m/z = 331,2$ t_R (minutos, Método 1) = 0,53.
- 20
- 25

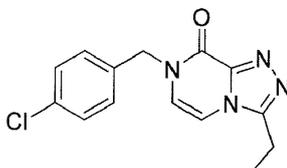
Ejemplo 25



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

- 30 A una disolución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (112 mg, 0,570 mmol) y (4-fluorofenil)metanol (129 mg, 1,03 mmol) en dimetoxietano (3,5 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (41 mg, 1,0 mmol) a TA y se agitó la mezcla durante 2 horas. A la reacción se le añadió yoduro de sodio (171 mg, 1,14 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 min bajo irradiación con microondas. La reacción en bruto se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5% Et_3N /10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 28 mg (16%) de 7-(4-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. 4-clorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 500 MHz): δ 7,39 (m, 2 H), 7,08 (m, 2 H), 6,91 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 2,94 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 1,07 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H). (t, $J =$. CL-EM (MH^+): $m/z = 287,2$, t_R (minutos, Método 1) = 0,52
- 35

Ejemplo 26



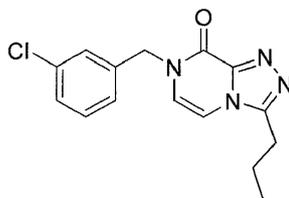
7-(4-Clorobencil)-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (2,00 g, 13,8 mmol) en DCM (73 ml) se le añadió propionaldehído (0,804 g, 13,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y luego se enfrió en un baño de hielo.

5 A la disolución fría se le añadió diacetato de yodobenceno (5,12 g, 15,9 mmol) y se permitió que calentara hasta TA durante la noche. La reacción se lavó con H₂O (25 ml), luego salmuera (25 ml) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y heptano para proporcionar 1,84 g (73%) 8-cloro-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina.

10 Etapa 2: A una disolución de 8-cloro-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (101 mg, 0,553 mmol) y (4-clorofenil)metanol (142 mg, 0,996 mmol) en dimetoxietano (4,5 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (40 mg, 1,0 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la reacción se le añadió yoduro de sodio (107 mg, 0,712 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo y acetato de etilo + 10% metanol para proporcionar 21 mg (13%) rendimiento de 7-(4-clorobencil)-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. ¹H-RMN (CDCl₃ 600 MHz): δ 7,36 (m, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 6,91 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 2,96 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,46 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 389,1, t_R (minutos, Método 1) = 0,53

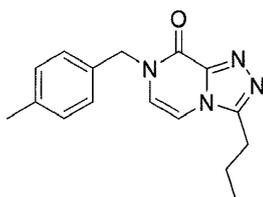
Ejemplo 27



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

A una disolución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (97 mg, 0,49 mmol) y (3-clorofenil)metanol (127 mg, 0,888 mmol) en dimetoxietano (3 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (40 mg, 1,0 mmol) a TA y se agitó la mezcla durante 2 horas. A la disolución se le añadió yoduro de sodio (148 mg, 0,987 mmol) y la reacción se calentó a 200°C durante 20 min bajo irradiación con microondas. La reacción en bruto se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5% Et₃N/10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 30 mg (20%) de 7-(3-clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. ¹H-RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7,32 (m, 3 H), 7,22 (m, 1 H), 6,92 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 2,93 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,04 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 303,2, t_R (minutos, Método 1) = 0,58

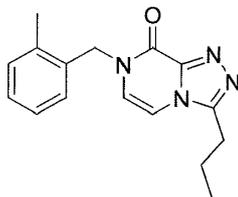
30 Ejemplo 28



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

35 Se calentó a 200°C una disolución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (106 mg, 0,539 mmol) y 1-(bromometil)-4-metilbenceno (100 mg, 0,539 mmol) en DMF (2 ml) durante 20 min bajo irradiación con microondas. La reacción en bruto se vertió en NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de (éter de petróleo: EtOAc: 5% Et₃N/10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:0:1) para proporcionar 24 mg (13%) de 7-(4-metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. ¹H-RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7,24 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,93 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,70 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 2,91 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 283,3, t_R (minutos, Método 1) = 0,58

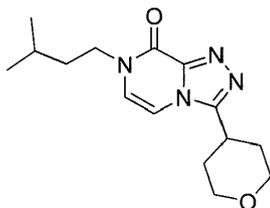
Ejemplo 29



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

Se calentó una disolución de 8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (105 mg, 0,534 mmol) y 1-(bromometil)-2-metilbenceno (104 mg, 0,562 mmol) en DMF (2 ml), a 200°C durante 20 min bajo irradiación con microondas. La reacción en bruto se vertió en NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de (heptano: acetato de etilo: 5% Et₃N/10% MeOH/85% EtOAc = 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 1,4 mg (1%) de 7-(2-metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. ¹H-RMN (CDCl₃ 600 MHz): δ 7,25 (m, 3 H), 7,19 (m, 1 H), 6,86 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,49 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 2,92 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,04 (t, J=7,4 Hz, 3 H). CL-EM (MH⁺): m/z = 283,3, t_R (minutos, Método 1) = 0,56

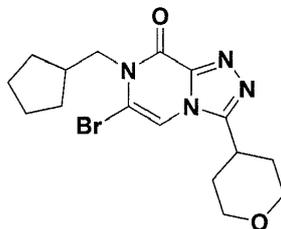
Ejemplo 30



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

Una disolución de clorhidrato de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 0,390 mmol), 1-bromo-3-metilbutano (136 mg, 112 μl, 0,898 mmol), K₂CO₃ (192 mg, 1,389 mmol) y NaI (5,84 mg, 0,039 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice usando (Heptano/EtOAc/EtOAc + 20% de MeOH 1:0:0 a 0:1:0 a 0:0:1) para proporcionar 31 mg (27%) de 7-isopentil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. ¹H-RMN (CDCl₃ 500 MHz): δ 7,01 (d, J= 6 Hz, 1 H), 6,69 (d, J= 6 Hz, 1 H), 4,16 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 2,21 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 1,65 (m, 3 H), 1,00 (m, 6 H). CL-EM m/z = 291,2 [M + H]⁺: t_R (minutos, Método 5) = 0,58.

Ejemplo 31



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

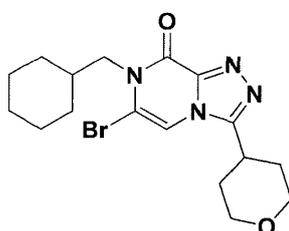
Etapa 1: A una disolución de 5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina (44,50 g, 199,14 mmol) en DCM (500 ml) se le añadió tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (23,87 g, 209,10 mmol). Se agitó la mezcla a 30°C durante 1,5 h. La CL-EM mostró que se completó la reacción. La mezcla se usó directamente para la siguiente etapa como líquido de color marrón.

Luego se enfrió hasta 0°C, se le añadió PhI(OAc)₂ (73,76 g, 229,01 mmol) en porciones. Después de la adición, se agitó la mezcla a 30°C durante 2 h. La CL-EM mostró que se completó la reacción. Se añadió K₂CO₃ ac. sat. (100 ml) a la mezcla lentamente y se agitó durante 10 min. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con MTBE (100 ml) y DCM (200 ml) para dar 6-bromo-8-cloro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (48,00 g, 75,90% de rendimiento).

Etapa 2: A una disolución de 6-bromo-8-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (20,0 g, 62,98 mmol) en THF (300 ml) y H₂O (60 ml) se le añadió NaOH (5,04 g, 125,96 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 h. La CL-EM mostró que se completó la reacción. la mezcla se enfrió hasta 28°C y se acidificó hasta pH 5-6 mediante HCl 1 N. Se filtró la mezcla y la torta de filtro se lavó con agua (200 ml) y se secó a vacío para dar 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (15,00 g, 79,62% de rendimiento).

Etapa 3: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (4,0 g, 13,37 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió (bromometil)ciclopentano (2,62 g, 16,04 mmol) y K₂CO₃ (2,77 g, 20,06 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El residuo se purificó mediante recristalización a partir de DCM (50 ml) y EA (30 ml) para dar 6-bromo-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1,20 g, 23,54% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,20 (s, 1H), 4,24 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,54 min (MÉTODO 3), m/z = 381,0 [M + H]⁺.

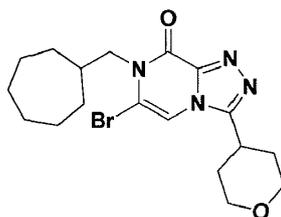
Ejemplo 32



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

A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (5,0 g, 16,72 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió (bromometil)ciclohexano (3,55 g, 20,06 mmol) y K₂CO₃ (3,47 g, 25,07 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 40% de producto deseado. La mezcla se enfrió hasta 28°C y se le añadió agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml, dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml, dos veces, dos veces), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1~20/1) para dar 6-bromo-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1,90 g, 28,75% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,19 (s, 1H), 4,17-4,10 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 3H), 1,19-1,10(m, 5H). CL-EM: t_R = 2,66 min (MÉTODO 3), m/z = 395,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 33



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

Etapa 1: BH₃.THF (1 M, 98,45 ml, 98,45 mmol) se le añadió gota a gota A una disolución de ácido cicloheptanocarboxílico (7,0 g, 49,23 mmol) en THF (50 ml) a 0°C. Luego la mezcla se calentó a 70°C durante 12 h. La reacción se comprobó mediante TLC. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió MeOH (50 ml) gota a gota a la mezcla. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EA = 20/1~3/1) para dar cicloheptilmetanol (6,0 g, 95,06% de rendimiento).

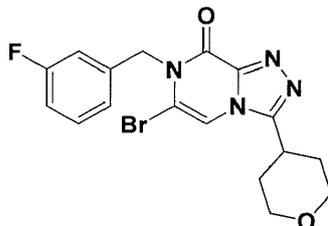
Etapa 2: A una disolución enfriada (0°C) de cicloheptilmetanol (4,00 g, 31,20 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió TEA (6,31 g, 62,40 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (9,28 g, 81,01 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La TLC mostró que se completó la reacción. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de cicloheptilmetilo (6,00 g, 93,22% de rendimiento).

Etapa 3: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (5,0 g, 16,72 mmol) en DMF anhidro (50 ml) se le añadió metanosulfonato de cicloheptilmetilo (4,48 g, 21,74 mmol) y CsF (5,08 g, 33,44 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 21% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y H₂O (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml). La

fase orgánica se lavó con H₂O (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (base) para dar 6-bromo-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (465,00 mg, 6,79% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,20 (s, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,44-1,27 (m, 4H). CL-EM: t_R = 2,81 min (MÉTODO 3), m/z = 409,1 [M + H]⁺.

5

Ejemplo 34

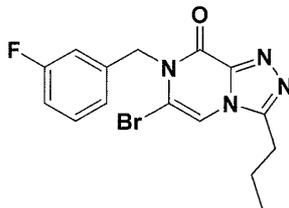


6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

10 A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (5,00 g, 16,72 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (3,79 g, 20,06 mmol) y K₂CO₃ (3,47 g, 25,07 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para dar 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (3,90 g, 57,28% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,30-7,26 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,14-4,11 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,42 min (MÉTODO 3), m/z = 407,0 [M + H]⁺.

15

Ejemplo 35



20

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

Etapa 1: A una disolución de 2,3-dicloropirazina (150 g, 1,01 mol) en EtOH (700 ml) se le añadió hidrazina monohidratada (124,53g, 2,11 mmol, 85% en agua). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se filtró. EL sólido resultante se lavó con agua (100 ml, dos veces), luego EtOH frío (150 ml, dos veces) y se secó a presión reducida para dar la 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (140 g, rendimiento del 96%).

25

Etapa 2: A una suspensión de 2-cloro-3-hidrazinilpirazina (156,5 g, 1,05 mol) en THF (1,2 L) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de TFAA (295,6 g, 1,41 mol) en THF (0,3 L). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se vertió en H₂O (500 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para dar la N'-(3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (300 g, pureza del 85%, rendimiento del 98%).

30

Etapa 3: A una suspensión de N'-(3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (150 g, pureza del 85%, 0,53 mol) en DCM (1,5 L) se le añadió NBS (141,5 g, 0,79 mol) en porciones. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EtOAc=5/1-3/1) para dar la N'-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (80 g, pureza del 75%, rendimiento del 94%) como sólido de color negro.

35

Etapa 4: A una disolución de N'-(5-bromo-3-cloropirazin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (150 g, pureza del 75%, 0,35 mol) en EtOH (1,2 l) se le añadió HCl 12N (100 ml) gota a gota. La disolución se agitó a reflujo durante 6h. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (300 ml) al matraz y se trató con NaHCO₃ sat. hasta pH = 8 (adición lenta). La disolución se extrajo con EtOAc (500 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE/EA=2:1) para dar 5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina (75 g, 95%

40

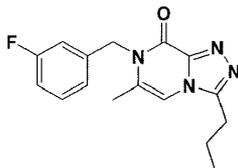
de rendimiento) como polvo de color tostado. ¹H-RMN (DMSO-d₆ varian 400 MHz): δ 8,55 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,40 (s, 2H). CL-EM: t_R = 1,74 min (MÉTODO 3), m/z = 224,9 [M + H]⁺

5 Etapa 5: A una mezcla de 5-bromo-3-cloro-2-hidrazinilpirazina (25,0 g, 0,11 mol) en DCM (600 ml) se le añadió butanal (8,47 g, 0,12 mol) en una porción a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego se enfrió hasta 0°C, se le añadió PhI(OAc)₂ (37,9 g, 0,12 mol) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 1,5 h. Se vertió K₂CO₃ sat (ac) (50 ml) en la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE/EA=2:1) para proporcionar 6-bromo-8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (22,00 g, 71% de rendimiento).

10 Etapa 6: A una mezcla de 6-bromo-8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (12,0 g, 43,6 mmol) en THF (150 ml) y H₂O (30 ml), se le añadió NaOH (3,5 g, 87,1 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 70°C durante 2,5 h. La mezcla se ajustó hasta pH=5-6 mediante HCl 1N (ac), y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y se filtró. EL filtrado se concentró a vacío para proporcionar 6-bromo-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (11,0 g, 98% de rendimiento).

15 Etapa 7: A una suspensión de 6-bromo-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (550 mg, 2,1 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno (485 mg, 2,57 mmol) en DMF (8 ml), se le añadió K₂CO₃ (443,6 mg, 3,2 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 60°C durante 3h. Y luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (70 ml, dos veces). LA fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE/EA=1:1-1:3) para proporcionar 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (380,00 mg, 49% de rendimiento) como sólido de color amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆ varian 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 2,97 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,62 min (MÉTODO 3), m/z = 365,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 36



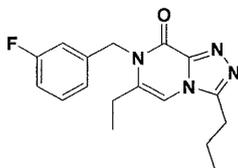
25

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

30 A una mezcla de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 0,82 mmol) y [trifluoro(metil)-boranil]potasio(1+) (501 mg, 4,1 mmol) en dioxano (5 ml), se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (60 mg, 0,08 mmol) y K₂CO₃ (681 mg, 4,9 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. Se agitó la mezcla a 80°C durante 12 h. La mezcla se concentró y se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (30 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (20 mg, 8% de rendimiento) como sólido de color gris. ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400 MHz): δ 7,26-7,19 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,88 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,47 min (MÉTODO 3), m/z = 301,1 [M + H]⁺.

35

Ejemplo 37



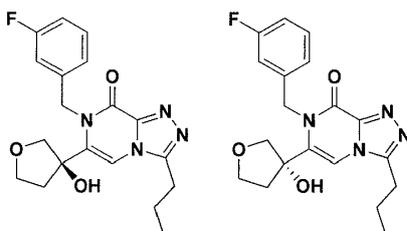
6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

40 Etapa 1: A una mezcla de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 0,82 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (190 mg, 1,2 mmol) en THF (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (227 mg, 1,64 mmol) y dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (60 mg, 82,2 micromol) a temperatura ambiente bajo N₂. Se agitó la mezcla a 70°C durante 12 h. Luego la mezcla se enfrió y se le añadió agua (10 ml). Luego se extrajo con EtOAc (30 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1-1:2) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 57% de rendimiento).

45

Etapa 2: A una disolución de 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 0,48 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió Pd/C (mojado, 10% de Pd con 50% agua, 0,1 g). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H₂ varias veces. Se agitó la mezcla bajo H₂ ((103,421 MPa (15 psi)) a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM/MeOH=50:1) para dar 6-etil-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 53% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400 MHz): δ 7,29-7,26 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,96 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,26 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,07 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,60 min (MÉTODO 3), m/z = 315,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 38



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

Etapa 1: A una suspensión de 6-bromo-8-cloro-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (9,0 g, 32,7 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió metóxido de sodio (3,53 g, 65,3 mmol) en una porción a temperatura ambiente bajo N₂. Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (100 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera saturada (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente Éter de petróleo/Acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 6-bromo-8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (7,40 g, 84% de rendimiento).

Etapa 2: A una disolución de color amarillo claro de 6-bromo-8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (2,0 g, 7,4 mmol) en THF (20 ml), se le añadió i-PrMgCl-LiCl (17,02 ml, 22,1 mmol, 1,3 M) gota a gota a 0°C bajo N₂. Después de la adición, la disolución de color rojo se agitó a 0°C durante 30 min. Luego se le añadió dihidrofuran-3(2H)-ona (1,91 g, 22,1 mmol) como disolución en THF (2 ml) y se agitó durante 1 h a 0°C. Se extinguió la mezcla con NH₄Cl sat (ac) y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE:EA=1:1-1:5) para proporcionar 3-(8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)tetrahidrofuran-3-ol (250 mg, 12% de rendimiento).

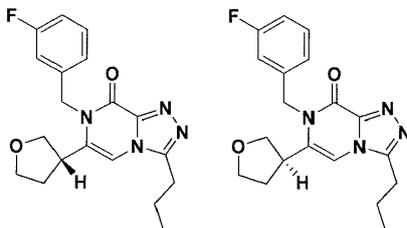
Etapa 3: A una disolución de 3-(8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)tetrahidrofuran-3-ol (440 mg, 1,6 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió HCl(ac) 2 M (8 ml) en una porción a temperatura ambiente. La disolución se agitó a 50°C durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 50°C.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

Etapa 4: A una disolución de 6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-ol (250 mg, 0,95 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno (214,6 mg, 1,14 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió K₂CO₃ (261 mg, 1,89 mmol) en una porción. La suspensión se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera saturada (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (40 mg, 11% de rendimiento).

Etapa 5: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 134,3 micromol) mediante SFC para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 (27 mg, 54 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,75 (s, 1H), 7,28-7,15 (m, 3H), 6,97-6,95 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,17-4,13 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,93 (d, J=9,6Hz, 1H), 3,76 (d, J=9,6Hz, 1H), 2,98 (t, J=7,6Hz, 2H), 2,68 (s a, 1H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,2Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,48 min (MÉTODO 3), m/z = 373,1 [M + H]⁺. SFC-EM: t_R = 8,05 min, % de ee = 100,00%, [α]_D²⁰ = -58,67° (c = 0,10, MeOH).

Y 7-(3-fluorobencil)-6-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2 (17 mg, 34% de rendimiento) como sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,82 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,21-7,00 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,99 (d, J=9,6Hz, 1H), 3,82 (d, J=9,6Hz, 1H), 3,04 (t, J=7,6Hz, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,04 (t, J=7,2Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,47 min (MÉTODO 3), m/z = 373,1 [M + H]⁺. SFC-EM: t_R = 8,39 min, % de ee = 92,28%, [α]_D²⁰ = +52,67° (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 39



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

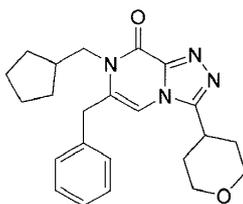
5 Etapa 1: A una mezcla de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (300 mg, 821,5 micromol) y 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (242 mg, 1,23 mmol) en dioxano (4 ml) y H₂O (2 ml), se le añadió K₂CO₃ (227mg, 1,64 mmol) y dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (60 mg, 82,2 micromol) en una porción. Se agitó la mezcla a 70-80°C durante 16h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera saturada (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar 6-(2,5-dihidrofuran-3-il)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (260 mg, 76% de rendimiento, 85% pureza) como sólido de color amarillo.

15 Etapa 2: A una disolución de 6-(2,5-dihidrofuran-3-il)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (340 mg, 959,4 micromol) en MeOH (2 ml), se le añadió Pd/C (50 mg, mojado, 10% de Pd con 50% de agua) en una porción. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 17% de rendimiento).

20 Etapa 3: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 168,34 micromol) mediante SFC quiral para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 (10 mg, 17% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,26-7,20 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 3H), 6,80 (d, J=9,6Hz, 1H), 5,54 (d, J=13,6Hz, 1H), 5,10 (d, J=14,4Hz, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 3H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,89 (t, J=7,6Hz, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 3H), 1,01 (t, J=7,6Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,44 min (MÉTODO 3), m/z = 357,1 [M + H]⁺. SFC-EM: t_R = 7,91 min, % de ee = 100%.

25 Y 7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2 (9 mg, 14% de rendimiento) como sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,33-7,30 (m, 1H), 7,01-6,87 (m, 4H), 5,70-5,55 (s a, 1H), 5,25-5,10 (s a, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 3H), 3,33 (s a, 1H), 2,97 (t, J=7,6Hz, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 3H), 1,08 (t, J=7,6Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,43 min (MÉTODO 3), m/z = 357,1 [M + H]⁺. SFC-EM: t_R = 8,46 min, % de ee = 97,35%.

Ejemplo 40



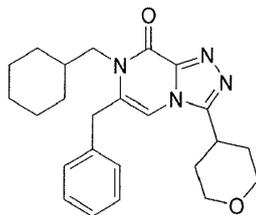
30 6-bencil-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

35 Etapa 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 1,67 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (547 mg, 2,51 mmol), Cs₂CO₃ (1,09 g, 3,34 mmol) y dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (122 mg, 167,16 micromol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100°C durante 12 h bajo N₂. La CL-EM mostró que se completó la reacción. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se extrajo con EA (20 ml, dos veces, dos veces). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para dar 6-bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (230 mg, 41,05% de rendimiento).

40 Etapa 2: A una suspensión de 6-bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (50 mg, 161,11 micromol) en DMF (2 ml) se le añadió (bromometil)ciclopentano (32 mg, 193,33 micromol) y K₂CO₃ (33 mg, 241,67 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró que se completó la reacción. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 6-bencil-7-(ciclopentilmetil)-3-

(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (9,7 mg, 15% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 7,41-7,34 (m, 3H), 7,18 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,90 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,16-2,15 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 4H), 1,56-1,55 (m, 2H), 1,32-1,31 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 2,83$ min (MÉTODO 3), $m/z = 393,2$ [$M + H$] $^+$

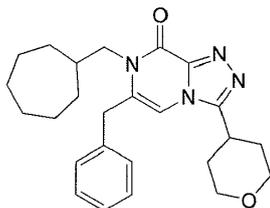
5 Ejemplo 41



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

A una suspensión de 6-bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (70 mg, 225,55 micromol) en DMF (2 ml) se le añadió (bromometil)ciclohexano (48 mg, 270,66 micromol) y K_2CO_3 (47 mg, 338,33 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró que se completó la reacción. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H_2O (20 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (base) para dar 6-bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (5,50 mg, 5,83% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 7,41-7,34 (m, 3H), 7,17 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,78 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 3H), 1,63-1,58 (m, 4H), 1,17-1,03 (m, 4H). CL-EM: $t_R = 2,46$ min (MÉTODO 6), $m/z = 407,2$ [$M + H$] $^+$

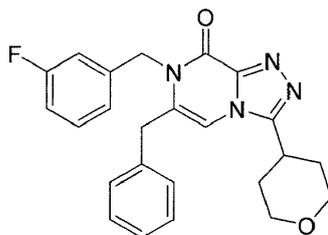
Ejemplo 42



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

A una suspensión de 6-bencil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 644,43 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió metanosulfonato de cicloheptilmetilo (173 mg, 837,76 micromol) y K_2CO_3 (134 mg, 966,65 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 24 h. La CL-EM mostró el 26% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (30 ml) y H_2O (30 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (base) para dar 6-bencil-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (22,60 mg, 8,27% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 7,40-7,34 (m, 3H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,77 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 4H), 1,57-1,54 (m, 4H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,23-1,20 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 2,66$ min (MÉTODO 4), $m/z = 421,3$ [$M + H$] $^+$

30 Ejemplo 43

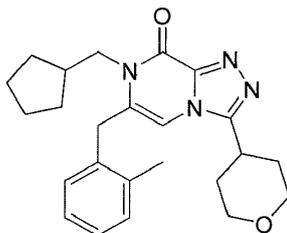


6-bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 245,56 micromol) en H_2O (0,5 ml) y THF (1 ml) se le añadió 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (80 mg, 368,33 micromol), K_2CO_3 (68 mg, 491,11 micromol) y dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)

(18 mg, 24,56 micromol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 80°C durante 12 h bajo N₂. La CL-EM mostró que se completó la reacción. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se extrajo con acetato de etilo (10 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para dar 6-bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (5,90 mg, 5,74% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,39-7,36 (m, 3H), 7,31-7,30 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,13 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,58 (t, J=10,0 Hz, 2H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,70 min (MÉTODO 3), m/z = 419,2 [M + H]⁺

10 Ejemplo 44

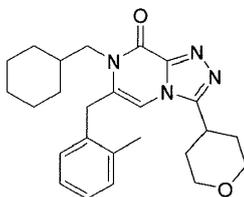


7-(ciclopentilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1,20 g, 4,01 mmol) en H₂O (10 ml) y dioxano (20 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (1,40 g, 6,02 mmol), dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (294 mg, 401,00 micromol) y Cs₂CO₃ (2,61 g, 8,02 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100°C durante 12 h bajo N₂. La TLC mostró que se completó la reacción. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para dar 6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 20.% de rendimiento).

Etapa 2: A una suspensión de 6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462,42 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió (bromometil)ciclopentano (91 mg, 554,90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693,63 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 45% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(ciclopentilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (26,94 mg, 13% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,29-7,28 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,99 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,95 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 4H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 4H), 1,57-1,56 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,92 min (MÉTODO 3), m/z = 407,2 [M + H]⁺

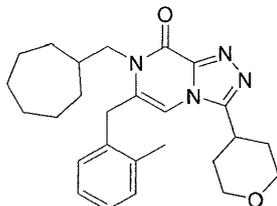
Ejemplo 45



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

A una suspensión de 6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462,42 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió (bromometil)ciclohexano (98 mg, 554,90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693,63 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 26% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 7-(ciclohexilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (21,94 mg, 11% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,29-7,27 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,99 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,00-2,99 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 6H), 1,19-1,17 (m, 3H), 1,09-1,06 (m, 2H). CL-EM: t_R = 3,02 min (MÉTODO 3), m/z = 421,2 [M + H]⁺

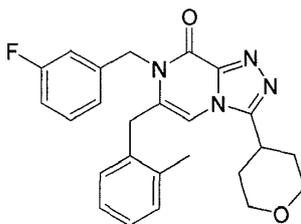
Ejemplo 46



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

5 A una suspensión de 6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462,42 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió metanosulfonato de cicloheptilmetilo (124 mg, 601,15 micromol) y K_2CO_3 (96 mg, 693,63 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 22% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H_2O (20 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(cicloheptilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (10,5 mg, 5,22% de rendimiento). 1H -RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7,29-7,27 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,99 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,80-3,79 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,00-2,99 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 3H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 4H), 1,57-1,52 (m, 4H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 3,11$ min (MÉTODO 3), $m/z = 435,2$ $[M + H]^+$

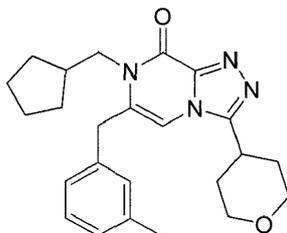
Ejemplo 47



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

20 A una suspensión de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 491,11 micromol) en dioxano (4 ml) y H_2O (2,00 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbencil)-1,3-dioxaborolano (171 mg, 736,67 micromol), K_2CO_3 (136 mg, 982,22 micromol) y dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (36 mg, 49,11 micromol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a 80°C durante 12 h bajo N_2 . La CL-EM mostró que se completó la reacción. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se extrajo con EA (20 ml, dos veces). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para dar el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(3-fluorobencil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (13,75 mg, 6,47% de rendimiento). 1H -RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7,33-7,30 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 3H), 7,01-6,99 (m, 3H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 5H), 1,87-1,84 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 2,84$ min (MÉTODO 3), $m/z = 433,2$ $[M + H]^+$

Ejemplo 48



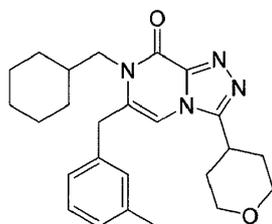
30 7-(ciclopentilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

35 Etapa 1: A una disolución de 1-(clorometil)-3-metilbenceno (2,00 g, 14,22 mmol) en dioxano anhidro (20 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,42 g, 21,34 mmol), KOAc (4,19 g, 42,67 mmol) y dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (1,04 g, 1,42 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a 80°C durante 1 h bajo N_2 . la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con MTBE (100 ml) y se filtró a través de un filtro de gel de sílice. El filtrado se concentró para dar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (4,00 g, bruto). El bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1,50 g, 5,01 mmol) en H₂O (10 ml) y dioxano (20 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (3,00 g, bruto), dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (367 mg, 501,00 micromol) y K₂CO₃ (1,38 g, 10,02 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100°C durante 12 h bajo N₂. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (30 ml) y H₂O (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para dar 6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (800 mg, 31,50% de rendimiento) .

Etapa 3: A una suspensión de 6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462,42 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió (bromometil)ciclopentano (90 mg, 554,90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693,63 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 35% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para dar 7-(ciclopentilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (25,60 mg, 13,62% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,28-7,24 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,14-3,13 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 3H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 4H), 1,55-1,54 (m, 2H), 1,31-1,30 (m, 2H). CL-EM: t_R = 3,10 min (MÉTODO 3), m/z = 407,2 [M + H]⁺

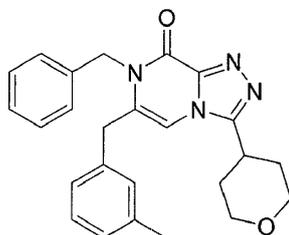
Ejemplo 49



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

A una suspensión de 6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462,42 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió (bromometil)ciclohexano (98 mg, 554,90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693,63 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 32% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(ciclohexilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (12,60 mg, 6,48% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,28-7,24 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 5H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H). CL-EM: t_R = 3,21 min (MÉTODO 3), m/z = 421,2 [M + H]⁺

Ejemplo 50

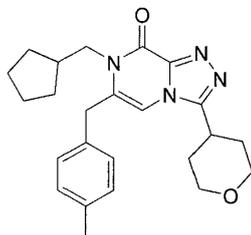


7-bencil-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462,42 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (105 mg, 554,90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693,63 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-bencil-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (46,0 mg, 23,00% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,33-7,29 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 3H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H),

3,76 (s, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 3,01$ min (MÉTODO 3), $m/z = 433,1 [M + H]^+$

Ejemplo 51

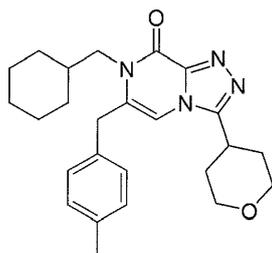


5 7-(ciclopentilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1,00 g, 3,34 mmol) en H₂O (10 ml) y dioxano (20 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (1,16 g, 5,01 mmol), dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (245 mg, 334,31 micromol) y Cs₂CO₃ (2,18 g, 6,69 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100°C durante 12 h bajo N₂. La CL-EM mostró que se completó la reacción. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se extrajo con EA (20 ml, dos veces). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para dar 6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 38,62% de rendimiento).

Etapa 2: A una suspensión de 6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462,42 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió (bromometil)ciclopentano (91 mg, 554,90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693,63 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 44% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(ciclopentilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (47,00 mg, 24,74% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,17 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 4H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 4H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 2,95$ min (MÉTODO 3), $m/z = 407,2 [M + H]^+$

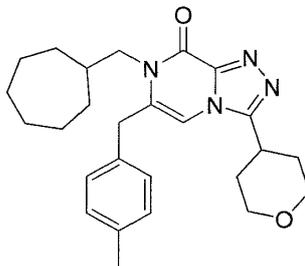
Ejemplo 52



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

A una suspensión de 6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 462,42 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió (bromometil)ciclohexano (98 mg, 554,90 micromol) y K₂CO₃ (96 mg, 693,63 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 32% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(ciclohexilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (23,90 mg, 12,29% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,19 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,65-1,62 (m, 5H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 3,04$ min (MÉTODO 3), $m/z = 421,3 [M + H]^+$

Ejemplo 53

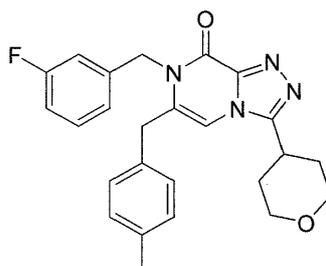


7-(cicloheptilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 A una suspensión de 6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 616,56 micromol) en DMF anhidro (10 ml) se le añadió metanosulfonato de cicloheptilmetilo (165 mg, 801,53 micromol) y K_2CO_3 (128 mg, 924,84 micromol). La mezcla se calentó a $60^\circ C$ durante 12 h. La CL-EM mostró el 26% de producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H_2O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(cicloheptilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-

10 (tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (26,50 mg, 9,89% de rendimiento). 1H -RMN ($CDCl_3$ varian 400): δ 7,17 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,63-1,60 (m, 4H), 1,53-1,47 (m, 4H), 1,37-1,34 (m, 2H), 1,21-1,18 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 2,82$ min (MÉTODO 4), $m/z = 435,3$ $[M + H]^+$

Ejemplo 54



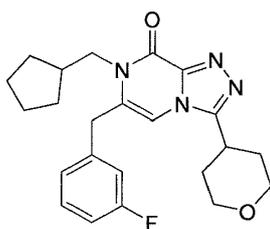
15 7-(3-fluorobencil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

A una suspensión de 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 245,56 micromol) en dioxano (2 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilbencil)-1,3,2-dioxaborolano (86 mg, 368,33 micromol), K_2CO_3 (68 mg, 491,11 micromol) y dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (18 mg, 24,56 micromol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a $80^\circ C$ durante 12 h bajo N_2 . La CL-EM mostró que se completó la reacción. La mezcla se enfrió hasta $25^\circ C$ y se extrajo con EA (10 ml, dos veces). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para dar el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(3-fluorobencil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-

20 8(7H)-ona (8,89 mg, 8,04% de rendimiento). 1H -RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7,32-7,30 (m, 1H), 7,20 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,02-6,99 (m, 3H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,18-3,17 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 2,43$ min (MÉTODO 6), $m/z = 433,2$ $[M + H]^+$

25

Ejemplo 55



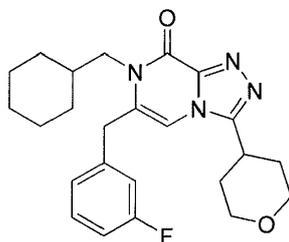
30 7-(ciclopentilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1,50 g, 5,01 mmol) en H_2O (4 ml) y dioxano (10 ml) se le añadió 2-(3-fluorobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

(1,78 g, 7,52 mmol), dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (734 mg, 1,0 mmol) y Cs₂CO₃ (3,27 g, 10,03 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100°C durante 16 h bajo N₂. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para dar 6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (190 mg, 11,6% de rendimiento) como sólido de color negro.

Etapa 2: A una suspensión de 6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (70 mg, 213,2 micromol) en DMF anhidro (3 ml) se le añadió (bromometil)ciclopentano (42 mg, 255,8 micromol) y K₂CO₃ (44 mg, 320 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 36 h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para dar 7-(ciclopentilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (15 mg, 17% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,37-7,34 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,88 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 3H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 6H), 1,31-1,30 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,82 min (MÉTODO 3), m/z = 411,2 [M + H]⁺.

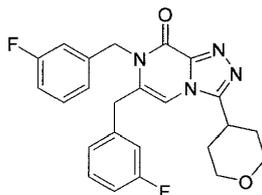
Ejemplo 56



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

A una suspensión de 6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (70 mg, 213,2 micromol) en DMF anhidro (3 ml) se le añadió (bromometil)ciclohexano (45 mg, 255,8 micromol) y K₂CO₃ (44 mg, 320 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 36 h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para dar 7-(ciclohexilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (18 mg, 19% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,37-7,34 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,95 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,74 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 7H), 1,75-1,03 (m, 4H). CL-EM: t_R = 2,92 min (MÉTODO 3), m/z = 425,2 [M + H]⁺.

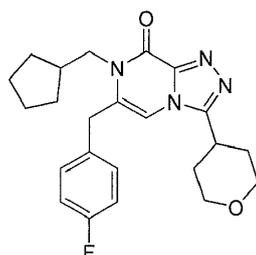
Ejemplo 57



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

A una suspensión de 6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (70 mg, 213,2 micromol) en DMF anhidro (3 ml) se le añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (48 mg, 255,8 micromol) y K₂CO₃ (44 mg, 320 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con DCM (5 ml, dos veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) para dar 6,7-bis(3-fluorobencil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (5 mg, 5% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,38-7,32 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,46 min (MÉTODO 3), m/z = 437,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 58

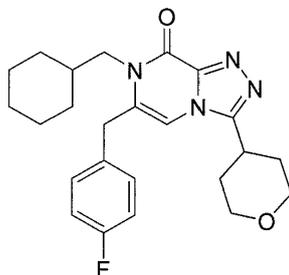


7-(ciclopentilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Etapa 1: A una suspensión de 6-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (1,50 g, 5,01 mmol) en H₂O (10 ml) y dioxano (20 ml) se le añadió 2-(4-fluorobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,78 g, 7,52 mmol), dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (367 mg, 501,47 micromol) y Cs₂CO₃ (3,27 g, 10,03 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100°C durante 12 h bajo N₂. La CL-EM mostró que se completó la reacción. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para dar 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (600 mg, 24,80% de rendimiento).

15 Etapa 2: A una suspensión de 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 456,84 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió (bromometil)ciclopentano (89 mg, 548,21 micromol) y K₂CO₃ (95 mg, 685,27 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 23% de TM. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=50/1) para dar 7-(ciclopentilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (25,90 mg, 13,67% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,17-7,13 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,90 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,13-3,12 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,84 min (MÉTODO 3), m/z = 411,2 [M + H]⁺

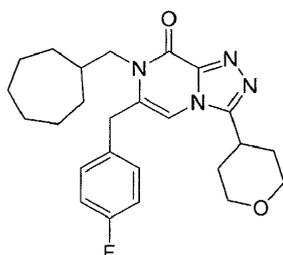
Ejemplo 59



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

25 A una suspensión de 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 456,84 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió (bromometil)ciclohexano (97 mg, 548,21 micromol) y K₂CO₃ (95 mg, 685,27 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 36% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=50/1) para dar 7-(ciclohexilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (23,50 mg, 12,00% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,17-7,06 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,13-3,12 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 3H), 1,65-1,60 (m, 4H), 1,18-1,15 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,92 min (MÉTODO 3), m/z = 425,2 [M + H]⁺

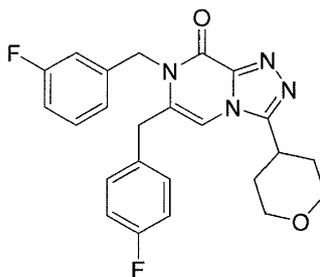
35 Ejemplo 60



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

A una suspensión de 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 456,84 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió metanosulfonato de cicloheptilmetilo (122 mg, 593,90 micromol) y K_2CO_3 (95 mg, 685,27 micromol). la mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 21% de producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H_2O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(cicloheptilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (6,00 mg, 2,96% de rendimiento). 1H -RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7,16-7,06 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,67-1,65 (m, 4H), 1,56-1,51 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,23-1,20 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,67 min (MÉTODO 4), m/z = 439,2 [M + H]⁺

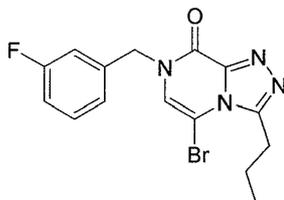
Ejemplo 61



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

A una suspensión de 6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 456,84 micromol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (104 mg, 548,21 micromol) y K_2CO_3 (95 mg, 685,27 micromol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La CL-EM mostró el 35% de producto deseado. la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y H_2O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (base) para dar 7-(3-fluorobencil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (37,90 mg, 19,01% de rendimiento). 1H -RMN ($CDCl_3$ 400MHz): δ 7,33-7,30 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 4H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H). CL-EM: t_R = 2,75 min (MÉTODO 3), m/z = 437,2 [M + H]⁺

Ejemplo 62



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

Etapa 1: Se agitó una disolución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (40 g, 158,17 mmol), nitrito de isopentilo (56 g, 474,51 mmol) y HCl/MeOH (8 ml, 1 M) en MeOH (400 ml) a 60°C durante 3h. La disolución se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) hasta pH = 7, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 0/1-1/20) para dar 3,5-dibromo-2-metoxipirazina (46 g, rendimiento: 96,4%) como líquido de color amarillo.

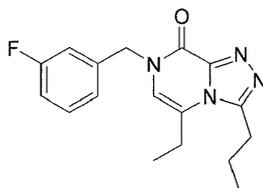
Etapa 2: Se agitó una disolución de 3,5-dibromo-2-metoxipirazina (45 g, 0,167 mol) y $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15,7g, 0,252mol, 80%) en EtOH (250 ml) a 70°C durante 5 horas. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se lavó con agua, se filtró y se secó para dar 5-bromo-3-hidrazinil-2-metoxipirazina (32 g, rendimiento: 86,9%).

5 Etapa 3: Se agitó una disolución de 5-bromo-3-hidrazinil-2-metoxipirazina (5 g, 22,83 mmol) y butiraldehído (1,73 g, 23,97 mmol) en DCM (60 ml) a 50°C durante 2 horas. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió diacetato de yodobenceno (8,45 g, 26,23mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 2 horas. Luego se vertió lentamente Na_2CO_3 (20 ml, ac. sat.) en la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. EL bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EA/PE=1/10~1/1) para dar 5-bromo-8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (2 g, rendimiento: 32,4%).

15 Etapa 4: Se añadió BBr_3 a una disolución de 5-bromo-8-metoxi-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (3,7 g, 13,6 mmol) en DCM (260 ml) (17,1g, 68,2 mmol, 80%) a 0°C y se agitó a 20°C durante 12 horas. La disolución se extinguió con agua (100 ml) y se agitó a 20°C durante 0,5 horas. Se le añadió NaHCO_3 (ac. sat.) hasta pH = 8. Se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM (200 ml), se filtró y se concentró a vacío para dar 5-bromo-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (2,6 g, rendimiento: 74%).

20 Etapa 5: Se agitó una mezcla de 5-bromo-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (2,0 g, 7,78 mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,47 g, 7,78 mmol) y K_2CO_3 (2,15 g, 15,56 mmol) en DMF (60 ml) a 60°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EA (50 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se lavó con MTBE (20 ml, dos veces) para dar 5-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (2 g, rendimiento: 71,4%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz TMS): δ 7,39-7,34 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). CL-EM: $t_R = 2,069$ min (MÉTODO 3), $m/z = 365,0$ [M + H] $^+$

Ejemplo 63

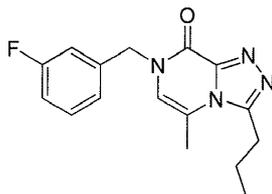


25 5-etil-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

30 Etapa 1: Se agitó una mezcla de 5-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (150 mg, 410,73 micromol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (127 mg, 821,47 micromol) y K_2CO_3 (170 mg, 1,23 mmol) en THF/ H_2O (2 ml/1 ml) a 80°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta 20°C, y se concentró a presión reducida a 30°C. El residuo se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 20 min. La fase acuosa se extrajo con EA (10 ml*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (5 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (110 mg, 85,74% de rendimiento). CL-EM: $t_R = 0,693$ min (Método 7), $m/z = 312,9$ [M + H] $^+$.

35 Etapa 2: A una disolución de 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 320,16 micromol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C (10 mg, 10% de Pd, 50% de agua) bajo N_2 . La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H_2 varias veces. Se agitó la mezcla bajo H_2 (globo) a 20°C durante 10 min. La mezcla filtrada y concentrada a presión reducida a 30°C. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=12/1) para proporcionar 5-etil-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (24,3 mg, 23% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz TMS): δ 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). CL-EM: $t_R = 2,595$ min (MÉTODO 3), $m/z = 315,1$ [M + H] $^+$

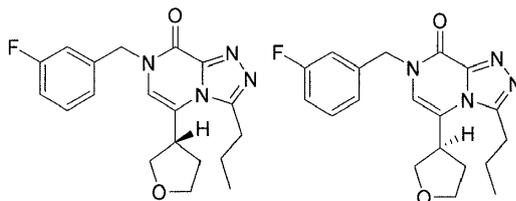
Ejemplo 64



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

A una mezcla de 5-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 547,65 micromol) y trifluoro(metil)-borano, sal de potasio (200 mg, 1,64 mmol,) en Dioxano/H₂O (10 ml /3 ml), se le añadió dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (40 mg, 54,76 micromol). La disolución oscurecida se agitó a 90°C durante 12 horas. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (altura de columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, gel de sílice de 100-200 mallas, Éter de petróleo/Acetato de etilo=10/1, 3/1) y seguido de HPLC preparativa para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-5-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (25,5 mg, 15% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ. 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,13 - 7,12 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,14 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,448 min (MÉTODO 3), m/z = 301,1 [M + H]⁺

10 Ejemplo 65



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

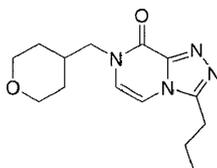
15 Etapa 1: A una mezcla de 5-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1,10 mmol) y 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (237 mg, 1,21 mmol) en Dioxano/H₂O (5 ml/1 ml), se le añadió dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (80 mg, 109,53 micromol) y se agitó a 70°C durante 5 horas. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (altura de columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, gel de sílice de 100-200 mallas, Éter de petróleo/Acetato de etilo=10/1, 1/1) y seguido de HPLC preparativa para proporcionar 5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (100 mg, 25,65% de rendimiento) como sólido de color blanco.

20 Etapa 2: A una disolución de 5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 253,96 micromol) en MeOH (6 ml) se le añadió Pd/C (10 mg, 10% de Pd, 50% de agua) bajo N₂. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (globo) a 20°C durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se concentró en a presión reducida a 30°C. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EA/PE=1/0) para proporcionar 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 65% de rendimiento) como sólido de color blanco. CL-EM: t_R = 0,659min (Método 7), m/z = 356,9 [M + H]⁺.

30 Etapa 3: Se purificó 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 168,35 micromol) mediante SFC para dar 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 (15,10 mg, 25% de rendimiento) ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 2H), 3,93 - 3,89 (m, 4H), 3,68 - 3,71 (m, 1H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 2,44 - 2,39 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 3H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,423 min (MÉTODO 3), m/z = 357,2 [M + H]⁺. SFC: t_R = 10,2 min, % de ee = 100%. [α]_D²⁰ = +81,67° (c = 0,10, CHCl₃).

35 Y 7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahydrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2 (18,70 mg, 30% de rendimiento) ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 4H), 3,81 - 3,69 (m, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 2H), 2,44 - 2,39 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 3H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CL-EM: t_R = 2,424 min (MÉTODO 3), m/z = 357,1 [M + H]⁺. SFC: t_R = 10,76 min, % de ee = 97,89%. [α]_D²⁰ = -81,67° (c = 0,10, CHCl₃).

Ejemplo 66



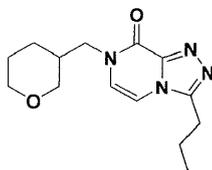
3-Propil-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

40 A una disolución de 3-Propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,1 mmol) y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-piran (241 mg, 1,35 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K₂CO₃ (310 mg, 2,2 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas. la mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (5 ml, dos veces). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 ml) para dar 3-Propil-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (120 mg, rendimiento: 54%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz TMS): δ 6,91 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J=11,6, 3,2 Hz, 2H), 3,82 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,34 (td, J=11,6, 1,6 Hz,

45

2H), 2,94 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,40 (dq, $J=4,0$, 12,0 Hz, 2H), 1,04 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). CL-EM: $t_R = 1,93$ min (MÉTODO 3), $m/z = 277,1$ [M + H]⁺.

Ejemplo 67



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

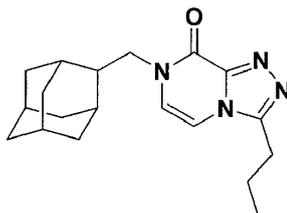
Etapa 1: A una disolución de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanol (300 mg, 2,58 mmol) y TEA (522 mg, 5,17mmol) en DCM (10 ml) se le añadió MsCl (355 mg, 3,10 mmol) a 0°C y se agitó a 20°C durante 1 hora. La disolución se lavó con NaHCO₃ (ac. 2 ml), agua (tres veces 2 ml), salmuera (1 vez 1 ml) se secó y se concentró para dar metanosulfonato de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metilo (500 mg), que se usó en la siguiente etapa directamente.

10 Etapa 2: A una disolución de metanosulfonato de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metilo (500 mg, 2,58 mmol) y 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (413 mg, 2,32 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió K₂CO₃ (534 mg, 3,87 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (2 veces 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se lavó con MeOH (2 ml) para dar 3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, rendimiento: 56%).

15 Etapa 3: Se purificó 3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (400 mg, 1,45 mmol) mediante SFC para proporcionar 3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 (160 mg, rendimiento: 40,0%), ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 6,93 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,89-3,74 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, $J=11,6$, 7,6 Hz, 1H), 2,97 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,06 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). CL-EM: $t_R = 1,99$ min (MÉTODO 3), $m/z = 277,2$ [M + H]⁺. SFC-EM: $t_R = 9,60$ min, % de ee = 99,68%. [α]_D²⁰ = - 11,33 (c = 0,10, MeOH).

25 Y 3-propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2 (170 mg, rendimiento: 42,5%). ¹H-RMN (CDCl₃ varian 400): δ 6,94 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,89-3,74 (m, 3H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,37 (dd, $J=11,6$, 7,6 Hz, 1H), 2,97 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,06 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). CL-EM: $t_R = 1,99$ min (MÉTODO 3), $m/z = 277,2$ [M + H]⁺. SFC-EM: $t_R = 10,81$ min, % de ee = 99,50%. [α]_D²⁰ = + 12,33° (c = 0,10, MeOH).

Ejemplo 68



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

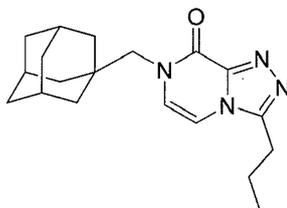
30 Etapa 1: Se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 4,44 ml, 2,00 Eq) a una disolución de ácido (1r,3r,5r,7r)-adamantano-2-carboxílico (400 mg, 2,22 mmol, 1,00 Eq) en THF (15 ml) a 0°C. Luego la mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió MeOH (3 ml) gota a gota a la mezcla. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH=100/1~20/1) para dar ((1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-il)metanol (250,00 mg, 1,35 mmol, 60,96% de rendimiento, 90% de pureza).

35 Etapa 2: A una disolución enfriada (0°C) de ((1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-il)metanol (250 mg, 1,50 mmol, 1,00 Eq) en DCM (10 ml) se le añadió Et₃N (304 mg, 3,01 mmol, 2,00 Eq) y MsCl (207 mg, 1,80 mmol, 1,20 Eq). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La reacción se comprobó mediante TLC. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de ((1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-il)metilo (350 mg, 95,49% de rendimiento) como aceite de color amarillo claro.

40 Etapa 3: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,12 mmol, 1,00 Eq) en DMF (10 ml) se le añadió metanosulfonato de ((1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-il)metilo (328 mg, 1,34 mmol, 1,20 Eq) y K₂CO₃ (310 mg, 2,24 mmol, 2,00 Eq). La mezcla se calentó a 70°C durante 48 h. La reacción se comprobó mediante CL-EM. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄,

se filtró y se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=50/1) para dar 7-(((1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (9,00 mg, 2,46% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6,90 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 4,10 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 2,95 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 2,17 - 2,10 (m, 1 H), 2,05 - 2,00 (m, 2 H), 1,93 - 1,84 (m, 6 H), 1,75 - 1,64 (m, 6 H), 1,61 - 1,59 (m, 2 H), 1,06 (t, J=7,2 Hz, 3 H). CL-EM: t_R = 2,26 min (MÉTODO 4), m/z = 327,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 69

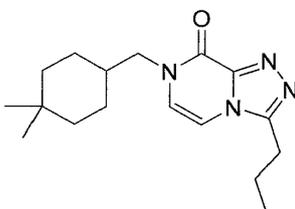


7-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución enfriada (0°C) de ((3r,5r,7r)-adamantan-1-il)metanol (250 mg, 1,50 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió Et₃N (304 mg, 3,01 mmol) y MsCl (207 mg, 1,80 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La reacción se comprobó mediante TLC. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de ((3r,5r,7r)-adamantan-1-il)metilo (350 mg, 95,49% de rendimiento).

Etapa 2: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (160 mg, 897,92 micromol) en DMF (5 ml) se le añadió metanosulfonato de ((3r,5r,7r)-adamantan-1-il)metilo (263 mg, 1,08 mmol) y K₂CO₃ (248 mg, 1,80 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 20 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con MeOH (10 ml) para dar 7-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (51 mg, 17,43% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6,85 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 6,59 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 2,96 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 2,00 (s, 3 H), 1,94 - 1,89 (m, 2 H), 1,72 - 1,63 (m, 12 H), 1,07 (t, J=7,2 Hz, 3 H). CL-EM: t_R = 3,07 min (método 9), m/z = 327,1 [M + H]⁺.

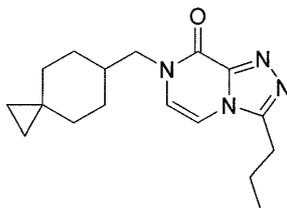
Ejemplo 70:



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

A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 4-(bromometil)-1,1-dimetilciclohexano (276 mg, 1,35 mmol, 1,20 Eq) y K₂CO₃ (310 mg, 2,24 mmol, 2,00 Eq). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con MeOH (10 ml) para dar 7-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (102 mg, 30% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6,90 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 3,83 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 2,95 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,93 - 1,88 (m, 2 H), 1,80 - 1,70 (m, 1 H), 1,50 - 1,42 (m, 2 H), 1,33 - 1,39 (m, 2 H), 1,25 - 1,14 (m, 4 H), 1,06 (t, J=7,6 Hz, 3 H), 0,89 (s, 6 H). CL-EM: t_R = 2,84 min (MÉTODO 3), m/z = 303,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 71



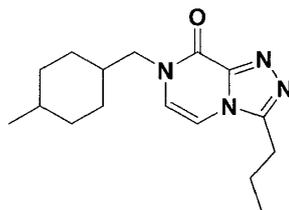
3-propil-7-(espiro[2,5]octan-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución enfriada (0°C) de espiro[2,5]octan-6-ilmetanol (200 mg, 1,43 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió Et₃N (289 mg, 2,86 mmol) y MsCl (197 mg, 1,72 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La reacción se

comprobó mediante TLC. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de espiro[2.5]octan-6-ilmetil (310 mg, 99,3% de rendimiento) como aceite de color amarillo claro.

- 5 Etapa 2: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió metanosulfonato de espiro[2.5]octan-6-ilmetil (293 mg, 1,34 mmol) y K_2CO_3 (310 mg, 2,24 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con MeOH (10 ml) para dar 3-Propil-7-(espiro[2.5]octan-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (90 mg, 27% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 6,91 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 3,84 (d, $J=7,6$ Hz, 2 H), 2,95 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 1,93 - 1,88 (m, 3 H), 1,69 - 1,65 (m, 4 H), 1,25 - 1,43 (m, 2 H), 1,06 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H), 0,92 - 0,88 (m, 2 H), 0,29 - 0,26 (m, 2 H), 0,20 - 0,18 (m, 2 H). CL-EM: $t_R = 2,71$ min (MÉTODO 3), $m/z = 301,2$ [M + H] $^+$.

Ejemplo 72



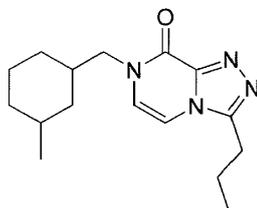
7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

- 15 Etapa 1: A una disolución enfriada (0°C) de (4-metilciclohexil)metanol (250 mg, 1,95 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (395 mg, 3,90 mmol) y MsCl (268,05 mg, 2,34 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (400 mg, 99% de rendimiento) como aceite de color amarillo claro.

- 20 Etapa 2: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1,40 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (376 mg, 1,82 mmol) y K_2CO_3 (388 mg, 2,81 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con MeOH (10 ml) para dar 7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (69 mg, 17,09% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 6,90 (dd, $J=6,0, 2,0$ Hz, 1 H), 6,62 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H), 3,90 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 3,80 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 2,95 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 1,93 - 1,88 (m, 2 H), 1,72 - 1,69 (m, 2 H), 1,49 - 1,47 (m, 2 H), 1,45 - 1,30 (m, 2 H), 1,08 - 1,04 (m, 5 H), 0,96 - 0,86 (m, 5 H). CL-EM: $t_R = 2,70$ min (MÉTODO 3), $m/z = 289,2$ [M + H] $^+$.

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

- 30 Ejemplo 73



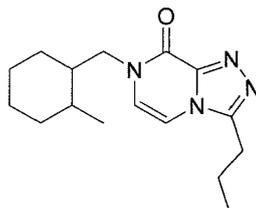
7-((3-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

- 35 Etapa 1: Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 7,03 ml, 2,00 Eq) gota a gota a una disolución de ácido 3-metilciclohexano-1-carboxílico (500 mg, 3,52 mmol) en THF (15 ml) a 0°C . Luego la mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió MeOH (3 ml) gota a gota a la mezcla. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1~10/1) para dar (3-metilciclohexil)metanol (440 mg, 97,50% de rendimiento) como aceite incoloro.

- 40 Etapa 2: A una disolución enfriada (0°C) de (3-metilciclohexil)metanol (200 mg, 1,56 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió Et_3N (316 mg, 3,12 mmol) y MsCl (790 mg, 6,90 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La reacción se comprobó mediante TLC. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de (3-metilciclohexil)metilo (320 mg, 99,43% de rendimiento) como aceite de color amarillo.

Etapa 3: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió metanosulfonato de (3-metilciclohexil)metilo (278 mg, 1,35 mmol) y K_2CO_3 (310 mg, 2,24 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=50/1) para dar 7-((3-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona como mezcla de isómeros cis/trans (119,20 mg, 413 micromol, 36% de rendimiento). 1H -RMN (CDCl₃ varian 400): δ 6,90 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 3,91 - 3,84 (m, 0,48 H), 3,76 (d, $J=7,6$ Hz, 1,52 H), 2,95 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 2,21 - 2,05 (m, 0,2 H), 1,92 - 1,84 (m, 3 H), 1,77 - 1,70 (m, 1,3 H), 1,62 - 1,45 (m, 1,7 H), 1,41 - 1,15 (m, 3 H), 1,04 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H), 0,95 - 0,85 (m, 5 H), 0,68 - 0,65 (m, 0,8 H). CL-EM: $t_R = 2,70$ min (MÉTODO 3), $m/z = 289,2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 74



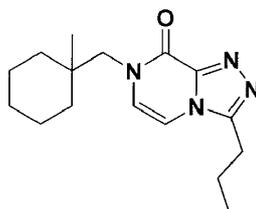
7-((2-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 7,03 ml, 2,00 Eq) gota a gota a una disolución de ácido 3-metilciclohexano-1-carboxílico (500,00 mg, 3,52 mmol, 1,00 Eq) en THF (15 ml) a 0°C. Luego la mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió MeOH (3 ml) gota a gota a la mezcla. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EA=50/1~10/1) para dar (3-metilciclohexil)metanol (440 mg, 97% de rendimiento).

Etapa 2: A una disolución enfriada (0°C) de (3-metilciclohexil)metanol (200 mg, 1,56 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió Et_3N (316 mg, 3,12 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (214 mg, 1,87 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La reacción se comprobó mediante TLC. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de (2-metilciclohexil)metilo (320 mg, 99% de rendimiento).

Etapa 3: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió metanosulfonato de (2-metilciclohexil)metilo (277 mg, 1,34 mmol) y K_2CO_3 (310 mg, 2,24 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=50/1) para dar 7-((2-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona como mezcla de isómeros cis/trans (89 mg, 27,68% de rendimiento). 1H -RMN (CDCl₃ varian 400): δ 6,87 - 6,83 (m, 1 H), 6,60 - 6,53 (m, 1 H), 4,12 - 4,07 (m, 0,3 H), 3,92 - 3,85 (m, 0,1 H), 3,81 - 3,77 (m, 1,3 H), 3,68 - 3,64 (m, 0,3 H), 2,89 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,96 - 0,91 (m, 18 H). CL-EM: $t_R = 2,66$ min (MÉTODO 3), $m/z = 289,2$ [M + H]⁺.

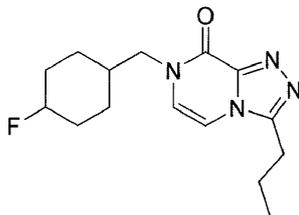
Ejemplo 75:



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

A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 1-(bromometil)-1-metilciclohexano (257 mg, 1,34 mmol) y K_2CO_3 (310 mg, 2,24 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 20 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con MeOH (10 ml) para dar 7-((1-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (36 mg, 10,99% de rendimiento). 1H -RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6,86 (d, $J=6,4$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 2,95 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 1,94 - 1,88 (m, 2 H), 1,60 - 1,56 (m, 5 H), 1,46 - 1,38 (m, 5 H), 1,06 (t, $J=7,6$ Hz, 3 H), 0,99 (s, 3 H). CL-EM: $t_R = 2,66$ min (MÉTODO 3), $m/z = 289,2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 76



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

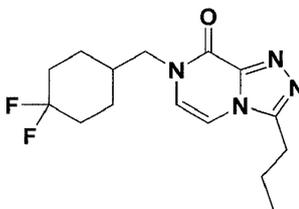
5 Etapa 1: Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 4,11 ml, 2,00 Eq) gota a gota a una disolución de ácido 4-fluorociclohexano-1-carboxílico (300 mg, 2,05 mmol) en THF (15 ml) a 0°C. Luego la mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió MeOH (3 ml) gota a gota a la mezcla. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EA=50/1~5/1) para dar (4-fluorociclohexil)metanol (200 mg, 73,81% de rendimiento) como aceite incoloro.

10 Etapa 2: A una disolución enfriada (0°C) de (4-fluorociclohexil)metanol 2 (200 mg, 1,51 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (306 mg, 3,03 mmol) y MsCl (208 mg, 1,82 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La reacción se comprobó mediante TLC. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de (4-fluorociclohexil)metilo (310 mg, 97,64% de rendimiento) como aceite de color amarillo.

15 Etapa 3: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (190 mg, 1,07 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió metanosulfonato de (4-fluorociclohexil)metilo (269 mg, 1,28 mmol) y K₂CO₃ (295 mg, 2,13 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con MeOH (10 ml) para dar 7-((4-fluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona como mezcla de isómeros cis/trans (62 mg, 19,88% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6,92 (dd ap., J=6,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,61 (dd ap., J=4,0, 6,0 Hz, 1 H), 4,90 - 4,78 (m, 0,5 H), 4,58 - 4,40 (m, 0,5 H), 3,81 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 2,96 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 2,18 - 1,75 (m, 4 H), 1,63 - 1,41 (m, 6 H), 1,20 - 1,09 (m, 1 H), 1,06 (t, J=7,2 Hz, 3 H). CL-EM: t_R = 2,26 min (MÉTODO 3), m/z = 293,2 [M + H]⁺.

20

Ejemplo 77



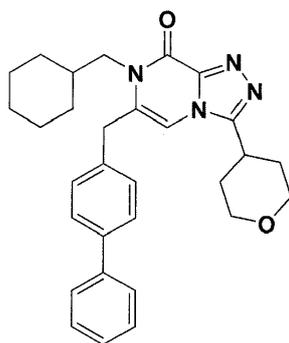
25 7-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

Etapa 1: A una disolución enfriada (0°C) de (4,4-difluorociclohexil)metanol (200 mg, 1,33 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (270 mg, 2,66 mmol) y MsCl (183 mg, 1,60 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. La reacción se comprobó mediante TLC. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo (300 mg, 98,82% de rendimiento) .

30 Etapa 2: A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (200 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió metanosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo (307 mg, 1,35 mmol) y K₂CO₃ (310 mg, 2,24 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con MeOH (10 ml) para dar 7-((4,4-difluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (28 mg, 7,94% de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 6,93 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 3,85 (d, J=7,6 Hz, 2 H), 2,96 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 2,16 - 2,11 (m, 3 H), 1,93 - 1,88 (m, 2 H), 1,79 - 1,62 (m, 4 H), 1,42 - 1,38 (m, 2 H), 1,06 (t, J=7,6 Hz, 3 H). CL-EM: t_R = 2,83 min (método 8), m/z = 311,0 [M + H]⁺.

35

Ejemplo 78



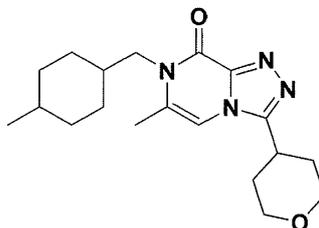
6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona:

5 Etapa 1: Se disolvió 6-bromo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (225 mg, 0,719 mmol) y Bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio(II) (A-taPhos)₂PdCl₂ (90 mg, 0,127 mmol) en THF anhidro (8800 mg, 10 ml, 122 mmol) bajo argón y se desgasificó durante 20 min. Se le añadió cloruro de ([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)zinc(II) (4,31 ml, 2,156 mmol, 0,5 molar, THF) gota a gota y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl ac. sat. (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (10 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna (heptano a acetato de etilo) para proporcionar 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-8-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (232 mg, 0,579 mmol, 81%) como sólido. CL-EM: *t_R* = 0,79 min (método 5), *m/z* = 401,1 [M + H]⁺.

15 Etapa 2: Se mezcló 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-8-metoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (248 mg, 0,619 mmol) con HCl (2,333 ml, 4,67 mmol, 2 molar, H₂O) y MeOH (5544 mg, 7 ml, 173 mmol). La reacción se calentó en un horno de microondas a 100°C durante 20 min. La reacción se concentró a vacío. Para dar clorhidrato de 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona bruto (233 mg, 0,540 mmol, 87 % de rendimiento) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 3: Se disolvieron clorhidrato de 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (233 mg, 0,540 mmol, 98 %), (bromometil)ciclohexano (220 mg, 0,174 ml, 1,244 mmol), yoduro de sodio (8,09 mg, 0,054 mmol) y K₂CO₃ (336 mg, 2,428 mmol) disolvió en DMF (6608 mg, 7 ml, 90 mmol) y se agitó a 60°C durante la noche. La reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo (2-dos veces 10 ml), y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (heptano a acetato de etilo) para dar 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (80 mg, 0,164 mmol, 30%). ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,55 (m, 4 H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 4,13 - 4,07 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,78 (bs, 2 H), 3,55 (td, *J* = 11,6, 2,2 Hz, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 2,23 - 2,14 (m, 2 H), 1,95 (m, 3 H), 1,81 - 1,75 (m, 2 H), 1,75 - 1,70 (m, 3 H), 1,65 (d, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 1,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 1,06 (s, 1 H). CL-EM: *t_R* = 0,89 min (método 5), *m/z* = 483,3 [M + H]⁺.

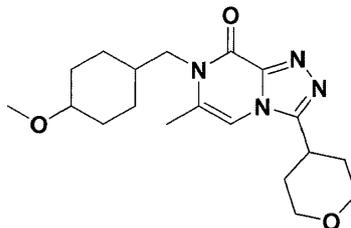
Ejemplo 79



30 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1 y 2.:

35 A una suspensión de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1,40 mmol) en DMF (5 ml) se le añadirá metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (376 mg, 1,82 mmol) y K₂CO₃ (388 mg, 2,81 mmol). La mezcla se calentará a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentrará y el residuo se disolverá en DCM (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase orgánica se secará sobre Na₂SO₄, se filtrará y se concentrará para dar el producto bruto. El producto bruto se lavará con MeOH (10 ml) para dar 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. Los dos estereoisómeros se separarán mediante SFC.

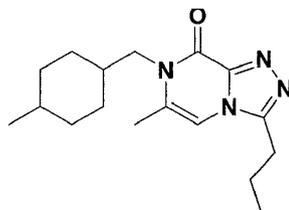
Ejemplo 80



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

- 5 A una suspensión de 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1,40 mmol) en DMF (5 ml) se le añadirá metanosulfonato de (4-metoxiciclohexil)metilo (376 mg, 1,82 mmol) y K_2CO_3 (388 mg, 2,81 mmol). La mezcla se calentará a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentrará y el residuo se disolverá en DCM (10 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se secará sobre Na_2SO_4 , se filtrará y se concentrará para dar el producto bruto. El producto bruto se lavará con MeOH (10 ml) para dar 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. Los dos estereoisómeros se separarán mediante SFC.

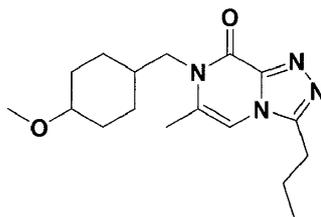
Ejemplo 81



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

- 15 A una suspensión de 3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1,40 mmol) en DMF (5 ml) se le añadirá metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (376 mg, 1,82 mmol) y K_2CO_3 (388 mg, 2,81 mmol). La mezcla se calentará a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentrará y el residuo se disolverá en DCM (10 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se secará sobre Na_2SO_4 , se filtrará y se concentrará para dar el producto bruto. El producto bruto se lavará con MeOH (10 ml) para dar 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. Los dos estereoisómeros se separarán mediante SFC.

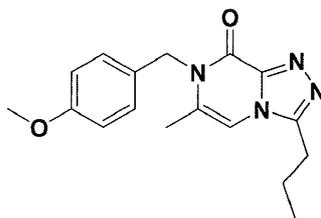
20 Ejemplo 82



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

- 25 A una suspensión de 3-Propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (250 mg, 1,40 mmol) en DMF (5 ml) se le añadirá (4-metoxiciclohexil)metilo metanosulfonato (376 mg, 1,82 mmol) y K_2CO_3 (388 mg, 2,81 mmol). La mezcla se calentará a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentrará y el residuo se disolverá en DCM (10 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se secará sobre Na_2SO_4 , se filtrará y se concentrará para dar el producto bruto. El producto bruto se lavará con MeOH (10 ml) para dar 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona. Los dos estereoisómeros se separarán mediante SFC.

Ejemplo 83



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

5 Etapa 1: A una disolución de (4-metoxifenil)metanamina (30,00 g, 218,69 mmol) y Et₃N (26,56 g, 262,43mmol) en DCM seco (500 ml) se le añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (32,84 g, 240,56 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 40 min. Se extinguió la mezcla con H₂O (15 ml), se extrajo con DCM (10 ml, tres veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se obtuvo 2-((4-metoxibencil)amino)-2-oxoacetato de etilo (50,00 g, 96% de rendimiento).

10 Etapa 2: A una disolución de 2-((4-metoxibencil)amino)-2-oxoacetato de etilo (10,00 g, 42,15 mmol) en EtOH (200 ml) se le añadió 1-aminopropan-2-ol (3,80 g, 50,58 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío, se lavó con n-hexano (150 ml, dos veces), se filtró y se secó a vacío. Se obtuvo N1-(2-hidroxipropil)-N2-(4-metoxibencil)oxalamida (8,70 g, 77% de rendimiento).

15 Etapa 3: A una disolución de N1-(2-hidroxipropil)-N2-(4-metoxibencil)oxalamida (5,00 g, 18,78 mmol) en CH₃CN (100 ml) se le añadió tricolorutenio hidratado (42,33 mg, 187,80 micromol) en H₂O (7,5 ml) y NaBrO₃ (3,12 g, 20,66 mmol) en agua (15 ml). Se agitó la mezcla a 25°C durante 16 horas. Se añadió agua (250 ml) a la mezcla y se agitó a 25°C durante 2 horas. Se filtró la mezcla, se lavó con H₂O (200 ml, tres veces) y se secó a vacío. Se obtuvo N1-(4-metoxibencil)-N2-(2-oxopropil)oxalamida (3,16 g, 43% de rendimiento, 67,67% de pureza).

20 Etapa 4: A una disolución de N1-(4-metoxibencil)-N2-(2-oxopropil)oxalamida (3,00 g, 11,35 mmol) en CH₃COOH (10 ml) se le añadió TFA (1,29 g, 11,35 mmol). Se agitó la mezcla a 140°C durante 4 horas. la mezcla se concentró a vacío. Se obtuvo un sólido de color marrón. Se añadió H₂O (2 ml) al sólido. La mezcla se ajustó hasta pH = 7 mediante NaHCO₃ ac. saturado. Se filtró la mezcla. La torta de filtro se lavó con agua (30 ml, tres veces) y se secó a vacío. Se obtuvo 1-(4-metoxibencil)-6-metil-1,4-dihidropirazin-2,3-diona (2,10 g, 75% de rendimiento).

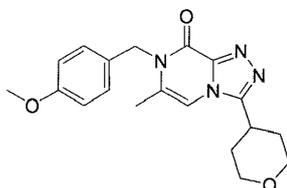
25 Etapa 5: Se añadió 1-(4-metoxibencil)-6-metil-1,4-dihidropirazin-2,3-diona (4,50 g, 18,27 mmol) a POCl₃ (49,50 g, 322,83 mmol). Se agitó la mezcla a 26°C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se vertió en agua (50 ml). La mezcla se ajustó hasta pH = 7 mediante NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con DCM (200 ml, dos veces). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (5%~50% acetato de etilo en éter de petróleo). Se obtuvo 3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona (3,78 g, 78% de rendimiento).

30 Etapa 6: A una disolución de 3-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona (970,00 mg, 3,66 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió NH₂NH₂·H₂O (1,83 g, 36,60 mmol). Se agitó la mezcla a 40°C durante 16 horas. Se filtró la mezcla. La torta de filtro se lavó con EtOH frío (10 ml, tres veces) y se secó a vacío. Se obtuvo 3-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona (760 mg, 79% de rendimiento).

Etapa 7: A una disolución de 3-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona (100 mg, 384,19 micromol) en DCM seco (5 ml) se le añadió butanal (29 mg, 403,40 micromol). Se agitó la mezcla a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se usó directamente para la siguiente etapa.

35 Etapa 8: A la disolución de (E)-3-(2-butilidenehidrazinil)-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona en bruto obtenida anteriormente se le añadió PhI(OAc)₂ (142 mg, 441,81 micromol). Se agitó la mezcla a 25°C durante 2 horas. Se añadió. NaHCO₃ ac. sat (2 ml) y H₂O (5 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml, tres veces). La fase orgánica combinada se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante CombiFlash (gel de sílice, 100% acetato de etilo). Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (47 mg, 38% de rendimiento, 97% de pureza). ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz): δ 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CL-EM: t_R = 1,844 min (método 6), m/z = 313,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 84



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

Etapa 1: A una disolución de 3-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-6-metilpirazin-2(1H)-ona (600 mg, 2,31 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (276 mg, 2,43 mmol). Se agitó la mezcla a 40°C durante 1,5 horas. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

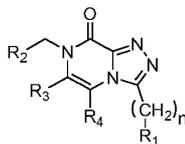
- 5 Etapa 2: A la mezcla de reacción obtenida anteriormente se le añadió $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (71 mg, 220 micromol). Se agitó la mezcla a 25°C durante 2 horas. Se añadió H_2O (5 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml, tres veces). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante CombiFlash (gel de sílice, 10% MeOH en DCM). Se obtuvo 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (17,00 mg, 24,69% de rendimiento, 98,87% de pureza). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 2H), 2,21-3,16 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H). CL-EM: $t_R = 1,984$ min (método 3), $m/z = 355,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 10

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE PDE1

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



Compuesto (I)

- 5 en donde
n es 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o

- 10 R₁ se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo sustituido una o dos veces con metilo o hidroxilo; tetrahydrofuranilo sustituido una o dos veces con metilo o hidroxilo; tetrahidropiranilo sustituido una o dos veces con metilo o hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado sustituido una o dos veces con metilo o hidroxilo; y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido una, dos o tres veces con flúor; y

- 15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, cicloalquilo C₄-C₁₀ bicíclico saturado, cicloalquilo C₇-C₁₀ tricíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

- 20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo y metoxilo; cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en flúor y metilo; y oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno sustituido una o dos veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor y metilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, fenilo, fenilo sustituido, halógeno y tetrahydrofuranilo;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, halógeno, y tetrahydrofuranilo;

- 25 y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto I, mezclas racémicas del Compuesto I, o el correspondiente enantiómero y/o isómero óptico del Compuesto I, y formas polimórficas del Compuesto I así como formas tautoméricas del Compuesto I;

- 30 con la condición de que el compuesto I no es 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-3-metil- (número de registro CAS: 946270-18-4) o 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, 7-[(4-clorofenil)metil]-3-propil- (número de registro CAS: 946237-23-6).

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₁ se selecciona de metilo, etilo, propilo e isopropilo.
3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₂ es metilo.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde cuando R₂ es fenilo sustituido, entonces el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y metoxilo.
- 35 5. El compuesto según la reivindicación 1 en donde R₂ es fenilo sustituido con difluorometilo o trifluorometilo.
6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₂ es adamantilo.
7. El compuesto según la reivindicación 1 en donde R₂ es fenilo sustituido con fenilo, flúor o metilo.
8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 3-Propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1
- 40 3-Propil-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2
- 7-(Ciclohexilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(Ciclopentilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona

- 3-Propil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-Isobutil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(Ciclopropilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-Etil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 5 7-(Oxetan-3-ilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(Cicloheptilmetil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 3-Propil-7-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1
 3-Propil-7-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2
 7-Bencil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 10 7-(2-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(3-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(3-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 3-Propil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 15 7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 3-Propil-7-(2-(trifluorometil)bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(2-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(4-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(4-Clorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 20 7-Hexil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(4-Fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(4-Clorobencil)-3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(3-Clorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(4-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 25 7-(2-Metilbencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 3-Ciclopentil-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-Isopentil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 3-Ciclopropil-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 3-Ciclohexil-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 30 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1
 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2
 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1
 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2
 7-(3-Fluorobencil)-3-(2-fluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 35 3-(1,1-Difluoroetil)-7-(3-fluorobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1
 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2

ES 2 735 733 T3

- 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona Estereoisómero 1
- 7-(3-Fluorobencil)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona Estereoisómero 2
- 7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1
- 7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2
- 5 7-(3-Fluorobencil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(3-Fluorobencil)-3-(oxetan-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(3-Fluorobencil)-3-(1-fluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2
- 7-(3-Fluorobencil)-3-(1-fluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1
- 7-(3-Fluorobencil)-3-(heptan-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona,
- 10 7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 1
- 7-(3-Fluorobencil)-3-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona, estereoisómero 2
- 7-((4,4-Dimetilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(Cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(((3r,5r,7r)-Adamantan-1-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 15 7-((4-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-((1-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(Ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(Ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 20 3-Propil-7-(espiro[2,5]octan-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-((3-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-((2-Metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(((1r,3r,5r,7r)-Adamantan-2-il)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-((4-Fluorociclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 25 7-(3-Fluorobencil)-3-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(3-Fluorobencil)-3-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(((1s,4s)-4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(((1r,4r)-4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 30 6-bromo-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6-bromo-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6-bromo-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6-bromo-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6-bencil-7-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 35 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(4-metoxibencil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-((4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (cis)

- 7-((4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona (trans)
- Cis 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- Trans 6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- Cis-7-((4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 5 Trans-7-((4-metoxiciclohexil)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- Cis-6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- Trans-6-metil-7-((4-metilciclohexil)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(3-fluorobencil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 10 7-(ciclohexilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(ciclopentilmetil)-6-(3-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(cicloheptilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6-bencil-7-(cicloheptilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6,7-bis(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 15 7-(ciclohexilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(ciclopentilmetil)-6-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(3-fluorobencil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(ciclohexilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(ciclopentilmetil)-6-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 20 7-(cicloheptilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(cicloheptilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(ciclohexilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(ciclopentilmetil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 25 7-(ciclopentilmetil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6-bencil-7-(ciclopentilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 6-bencil-7-(ciclohexilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(3-fluorobencil)-6-(4-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(3-fluorobencil)-6-(2-metilbencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 30 6-bencil-7-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- (R)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- (S)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-6-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(3-fluorobencil)-6-metil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 7-(3-fluorobencil)-6-etil-3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- 35 6-bencil-7-(3-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- (R)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona
- (S)-7-(3-fluorobencil)-3-propil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8(7H)-ona

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

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

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

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

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), esquizofrenia, deterioro cognitivo, depresión, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.
- 10 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), esquizofrenia, deterioro cognitivo, depresión, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.
- 15 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), esquizofrenia, deterioro cognitivo, depresión, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.
- 20 14. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) o una enfermedad cerebral tal como síndrome de piernas inquietas.