

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 967 489**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2017 PCT/EP2017/076481**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2018 WO18073251**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2017 E 17791007 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023 EP 3529250**

(54) Título: **Imidazopirazinonas, pirazolopirimidinonas y pirazolopiridinonas como inhibidores de PDE1**

(30) Prioridad:

18.10.2016 DK PA201600643
14.03.2017 DK PA201700191

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2024

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 967 489 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazopirazinonas, pirazolopirimidinonas y pirazolopiridinonas como inhibidores de PDE1

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima PDE1 y su uso como medicamentos, 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 procedimientos para tratar trastornos usando los compuestos de la invención.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los nucleótidos cílicos (Nc) de segundo mensajero, el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y el guanosín monofosfato cíclico (GMPc) desempeñan un papel importante en la cascada de transducción de señales intracelulares, mediante la regulación de proteínas quinasas dependientes de Nc (PKA y PKG), EPAC (proteínas de intercambio activadas por AMPc), fosfoproteína fosfatases y/o canales catiónicos activados por Nc. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de AMPc y GMPc y la posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación y supervivencia neuronal. Las concentraciones intracelulares de AMPc y GMPc están estrictamente reguladas por la tasa de biosíntesis mediante ciclasas y por la tasa de degradación mediante fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan AMPc/GMPc mediante hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo. Dado que las PDE proporcionan el único medio para degradar los nucleótidos cílicos AMPc y GMPc en las células, las PDE desempeñan un papel esencial en la señalización de nucleótidos cílicos.

Las actividades catalíticas de las PDE proporcionan la descomposición de los Nc en un espectro de concentraciones de Nc en todas las células, y sus variados mecanismos reguladores proporcionan la integración y la comunicación cruzada con infinidad de vías de señalización. Las PDE particulares están dirigidas a compartimentos discretos dentro de las células, en los que controlan el nivel de Nc y esculpen microentornos para una diversidad de señalosomas de Nc. Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91, 651-690).

Según la especificidad del sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: 1) Las PDE específicas de AMPc, que incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas PDE5 y PDE9 selectivas de GMPc, y 3) las PDE de sustrato dual, PDE1, PDE2, PDE3, así como PDE10 y PDE11.

Anteriormente denominada PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), la PDE1 es única porque está regulada de forma 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 tanto, la PDE1 representa un vínculo regulador interesante entre los nucleótidos cílicos 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 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 de 58 a 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal contiene dos dominios de unión a Ca²⁺/CaM y dos sitios de fosforilación y diferentes variantes de empalme tienen diferentes variaciones del dominio N-terminal, lo que puede proporcionar proteínas con diferentes secuencias de aminoácidos con diferentes funciones bioquímicas. La PDE1 es una PDE de sustrato dual y el subtipo PDE1C tiene la misma actividad hacia AMPc y GMPc (Km ≈ 1-3 μM), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por GMPc (Km para GMPc ≈ 1-3 μM y para AMPc ≈ 10-30 μM)

Los subtipos de PDE1 están altamente enriquecidos en el cerebro y se localizan 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, la PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas de salida) y se utiliza como marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de la PDE1 aumentan los niveles del segundo mensajero Nc, lo que conduce a una mayor excitabilidad neuronal.

Por lo tanto, la PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferentemente en el sistema nervioso, y los inhibidores de la PDE1 pueden mejorar los niveles de AMPc/GMPc del segundo mensajero, lo que da lugar a la modulación de los procesos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades de mejora de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica hacen que los inhibidores de la PDE1 sean buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de los inhibidores de PDE1 en modelos animales (para revisiones, véase, por ejemplo, Blokland et al. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2012, 22(4), 349-354; y Medina, A. E. *Frontiers in Neuropharmacology* 2011 5(febrero), 21) ha sugerido el potencial para el uso terapéutico de los inhibidores de PDE1 en trastornos neurológicos, tales como, por ejemplo, enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington y en trastornos psiquiátricos tales como, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención e

hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia (CIAS) y en el síndrome de piernas las inquietas. También se han presentado solicitudes de patente que afirman que los inhibidores de PDE1 son útiles en enfermedades que pueden aliviarse mediante la mejora de la señalización de la progesterona, tales como la disfunción sexual femenina (por ejemplo, el documento WO 2008/070095).

5 Se han identificado diversas estructuras químicas con actividad inhibidora de PDE1. El documento WO 2016/055618 divulga triazolopirazinonas como inhibidores de PDE1; los documentos WO 2016/042775, US 2016/0083391 y US 2016/0083400 divulgan lactamas tricíclicas como inhibidores de PDE1; y el documento WO 2016/147659 divulga imidazotriazinonas como inhibidores de PDE1.

10 Los documentos WO 2013/053690 y WO 2013/110768 divulgan imidazopirazinonas e imidazotriazinonas como inhibidores de PDE9.

15 El documento WO 2009/121919 divulga derivados de 1-heterociclo-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y su uso como moduladores de PDE9A.

20 Los tratamientos actuales para los trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de procedimientos alternativos de tratamiento de dichas enfermedades y, para este fin, los inhibidores de PDE1 pueden ser una buena alternativa. La presente invención divulga nuevas lactamas bicíclicas con actividad inhibidora de PDE1 y buenas propiedades fisicoquímicas como alternativas a los inhibidores de PDE1 conocidos.

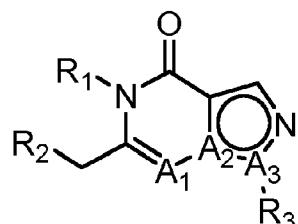
SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

30 El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que sean inhibidores de PDE1 y que, como tales, sean útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. Preferentemente, dichos compuestos son al menos diez veces más fuertes como inhibidores de PDE1 que como inhibidores de PDE9 para prevenir efectos potencialmente no deseados asociados con la inhibición de PDE9.

35 En consecuencia, la presente invención se refiere a compuestos específicos de fórmula (I)



(I)

en la que

40 A1 es N, A2 es C y A3 es N; o
A1 es C, A2 es C y A3 es N; o

45 A1 es C, A2 es N y A3 es C;

R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; o

50 R1 es metilo sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

55 R2 es fenilo que está sustituido en la posición 4 con fenilo o con un grupo heteroaromático; en el que dicho sustituyente fenilo o dicho grupo heteroaromático pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, halógeno, hidroxi, ciano, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o

R2 es piperazin-1-ilo que está sustituido en la posición 4 con fenilo o con un grupo heteroaromático; en el que dicho sustituyente fenilo o dicho grupo heteroaromático pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, halógeno, hidroxi, ciano, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxi, ciano y metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y en el que el compuesto específico se selecciona del grupo que consiste en:

1. 5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-oná;
2. 5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-oná;
3. 5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-oná;
4. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-oná;
5. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-oná;
6. 5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-oná;
7. 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)piperazin-1-il]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
8. 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
9. 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
10. 6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
11. 7-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
12. 7-etil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
13. 7-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
14. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
15. 6-[[4-[6-(difluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
16. 6-[[4-(6-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
17. 6-[[4-(3-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
18. 7-metil-6-[[4-(o-tolil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
19. 7-metil-6-[(4-fenilfenil)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
20. 7-metil-6-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
21. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-3-isopropil-7-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-oná;
22. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
23. 3-etil-6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
24. 7-metil-6-(4-(pirazin-2-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
25. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2,2,2-trifluoroethyl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
26. 7-metil-6-(4-(pirimidin-4-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;

27. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1;
28. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2;
- 5 29. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1;
30. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2;
- 10 31. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 3;
32. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

15 La referencia a los compuestos abarcados por la presente invención incluye la base libre y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, tales como sales de adición de ácido de los compuestos, mezclas racémicas de los compuestos, o el correspondiente enantiómero y/o isómero óptico de los compuestos, y compuestos polimórficos y formas amorfas, así como formas tautoméricas de los compuestos. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. La presente invención se refiere a formas tanto solvatadas como no solvatadas de los compuestos.

20

En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) para su uso en terapia.

25 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos específicos según la fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia (CIAS), u otra enfermedad cerebral tal como el síndrome de las piernas inquietas.

30 En una forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos específicos según la fórmula (I) y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

DEFINICIONES

35 Enzimas PDE1:

La familia de isoenzimas PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 variantes de empalme. Tiene tres subtipos, PDE1A, PDE1B y PDE1C, que se dividen adicionalmente en varias isoformas. En el contexto de la presente invención, PDE1 y enzimas PDE1 son sinónimas y se refieren a las enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así como a sus isoformas, a menos que se especifique lo contrario.

Inhibidores de PDE1 e inhibidores de PDE9:

En el contexto de la presente invención, se considera que un compuesto es un inhibidor de PDE1 si la cantidad necesaria para alcanzar el nivel de IC_{50} de cualquiera de las tres isoformas de PDE1 es de 10 micromolar o inferior, preferentemente inferior a 9 micromolar, tal como de 8 micromolar o inferior, tal como de 7 micromolar o inferior, tal como de 6 micromolar o inferior, tal como de 5 micromolar o inferior, tal como de 4 micromolar o inferior, tal como de 3 micromolar o inferior, más preferentemente de 2 micromolar o inferior, tal como de 1 micromolar o inferior, en particular de 500 nM o inferior. Algunos compuestos de la invención muestran selectividad hacia la isoforma PDE1B, lo que significa que dichos compuestos son más fuertes como inhibidores de PDE1B que como inhibidores de PDE1A y/o PDE1C. En formas de realización preferidas, dichos compuestos son al menos dos veces más fuertes, tres veces más fuertes, cuatro veces más fuertes o cinco veces más fuertes como inhibidores de PDE1B que como inhibidores de PDE1A y/o PDE1C. En formas de realización preferidas, la cantidad requerida de inhibidor de PDE1 necesaria para alcanzar el nivel de IC_{50} de PDE1B es de 400 nM o inferior, tal como de 300 nM o inferior, de 200 nM o inferior, de 100 nM o inferior, o incluso de 80 nM o inferior, tal como de 50 nM o inferior, por ejemplo de 25 nM o inferior. La selectividad hacia la isoforma PDE1B puede prevenir efectos potencialmente no deseados asociados con la inhibición de PDE1A y/o PDE1C.

En una forma de realización preferida, los compuestos de la presente invención son al menos diez veces más fuertes como inhibidores de PDE1 que como inhibidores de PDE9, es decir, la cantidad del compuesto necesaria para alcanzar el nivel de IC_{50} de una o más de las tres isoformas de PDE1 es al menos diez veces inferior que la cantidad del mismo compuesto necesaria para alcanzar el nivel de IC_{50} de la enzima PDE9.

Sustituyentes:

En el presente contexto, "opcionalmente sustituido" significa que el resto indicado puede estar sustituido o no, y cuando está sustituido está monosustituido, disustituido o trisustituido. Se entiende que cuando no se indican sustituyentes para un resto "opcionalmente sustituido", entonces la posición la mantiene un átomo de hidrógeno.

5

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

10 Un intervalo determinado puede indicarse indistintamente con "-" (guión) o "a", por ejemplo, el término "alquilo C₁-C₃" equivale a "alquilo C₁ a C₃".

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

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

20

25 El término "grupo heteroaromático" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos incluyen grupos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros tales como, pero sin limitación, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo y oxadiazolilo. Se hace mención particular al piridinilo.

25

El término "alcoxi C₁-C₃" se refiere a un resto de fórmula -OR', en la que R' indica alquilo C₁-C₃ tal como se ha definido anteriormente.

Formas isoméricas y tautoméricas

30

Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos abarcará, a menos que se especifique lo contrario, el compuesto enantioméricamente o diastereoisómero puro así como las mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción.

35

Cuando un compuesto de la invención con un centro quiral se indica con el sufijo "isómero 1" o "isómero 2", se entiende que dicho enantiómero podría ser el enantiómero S o el enantiómero R. Es decir, "isómero 1" podría ser el enantiómero S o el enantiómero R y "isómero 2" podría ser el enantiómero S o el enantiómero R. Cuando se han exemplificado tanto el isómero 1 como el isómero 2 para un compuesto, se deduce que uno es el enantiómero S y el otro es el enantiómero R. La estereoquímica absoluta para un compuesto de la invención con un centro quiral se puede determinar mediante cristalografía de rayos X o dicroísmo circular vibratorio u otros procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Asimismo, cuando un compuesto de la invención con dos centros quirales se denota con el sufijo "isómero 1", "isómero 2", "isómero 3" o "isómero 4" se entiende que dicho diastereómero podría ser el diastereómero S,S, el diastereómero R,S, el diastereómero S,R o el diastereómero R,R. Es decir, "isómero 1" podría ser el diastereómero S,S, el diastereómero R,S, el diastereómero S,R o el diastereómero R,R y el "isómero 2" podría ser el diastereómero S,S, el diastereómero R,S, el diastereómero S,R o el diastereómero R,R, etc. Cuando se han exemplificado los cuatro diastereómeros (isómeros 1-4) para un compuesto con dos centros quirales, se deduce que uno es el diastereómero S,S, otro es el diastereómero R,S, otro es el diastereómero S,R y el otro es el diastereómero R,R. La estereoquímica absoluta de un compuesto de la invención con dos centros quirales se puede determinar mediante cristalografía de rayos X u otros procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

40

45 Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos puedan formar esté incluida dentro del alcance de la presente invención.

50

55 **Sales farmacéuticamente aceptables:**

Los compuestos de la presente invención se utilizan generalmente como sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, dichas sales se preparan de forma convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. A continuación se describen ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados.

60

65 Con sales farmacéuticamente aceptables en el presente contexto se pretende indicar sales no tóxicas, es decir, fisiológicamente aceptables. El término sales farmacéuticamente aceptables incluye sales formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nitroso, ácido sulfúrico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético,

ácido propiónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido salicílico, ácido salicílico y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico. Algunos de los ácidos enumerados anteriormente son diácidos o triácidos, es decir, ácidos que contienen dos o tres hidrógenos ácidos, tales como ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico y ácido maleico.

5

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de ácidos útiles para formar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Stahl y Wermuth (Eds) "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use", Wiley-VCH, 2008.

Cantidad terapéuticamente eficaz:

10

En el presente contexto, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para aliviar, detener o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada finalidad dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosis apropiada se puede lograr usando experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y sometiendo a ensayo diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está dentro de las capacidades ordinarias de un médico capacitado.

15

Tratamiento y tratar:

En el presente contexto, "tratamiento" o "tratar" pretenden indicar la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de aliviar, detener, detener parcialmente o retrasar el progreso de la manifestación clínica de la enfermedad. El paciente que se va a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

20

Vías de administración:

25

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, bucal, sublingual, transdérmica y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular e intravenosa); prefiriéndose la vía oral.

30

Se apreciará que la vía dependerá del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la afección que se va a tratar y el principio activo.

35

Formulaciones farmacéuticas y excipientes:

En lo sucesivo, el término "excipiente" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a excipientes farmacéuticos que incluyen, pero sin limitación, cargas, antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, colorantes, disgregantes, saborizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes, disolventes, vehículos y adyuvantes.

40

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como uno de los compuestos divulgados en la Sección experimental del presente documento. La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con excipientes farmacéuticamente aceptables según técnicas convencionales tales como las divulgadas en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 22^a edición (2012), editado por Allen, Loyd V., Jr.

45

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación oral sólidas tales como comprimidos, cápsulas, polvos y gránulos; y formas de dosificación oral líquidas tales como soluciones, emulsiones, suspensiones y jarabes, así como polvos y gránulos para disolver o suspender en un líquido apropiado.

50

Las formas de dosificación oral sólidas pueden presentarse como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos o cápsulas duras o blandas), cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo y preferentemente uno o más excipientes adecuados. Cuando sea apropiado, las formas de dosificación sólidas pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar una liberación modificada del principio activo tal como una liberación retardada o prolongada según procedimientos bien conocidos en la técnica. Cuando sea apropiado, la forma de dosificación sólida puede ser una forma de dosificación que se disgrega en la saliva, tal como por ejemplo un comprimido bucodispersable.

55

Los ejemplos de excipientes adecuados para una formulación oral sólida incluyen, pero sin limitación, celulosa microcristalina, almidón de maíz, lactosa, manitol, povidona, croscarmelosa sódica, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, pectina, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. De forma similar, la formulación sólida puede incluir excipientes para formulaciones de liberación retardada o prolongada conocidos en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o hipromelosa. Si se usa material sólido para administración oral, la formulación se puede preparar, por ejemplo, mezclando el principio activo con excipientes sólidos y comprimiendo posteriormente la mezcla en una máquina para producir comprimidos convencionales; o la formulación se puede disponer, por ejemplo, en una cápsula

dura, por ejemplo en forma de polvo, microgránulos o minicomprimidos. La cantidad de excipiente sólido variará ampliamente pero normalmente oscilará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación.

- 5 Las formas de dosificación oral líquidas pueden presentarse como, por ejemplo, elixires, jarabes, gotas orales o una cápsula llena de líquido. Las formas de dosificación oral líquidas también pueden presentarse como polvos para una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso. Los ejemplos de excipientes adecuados para una formulación oral líquida incluyen, pero sin limitación, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, poloxámeros, sorbitol, polisorbato, monoglicéridos y diglicéridos, ciclodextrinas, aceite de coco, aceite de palma y agua. Las formas de dosificación oral líquidas pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el principio activo en un líquido acuoso o no acuoso, o incorporando el principio activo en una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

10 Se pueden usar otros excipientes en formulaciones orales sólidas y líquidas, tales como colorantes, saborizantes y conservantes, etc.

- 15 15 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas y no acuosas estériles para inyección o infusión, concentrados para inyección o infusión, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones estériles para inyección o infusión antes de su uso. Los ejemplos de excipientes adecuados para una formulación parenteral incluyen, pero sin limitación, agua, aceite de coco, aceite de palma y soluciones de ciclodextrinas. Las formulaciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si es necesario y volverse isotónicas con suficiente solución salina o glucosa.

20 Otros tipos de composiciones farmacéuticas incluyen supositorios, inhalantes, cremas, geles, parches dérmicos, implantes y formulaciones para administración bucal o sublingual.

- 25 25 Es un requisito que los excipientes utilizados en cualquier formulación farmacéutica cumplan con la vía de administración prevista y sean compatibles con los principios activos.

Dosis:

- 30 30 En una forma de realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En particular, las dosis diarias pueden encontrarse en el intervalo de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis exactas dependerán de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto que se va a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección que se va a tratar, cualquier enfermedad concomitante que se vaya a tratar, el efecto deseado del tratamiento y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

- 40 40 Una dosis oral típica para adultos se encontrará en el intervalo de 0,1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1-500 mg/día, tal como 1-100 mg/día o 1-50 mg/día. Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

45 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

- 50 Los presentes inventores han identificado compuestos que son inhibidores de PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son eficaces para inhibir PDE1 para su uso como medicamento en el tratamiento de un mamífero, preferentemente un ser humano.

- 55 La invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para su uso en el tratamiento de una enfermedad cerebral que podría ser un trastorno neurodegenerativo o un trastorno psiquiátrico. En una forma de realización preferida, el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. En otra forma de realización preferida, el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia (CIAS). Otros trastornos cerebrales podrían ser, por ejemplo, el síndrome de las piernas inquietas.

- 60 60 La presente invención proporciona además un procedimiento para tratar una enfermedad cerebral que podría ser un trastorno neurodegenerativo o psiquiátrico, procedimiento que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos que pueden tratarse según la presente invención incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, procedimiento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de trastornos psiquiátricos que pueden

tratarse según la presente invención incluyen el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS). Otros trastornos cerebrales que pueden tratarse podrían ser, por ejemplo, el síndrome de las piernas inquietas.

5 FORMAS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

A continuación se divultan formas de realización de la invención.

En una forma de realización, la invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 10 1. 5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 15 2. 5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 20 3. 5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 25 4. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 30 5. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 35 6. 5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 40 7. 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)piperazin-1-il]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 45 8. 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 50 9. 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 55 10. 6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 60 11. 7-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 65 12. 7-etil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 70 13. 7-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 75 14. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 80 15. 6-[[4-[6-(difluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 85 16. 6-[[4-(6-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 90 17. 6-[[4-(3-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 95 18. 7-metil-6-[[4-(*a*-tolil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 100 19. 7-metil-6-[(4-fenilfenil)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 105 20. 7-metil-6-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 110 21. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-3-isopropil-7-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
- 115 22. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 120 23. 3-etil-6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 125 24. 7-metil-6-(4-(pirazin-2-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 130 25. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 135 26. 7-metil-6-(4-(pirimidin-4-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
- 140 27. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1;
- 145 28. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2;

29. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1;

30. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2;

5 31. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 3;

32. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

10 En una forma de realización específica el compuesto es:

10. 6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización adicional, los compuestos de la invención son para su uso en terapia.

En una forma de realización adicional, los compuestos de la invención son para uso como medicamento.

20 En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En una forma de realización, los compuestos de la invención son para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral tal como el síndrome de las piernas inquietas.

30 Los títulos y subtítulos se utilizan en el presente documento únicamente por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna forma.

35 El uso de todos y cada uno de los ejemplos o de lenguaje de ejemplo (incluidos "a modo de ejemplo", "por ejemplo", "p. ej." y "tales como") en la presente memoria descriptiva tiene como objetivo simplemente ilustrar mejor la invención y no plantea ninguna limitación al alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

La cita e incorporación de documentos de patente en el presente documento se realiza únicamente por conveniencia y no refleja ningún punto de vista sobre la validez, la patentabilidad y/o la aplicabilidad de dichos documentos de patente.

40 La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto mencionado en las reivindicaciones adjuntas al presente documento, según lo permita la ley aplicable.

COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

45 *Tabla 1: Compuestos de la invención*

Ejemplo	Compuesto	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)	Inhibición de PDE9 a 10 µM (%)
1	5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	150	32	220	10
2	5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	390	92	530	5
3	5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	350	93	660	25
4	6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	180	57	2100	17

Ejemplo	Compuesto	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)	Inhibición de PDE9 a 10 µM (%)
5	6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	120	20	190	3
6	5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	160	25	240	4
7	7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)piperazin-1-il]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	88	13	190	19
8	7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	59	9,8	140	11
9	7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	0,29	0,19	0,38	39
10	6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	17	6	22	IC ₅₀ = 180 nM
11	7-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	30	3,5	120	-10
12	7-etil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	12	3,1	26	4
13	7-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	81	14	80	18
14	6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	62	5,2	67	14
15	6-[[4-[6-(difluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	58	14	87	6
16	6-[[4-(6-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	24	4,7	42	7
17	6-[[4-(3-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	87	21	161	2
18	7-metil-6-[[4-(o-tolil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	117	23	238	9
19	7-metil-6-[(4-fenilfenil)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	28	7,3	61	7
20	7-metil-6-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	75	17	157	-6
21	6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-3-isopropil-7-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona	36	13	93	13
22	6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	168	40	310	2
23	3-etil-6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	176	56	578	17

Ejemplo	Compuesto	PDE1A, IC_{50} (nM)	PDE1B, IC_{50} (nM)	PDE1C, IC_{50} (nM)	Inhibición de PDE9 a 10 μM (%)
24	7-metil-6-(4-(pirazin-2-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	91	30	198	-2
25	6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2,2,2-trifluoroethyl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	218	90	400	9
26	7-metil-6-(4-(pirimidin-4-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona	68	16	149	14
27	6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1	57	16	96	4
28	6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2	71	26	111	6
29	6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1	61	24	104	4
30	6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2	70	71	148	-2
31	6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 3	18	4	45	10
32	6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 4	5,8	1,3	9,2	5

La tabla 1 enumera el valor de IC_{50} para la inhibición de PDE1 mediante los compuestos de la invención. El valor de IC_{50} se refiere a la concentración (nM) del compuesto requerida para alcanzar el 50% de inhibición de la enzima PDE1 en la concentración de sustrato especificada. La tabla 1 también enumera valores para la inhibición del receptor PDE9 a 10 μM .

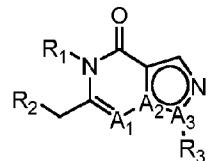
5

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

SECCION EXPERIMENTAL

10

Preparación de los compuestos de la invención: procedimientos generales



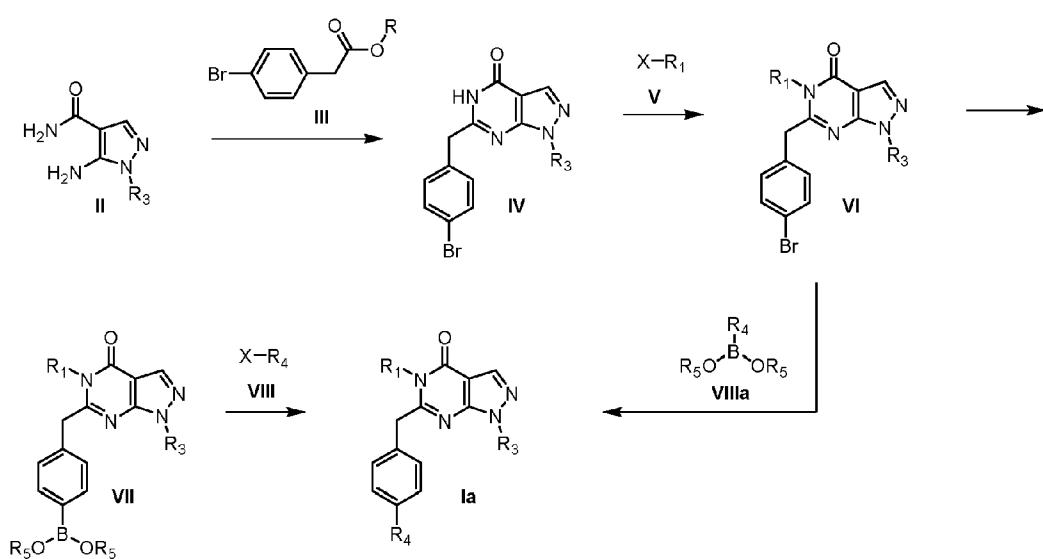
(I)

- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos que se describen a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos rutinarios conocidos en la técnica, tales como los procedimientos descritos en libros de referencia estándar tales como "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XIII" (publicado con Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los 20 que se describen a continuación.

Los esquemas son representativos de procedimientos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No deben limitar el alcance de la invención de ninguna forma.

Procedimiento 1:**Esquema 1**

5



en el que R₁ y R₃ son tal como se describen para la fórmula I; R es un grupo alquilo tal como metilo o etilo; R₄ es fenilo o un grupo heteroaromático; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, halógeno, hidroxi, ciano o metoxi; y R₅ es hidrógeno o los dos R₅ están conectados para formar un éster de ácido borónico cíclico tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; y X es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo.

10

Los compuestos de fórmula general II (esquema 1) pueden prepararse tal como se describe en la literatura (J. Med. Chem. 2009, 52, 7949). Los compuestos de fórmula general IV pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula general II y compuestos de fórmula general III en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio. Los compuestos de fórmula general VI pueden prepararse mediante el tratamiento de compuestos de fórmula general IV con compuestos de fórmula general V en presencia de una base tal como, pero sin limitación, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los compuestos de fórmula general VII pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula general VI con un reactivo tal como 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)) y una base tal como acetato de potasio. La reacción de compuestos de fórmula general VII con compuestos de fórmula general VIII en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) y una base tal como carbonato de cesio da compuestos de fórmula general Ia. Alternativamente, los compuestos de fórmula general VI pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula general VIIIa en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)) y una base tal como carbonato de cesio para dar compuestos de fórmula general Ia.

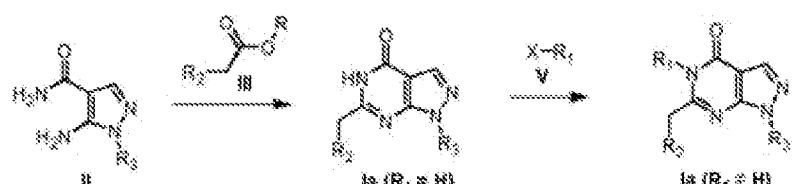
15

20

25

Procedimiento 2:**Esquema 2:**

30



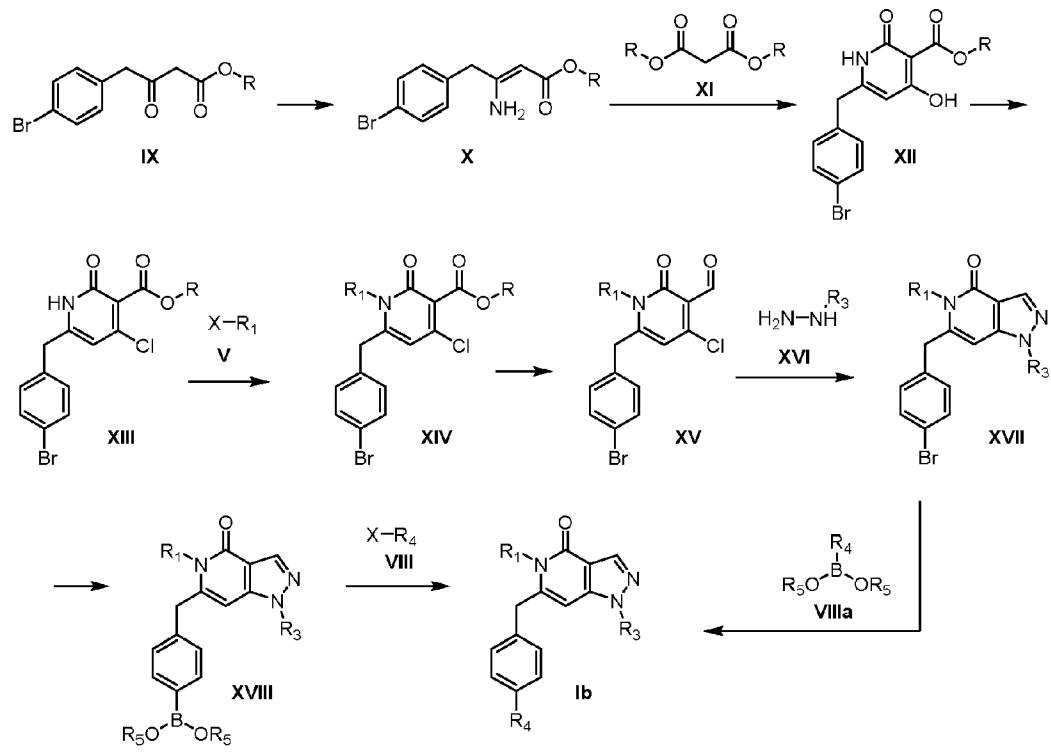
en el que R₁, R₂ y R₃ son tal como se describen para la fórmula I

35

Los compuestos de fórmula general Ia en los que R₁ es hidrógeno (esquema 2) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula general II y compuestos de fórmula general III (esquema 2) en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio. Los compuestos de fórmula general Ia en los que R₁ no es hidrógeno pueden prepararse mediante el tratamiento de compuestos de fórmula general Ia en los que R₁ es hidrógeno con compuestos de fórmula general V en presencia de una base tal como, pero sin limitación, carbonato de potasio o carbonato de cesio.

Procedimiento 3:

Esquema 3

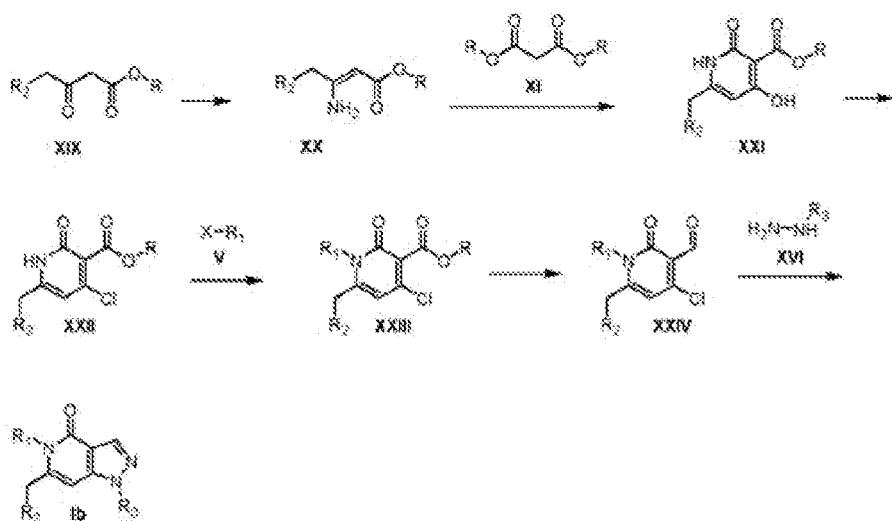


en el que R₁ y R₃ son tal como se describen para la fórmula I; R es un grupo alquilo tal como metilo o etilo; R₄ es fenilo o un grupo heteroaromático; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, halógeno, hidroxi, ciano o metoxi; y R₅ es hidrógeno o los dos R₅ están conectados para formar un éster de ácido borónico cíclico tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; y X es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de fórmula general X (esquema 3) pueden prepararse mediante el tratamiento de compuestos de fórmula general IX con acetato de amonio. El tratamiento de compuestos de fórmulas generales X y XI con una base tal como etóxido de sodio da compuestos de fórmula general XII. El tratamiento de compuestos de fórmula general XII con un reactivo tal como díclorofosforilbenceno da compuestos de fórmula general XIII, que pueden alquilarse con compuestos de fórmula general V en presencia de una base tal como, pero sin limitación, carbonato de potasio o carbonato de cesio para dar compuestos de fórmula general XIV. La reducción del resto éster de compuestos de fórmula general XIV da compuestos de fórmula general XV. La reacción de compuestos de fórmula general XV con hidrazinas de fórmula general XVI da compuestos de fórmula general XVII, que después de la reacción con un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) y una base tal como acetato de potasio da compuestos de fórmula general XVIII. La reacción de compuestos de fórmula general XVIII con compuestos de fórmula general VIII en presencia de un catalizador de paladio como PdCl₂(dppf) y una base tal como carbonato de cesio da compuestos de fórmula general Ib (esquema 3). Alternativamente, los compuestos de fórmula general XVII pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula general VIIIa en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)) y una base tal como carbonato de cesio para dar compuestos de fórmula general Ib (esquema 3).

Procedimiento 4:

Esquema 4

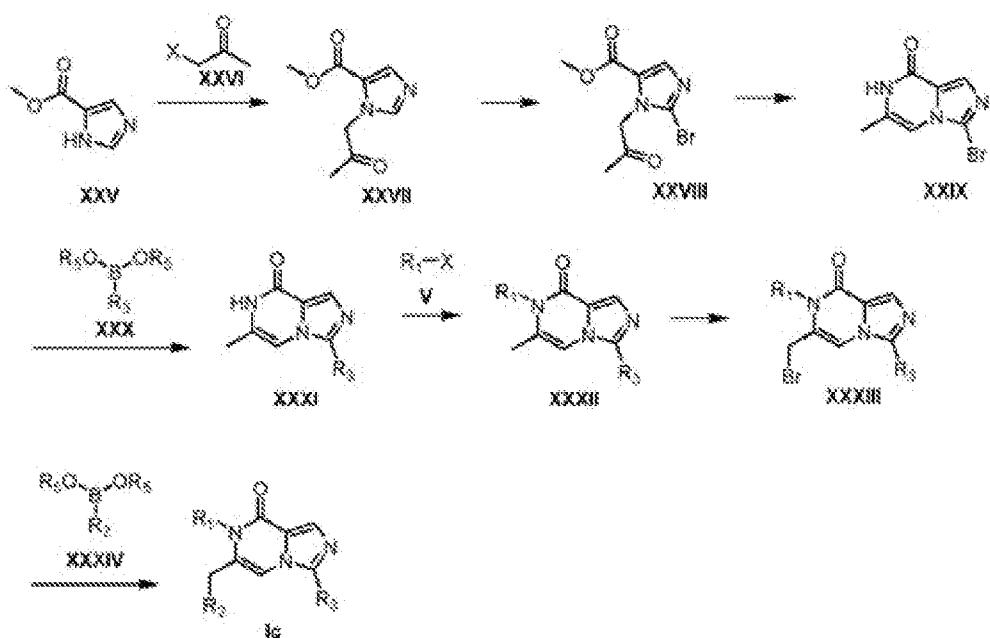


- 5 en el que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se describen para la fórmula I; R es un grupo alquilo tal como metilo o etilo; y X es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de fórmula general XX (esquema 4) pueden prepararse mediante el tratamiento de compuestos de fórmula general XIX con acetato de amonio. El tratamiento de compuestos de fórmulas generales XX y XI con una base 10 tal como etóxido de sodio da compuestos de fórmula general XXI. El tratamiento de compuestos de fórmula general XXI con un reactivo tal como diclorofosforilbenceno da compuestos de fórmula general XXII, que pueden alquilarse con compuestos de fórmula general V en presencia de una base tal como, pero sin limitación, carbonato de potasio o carbonato de cesio. La reducción del resto éster de compuestos de fórmula general XXIII da compuestos de fórmula general XXIV. La reacción de compuestos de fórmula general XXIV con hidrazinas de fórmula general XVI da compuestos de fórmula 15 general I^b (esquema 4).

Procedimiento 5:

Esquema 5

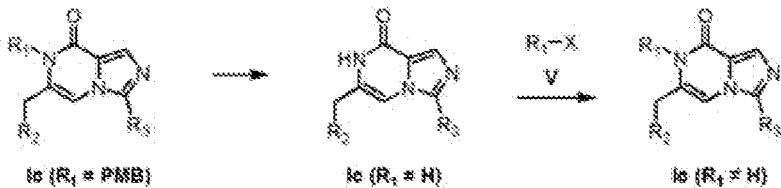


en el que R₁, R₂ y R₃ son tal como se describen para la fórmula I; R₅ es hidrógeno o los dos R₅ están conectados para formar un éster de ácido borónico cíclico tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; y X es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo.

- 5 Los compuestos de fórmula general XXVII (esquema 5) pueden prepararse a partir del 1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo XXV (CAS: 17325-26-7) disponible comercialmente mediante reacción con una cetona α -halogenada con la fórmula general XXVI en presencia de una base exemplificada, pero sin limitación, por carbonato de potasio. El tratamiento de imidazol XXVII con un reactivo de bromación exemplificado, pero sin limitación, por *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un iniciador de radicales exemplificado, pero sin limitación, por azobisisobutironitrilo (AIBN) da imidazol 10 XXVIII. Los compuestos de fórmula general XXIX se forman mediante el tratamiento de imidazol XXVIII con acetato de amonio. Los compuestos de fórmula general XXXI pueden prepararse a partir del intermedio XXIX utilizando condiciones de reacción de acoplamiento cruzado estándar exemplificadas, pero sin limitación, por una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Dichas condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se exemplifican, pero sin limitación, mediante el uso de un éster de ácido borónico de fórmula general XXX, carbonato de potasio como base y 15 PdCl₂(dpf) como catalizador. En algunos ejemplos R₃ contiene un enlace carbono-carbono insaturado que puede reducirse mediante hidrogenación en condiciones conocidas por el experto en la técnica. Los compuestos de fórmula general XXXI se pueden alquilar con compuestos de fórmula general V en presencia de una base tal como, pero sin limitación, carbonato de potasio o carbonato de cesio para dar compuestos de fórmula general XXXII. El tratamiento de 20 compuestos de fórmula general XXXII con un reactivo de bromación exemplificado, pero sin limitación, por *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un iniciador de radicales exemplificado, pero sin limitación, por azobisisobutironitrilo (AIBN) da compuestos de fórmula general XXXIII. La reacción de compuestos de fórmula general XXXIII con compuestos de fórmula general XXXIV en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dpf) y una base tal como carbonato de potasio da compuestos de fórmula general Ic.

25 **Procedimiento 6:**

Esquema 6

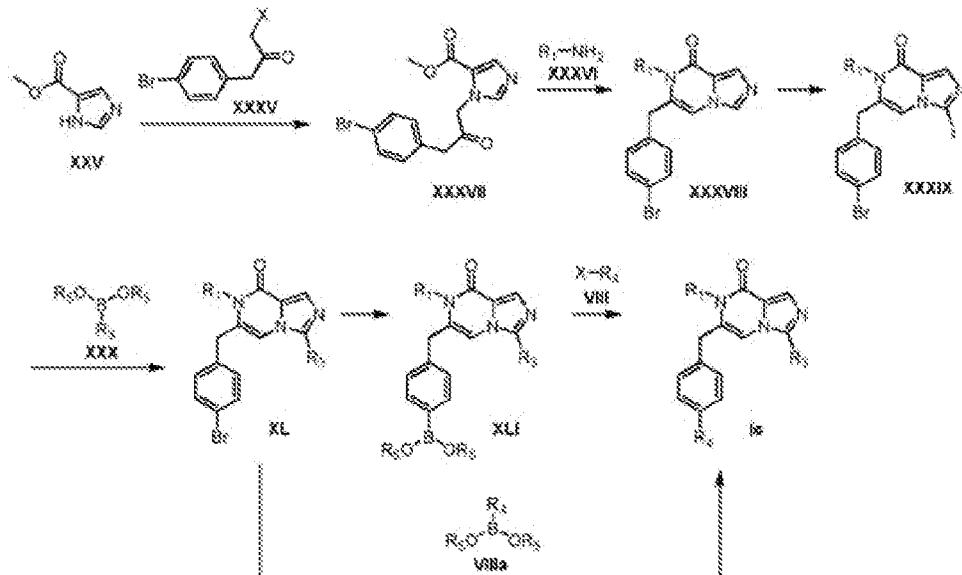


en el que R₁, R₂ y R₃ son tal como se describen para la fórmula I; y X es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo.

- 30 Los compuestos de fórmula general Ic en los que R₁ es hidrógeno (esquema 6) pueden prepararse mediante el tratamiento de compuestos de fórmula general Ic en los que R₁ es para-metoxibencilo (PMB) con un ácido tal como ácido trifluoroacético. Los compuestos de fórmula general Ic en los que R₁ es hidrógeno se pueden alquilar con compuestos de fórmula general V en presencia de una base tal como, pero sin limitación, carbonato de potasio o carbonato de cesio para 35 dar compuestos de fórmula general Ic.

Procedimiento 7:

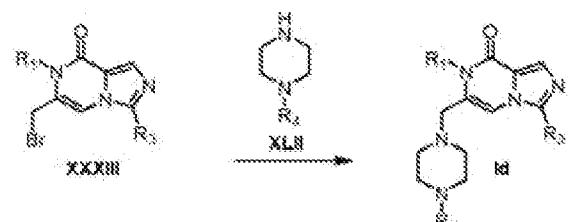
Esquema 7



- 5 en el que R₁ y R₃ son tal como se describen para la fórmula I; R₄ es fenilo o un grupo heteroaromático; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, halógeno, hidroxi, ciano o metoxi; R₅ es hidrógeno o los dos R₅ están conectados para formar un éster de ácido borónico cíclico tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; y X es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo.
- 10 El compuesto XXXVII (esquema 7) puede prepararse a partir de 1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo XXV (CAS: 17325-26-7) disponible comercialmente mediante reacción con una cetona α-halogenada con la fórmula general XXXV en presencia de una base ejemplificada, pero sin limitación, por carbonato de potasio. El tratamiento de imidazol XXXVII con una amina de fórmula general XXXVI da compuestos de fórmula general XXXVIII. El tratamiento de compuestos de fórmula general XXXVIII con una base tal como cloruro de tetrametilpiperidinilmagnesio - cloruro de litio (TMPMgCl•LiCl) seguido de la reacción con yodo da compuestos de fórmula general XXXIX. Los compuestos de fórmula general XL pueden prepararse a partir del intermedio XXXVII utilizando condiciones de reacción de acoplamiento cruzado estándar ejemplificadas, pero sin limitación, por una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Dichas condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican, pero sin limitación, mediante el uso de un éster de ácido borónico de fórmula general XXX, carbonato de potasio como base y Pd(dppf)Cl₂ como catalizador. La reacción de compuestos de fórmula general XL con un reactivo tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) y una base tal como acetato de potasio da compuestos de fórmula general XLI. La reacción de compuestos de fórmula general XLI con compuestos de fórmula general VIII en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) y una base tal como carbonato de cesio da compuestos de fórmula general Ic. Alternativamente, los compuestos de fórmula general XL pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula general VIIIa en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)) y una base tal como carbonato de cesio para dar compuestos de fórmula general Ic. En algunos ejemplos R₃ contiene un enlace carbono-carbono insaturado que puede reducirse mediante hidrogenación en condiciones conocidas por el experto en la técnica.

Procedimiento 8:

Esquema 8

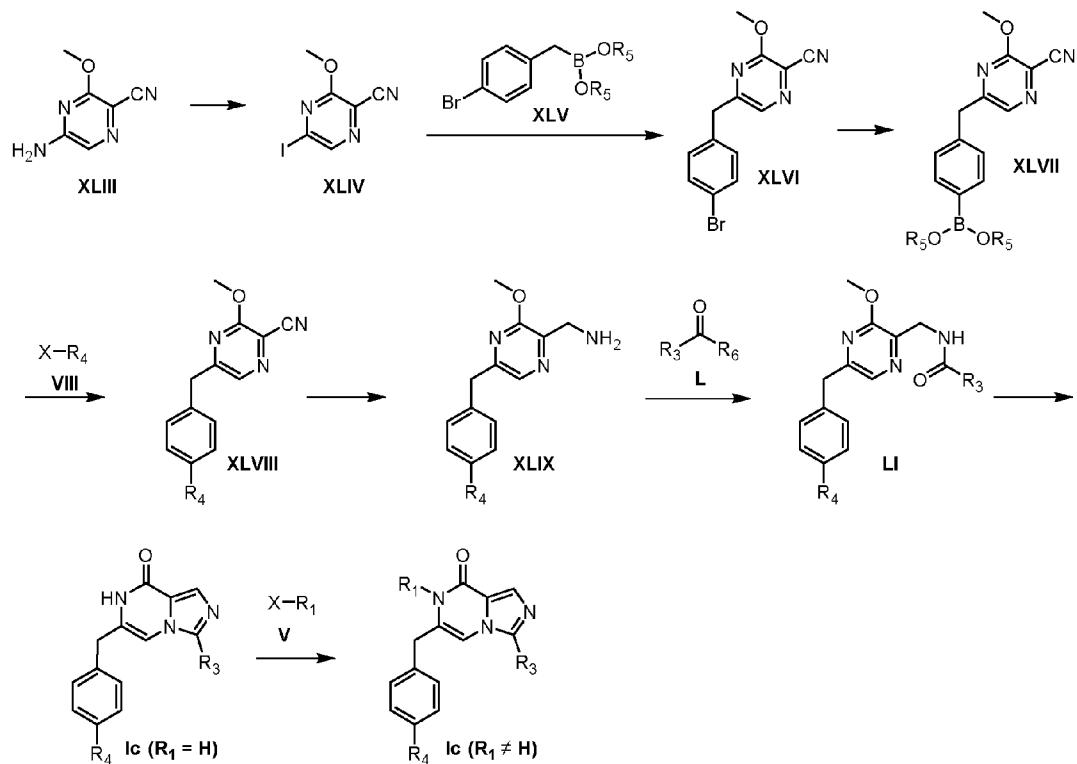


en el que R₁, R₂ y R₃ son tal como se describen para la fórmula I; R₄ es fenilo o un grupo heteroaromático; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, halógeno, hidroxi, ciano o metoxi.

- 5 Los compuestos de fórmula general Id pueden obtenerse mediante la reacción de compuestos de fórmula general XXXIII con compuestos de fórmula general XLII en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

Procedimiento 9:

- 10 Esquema 9



- 15 en el que R₁, R₂ y R₃ son tal como se describen para la fórmula I; R₄ es fenilo o un grupo heteroaromático; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, halógeno, hidroxi, ciano o metoxi; y R₅ es hidrógeno o los dos R₅ están conectados para formar un éster de ácido borónico cíclico tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; R₆ es hidroxí, cloro o R₃CO₂; y X es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo.

- 20 El compuesto XLIV puede prepararse mediante el tratamiento del compuesto XLIII con un reactivo tal como nitrito de isoamilo y yoduro de metileno en presencia de yoduro de cobre(I). La reacción del compuesto XLIV con el compuesto XLV en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) y una base tal como carbonato de potasio da el compuesto XLVI. La reacción del compuesto XLVI con un reactivo tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf) y una base tal como acetato de potasio da compuestos de fórmula general XLVII. Los compuestos de fórmula general XLVIII pueden prepararse a partir del intermediario XLVII utilizando condiciones de reacción de acoplamiento cruzado estándar ejemplificadas, pero sin limitación, por una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Dichas condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican, pero sin limitación, mediante el uso de un compuesto de fórmula general VIII, carbonato de potasio como base y Pd(dppf)Cl₂ como catalizador. La reducción del resto ciano de compuestos de fórmula general XLVIII se puede realizar mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono para dar compuestos de fórmula general XLIX. El tratamiento de compuestos de fórmula general XLIX con cloruro de ácido carboxílico o anhídrido carboxílico de fórmula general L en presencia de una base tal como trietilamina o el tratamiento de compuestos de fórmula general XLIX con ácido carboxílico de fórmula general L en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tal como HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)métile]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) da compuestos de fórmula general LI. Los compuestos de fórmula general Ic en los que R₁ es hidrógeno se pueden obtener mediante el tratamiento de compuestos de fórmula general LI con un reactivo tal como cloruro de fosforilo seguido del sometimiento a condiciones de hidrólisis tales como ácido clorhídrico acuoso. Los compuestos de fórmula general Ic en los que R₁ es hidrógeno se pueden alquilar con compuestos de fórmula general V

en presencia de una base tal como, pero sin limitación, carbonato de potasio o carbonato de cesio para dar compuestos de fórmula general Ic en los que R₁ no es hidrógeno.

Procedimientos de CL-EM

5

Procedimiento A: Se utilizó un aparato de UPLC-EM Waters Acquity Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm; 2,1x50 mm; Temperatura de la columna: 60°C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitriloagua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Procedimiento: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 ml/min.

10

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

15

Procedimiento C: Se utilizó un sistema de CL-EM Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 µm; 2,0x50 mm; Temperatura de la columna: 50°C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Procedimiento: Elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

20

Procedimiento D: Se utilizó un sistema de CL-EM Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 µm; 2,0x50 mm; Temperatura de la columna: 50°C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Procedimiento: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

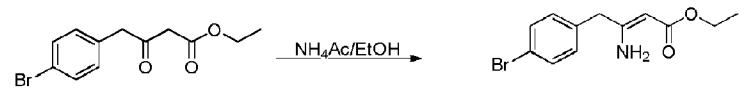
25

La cromatografía de fluidos supercrítico (SFC) preparativa se realizó en un instrumento Thar 80. Las condiciones ejemplificadas pueden ser, pero sin limitación: Columna AD 250 × 30 mm con un tamaño de partícula de 20 µm; Temperatura de la columna: 38°C, Fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH(0,2% de NH₃H₂O) =45/55.

30

INTERMEDIOS:

Preparación de 3-amino-4-(4-bromofenil)but-2-enoato de etilo

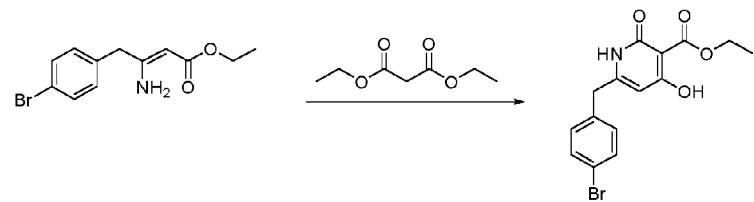


35

A una solución de 4-(4-bromofenil)-3-oxobutanoato de etilo (5 g, 17,5 mmol) en etanol seco (50 ml) se añadió NH₄OAc (6,76 g, 87,7 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 3-amino-4-(4-bromofenil)but-2-enoato de etilo (5 g).

40

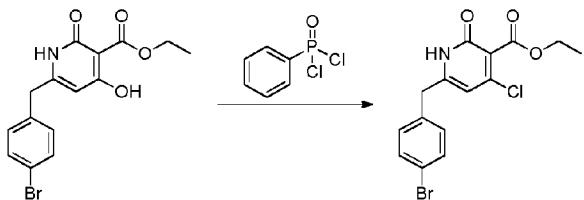
Preparación de 6-(4-bromobencil)-4-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo



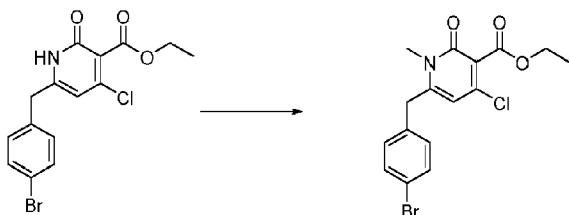
45

Se añadió Na (291 mg, 12,7 mmol) a etanol (7 ml). La mezcla se agitó hasta que hubo reaccionado todo el sodio. A la solución resultante se añadió malonato de dietilo (1,78 g, 11,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió una solución de 3-amino-4-(4-bromofenil)but-2-enoato de etilo (3 g, 10,6 mmol) en etanol (3 ml). La mezcla se calentó a 130°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (20 g). La mezcla se acidificó a pH=2 con HCl 2 N y se filtró, la torta de filtro se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para dar 6-(4-bromobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (3 g). ¹H RMN (DMSO-d6 400 MHz): δ 12,37 (a, 1H), 11,56 (a, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

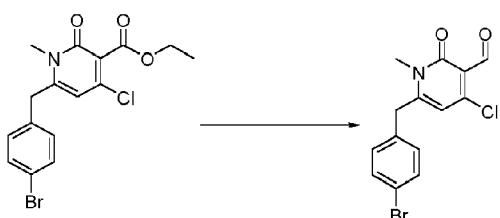
55

Preparación de 6-(4-bromobencil)-4-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

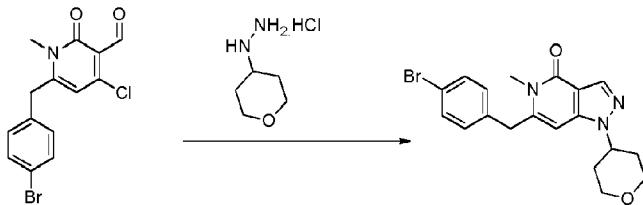
- 5 Se calentó una solución de 6-(4-bromobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1 g, 2,84 mmol) en diclorofosforbenceno (13,9 g, 71,27 mmol, 10 ml) a 60°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a agua helada (20 g). El pH de la mezcla se ajustó a pH = 7 mediante solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para dar 6-(4-bromobencil)-4-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (0,6 g).
- 10

Preparación de 6-(4-bromobencil)-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

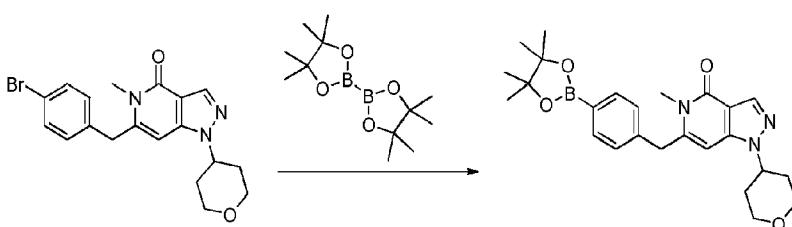
- 15 A una solución de 6-(4-bromobencil)-4-chloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (2,23 g, 6,02 mmol) en DMF seca (20 ml) se añadió yoduro de metilo (812 mg, 5,72 mmol) y Na₂CO₃ (1,28 g, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml × 2), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para dar 6-(4-bromobencil)-4-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1,2 g). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
- 25

Preparación de 6-(4-bromobencil)-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído

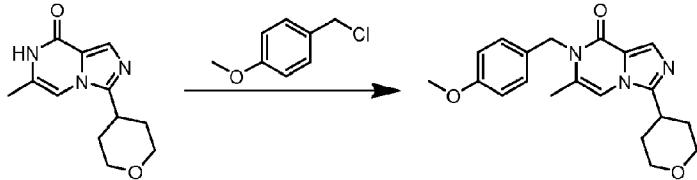
- 30 A una solución de 6-(4-bromobencil)-4-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1,20 g, 3,12 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (6,24 ml) (1 M en tolueno) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para dar 6-(4-bromobencil)-4-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (0,6 g). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 10,30 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).
- 35

Preparación de 6-(4-bromobencil)-5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona

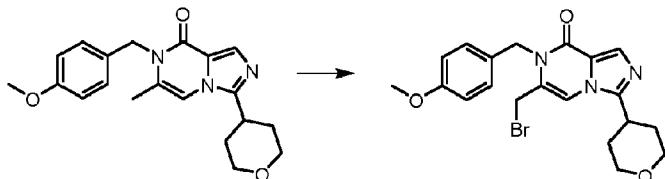
- 5 A una solución de 6-(4-bromobencil)-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (300 mg, 0,88 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) se añadió clorhidrato de (tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina (269 mg, 1,76 mmol) y trietilamina (446 mg, 4,40 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 170°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para dar 6-(4-bromobencil)-5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona (200 mg). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,57 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,95 - 1,92 (m, 2H).
- 10 15 **Preparación de 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona**



- 20 25 A una solución de 6-(4-bromobencil)-5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona (50 mg, 0,12 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió 4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (47 mg, 0,19 mmol), KOAc (37 mg, 0,37 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 30°C. La solución de 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona (59 mg) en dioxano (2 ml) se usó directamente en la etapa siguiente.

Preparación de 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

- 30 A una solución de 6-metil-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (4,50 g, 19,3 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenzeno (3,93 g, 25,1 mmol, 3,42 ml) en DMF (40 ml) se añadió Cs₂CO₃ (12,57 g, 38,58 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la DMF. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (usando un gradiente de etilo y éter de petróleo) para dar 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (5,70 g). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,13 - 4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 5H), 1,90 - 1,86 (m, 2H).

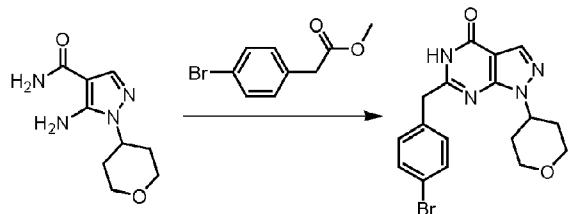
Preparación de 6-(bromometil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona

A una solución de 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-o]pirazin-8-ona (5,20 g, 14,7 mmol) en CHCl₃ (220 ml) se añadió AIBN (483 mg, 2,94 mmol) y NBS (2,49 g, 13,97 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para dar 6-(bromometil)-7-(4-metoxibenzoil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il) imidazo[1,5-c]pirazin-8(7H)-ona (2 g). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,96 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H).

5

10

Preparación de 6-[(4-bromofenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

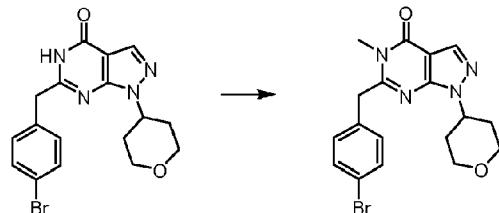


15

20

A una solución de 5-amino-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamida (4,78 g, 22,7 mmol) en THF seco (200 ml) se añadió 2-(4-bromofenil)acetato de metilo (7,81 g, 34,1 mmol) y t-BuOK (1 M, 45 ml) en THF (45 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua (30 ml) y se ajustó con HCl (1 N, acuoso) a pH=7. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (20 ml × 3) para dar 6-[(4-bromofenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (5 g).

Preparación de 6-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

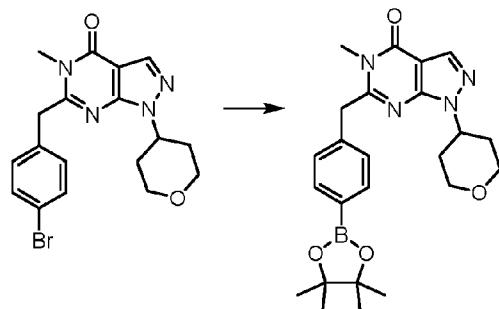


25

30

A una solución de 6-[(4-bromofenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (4,33 g, 11,12 mmol) y yodometano (1,74 g, 12,2 mmol, 0,76 ml) en CH₃CN (150 ml) se añadió Cs₂CO₃ (7,25 g, 22,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml). El residuo se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (50 ml × 2) para dar 6-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2,15 g).

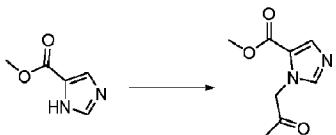
Preparación de 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



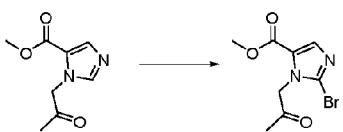
35

40

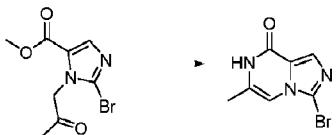
A una solución de 6-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (200 mg, 0,50 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (189 mg, 0,74 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (36 mg, 0,050 mmol) y KOAc (146 mg, 1,49 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (223 mg).

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

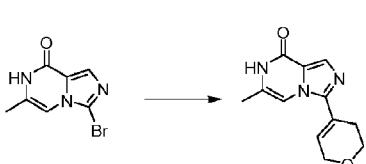
- 5 Una mezcla de 1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (20 g, 0,16 mol), 1-cloropropan-2-ona (22 g, 0,24 mol) y carbonato de potasio (44 g, 0,32 mol) en acetona (400 ml) se agitó a 30°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (50 ml × 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para dar 1-(2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (10g).

10 Preparación de 2-bromo-1-(2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo

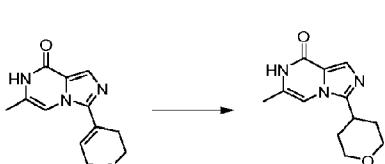
- 15 Una mezcla de 1-(2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (10 g, 55 mmol), *N*-bromosuccinimida (12,7 g, 71,4 mmol) y azobisisobutironitrilo (1,8 g, 11 mmol) en cloroformo (100 ml) se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para dar 2-bromo-1-(2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (13g).

20 Preparación de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7*H*)-ona

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

30 Preparación de 3-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7*H*)-ona

- 35 Una mezcla de 3-bromo-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7*H*)-ona (4,5 g, 20 mmol), 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,97 g, 23,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,9 g, 3,95 mmol), carbonato de potasio (5,5 g, 39 mmol) y agua (10 ml) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó a 100°C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para dar 3-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7*H*)-ona (4,0 g).

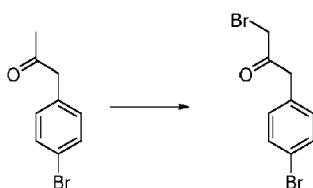
40 Preparación de 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7*H*)-ona

- 45 Una mezcla de 3-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7*H*)-ona (4,0 g, 17 mmol) y Pd al 10%/C (300 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a 15°C durante 7 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se

filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 6-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (3,5 g).

Preparación de 1-bromo-3-(4-bromofenil)propan-2-ona

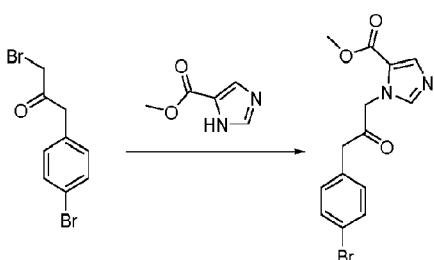
5



Se trató una solución de 1-(4-bromofenil)propan-2-ona (25 g, 117 mmol) en AcOH (30 ml) y HBr acuoso (15 ml) con una solución de Br₂ (37,5 g, 235 mmol, 12,1 ml) en AcOH (50 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Pasado ese tiempo, se añadió acetona (150 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/0 a 90/10) para dar 1-bromo-3-(4-bromofenil)propan-2-ona (40 g).

Preparación de 1-(3-(4-bromofenil)-2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo

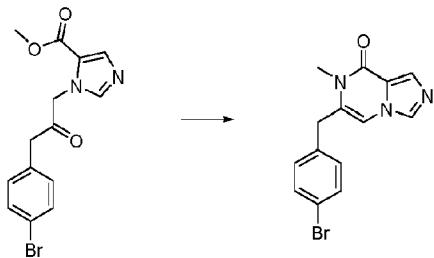
15



Una mezcla de 1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (14 g, 111 mmol), 1-(4-bromofenil)propan-2-ona (35,7 g, 122 mmol), K₂CO₃ (30,7 g, 222 mmol) en CH₃CN (150 ml) se agitó a 30°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se extrajo con agua (100 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 0/1) para dar 1-(3-(4-bromofenil)-2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (5,6 g).

Preparación de 6-(4-bromobencil)-7-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona

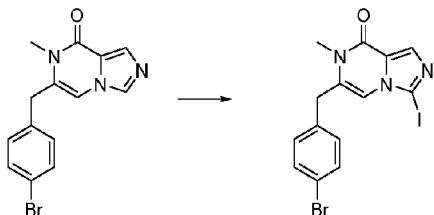
25



Una mezcla de 1-(3-(4-bromofenil)-2-oxopropil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (1 g, 2,97 mmol) y CH₃NH₂ (2 M en THF, 37,07 ml) en xileno (3 ml) se agitó a 140°C durante 32 horas en un tubo cerrado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante chromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1 a 0:1) para dar 6-(4-bromobencil)-7-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (344 mg).

Preparación de 6-(4-bromobencil)-3-yodo-7-metilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona

35

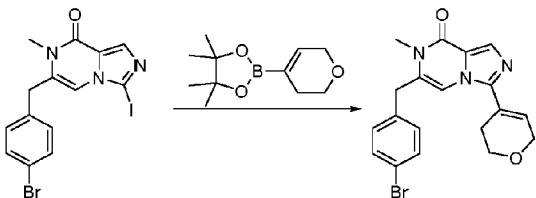


A una solución de 6-[(4-bromofenil)metil]-7-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (344 mg, 1,08 mmol) en THF (4 ml) se añadió (TMPPMgCl·LiCl) (complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio - cloruro de litio) (1 M THF, 3,24 ml) a -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 1 hora. Después se añadió I₂ (1,37 g, 5,41 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -40°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) a 0°C y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con agua (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(4-bromobencil)-3-yodo-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (460 mg).

5

Preparación de 6-(4-bromobencil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona

10

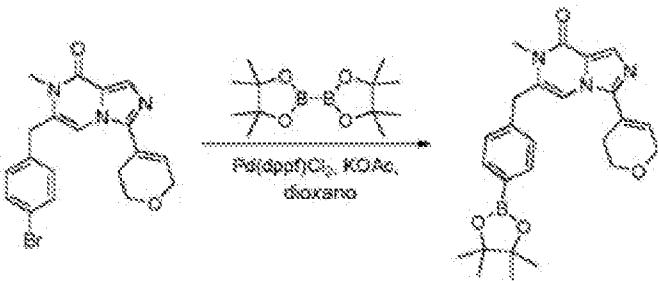


Una mezcla de 6-(4-bromobencil)-3-yodo-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (520 mg, 1,17 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (246 mg, 1,17 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (43 mg, 0,059 mmol), K₂CO₃ (486 mg, 3,51 mmol) en dioxano (0,8 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1 a 0:1) para dar 6-(4-bromobencil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (210 mg).

15

Preparación de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona

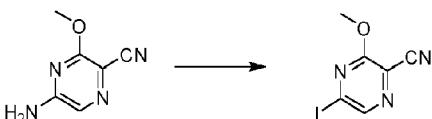
20



Una mezcla de 6-(4-bromobencil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (60 mg, 0,15 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (38 mg, 0,15 mmol), KOAc (44 mg, 0,45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0,007 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó con N₂ y se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se repartió entre agua (5 ml) y acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo que se usó directamente en la etapa siguiente.

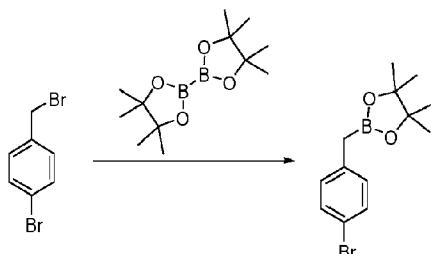
25

Preparación de 5-yodo-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo



A una solución de 5-amino-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo (6,1 g, 41 mmol) y CH₂I₂ (13 g, 49 mmol) en THF (100 ml) se añadió nitrito de isoamilo (7,0 g, 61 mmol) y Cul (8,5 g, 45 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 75°C durante 18 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con diclorometano (50 ml × 2), los filtrados combinados se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo = 30:1 para dar 5-yodo-3-metoxipirazina-2-carbonitrilo (7,4 g).

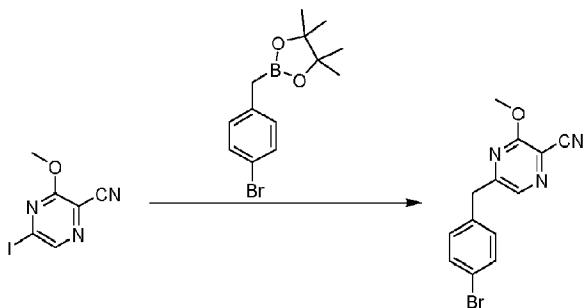
30

Preparación de 2-(4-bromobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- 5 Una mezcla de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (10 g, 40 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (15 g, 60 mmol), CuI (762 mg, 4 mmol), PPh₃ (1,6 g, 6,0 mmol) y metóxido de litio (3,0 g, 80 mmol) en DMF (150 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, la mezcla se agitó a 30°C durante 18 horas en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (30 ml × 3), los filtrados combinados se vertieron en agua helada (200 ml) y después se trajeron con acetato de etilo (75 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 para dar 2-(4-bromobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,4 g).
- 10

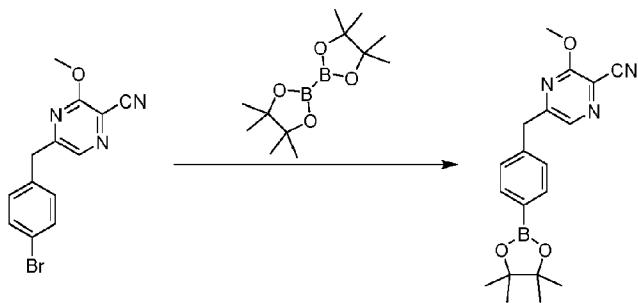
Preparación de 5-[(4-bromofenil)methyl]-3-metoxi-pirazina-2-carbonitrilo

15

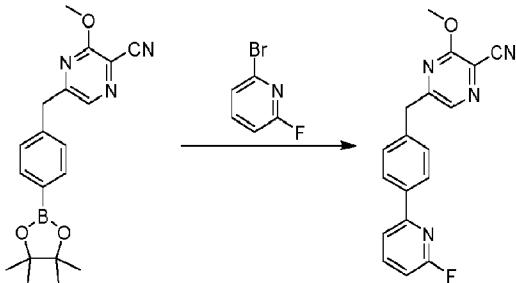


- 20 Una mezcla de 5-yodo-3-metoxi-pirazina-2-carbonitrilo (1,0 g, 3,8 mmol), 2-[(4-bromofenil)methyl]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,3 g, 7,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (280 mg, 0,40 mmol), K₂CO₃ (1,0 g, 7,7 mmol) en dioxano (16 ml) y H₂O (8 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas en atmósfera de N₂. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 para dar 5-[(4-bromofenil)methyl]-3-metoxi-pirazina-2-carbonitrilo (400 mg).

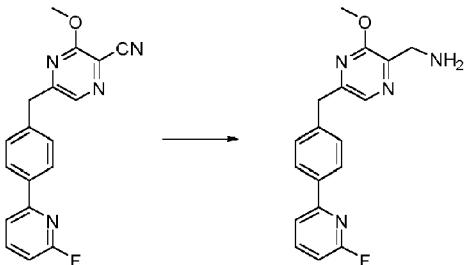
25

Preparación de 3-metoxi-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirazina-2-carbonitrilo

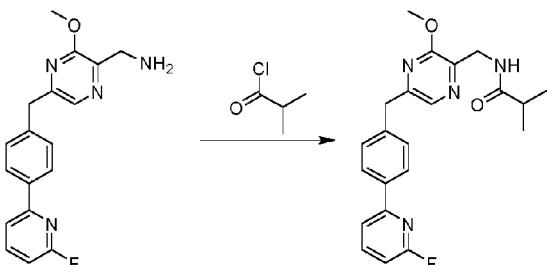
- 30 Una mezcla de 5-[(4-bromofenil)methyl]-3-metoxi-pirazina-2-carbonitrilo (400 mg, 1,30 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (503 mg, 2,00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (145 mg, 0,200 mmol) y KOAc (389 mg, 4,00 mmol) en dioxano (40 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, la mezcla se agitó a 100°C durante 2,5 horas en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para dar 3-metoxi-5-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]methyl]pirazina-2-carbonitrilo (300 mg).
- 35

Preparación de 5-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-3-metoxi-pirazina-2-carbonitrilo

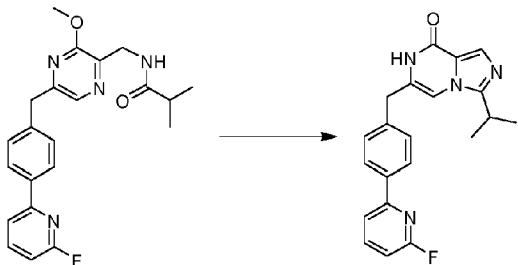
- 5 Una mezcla de 3-metoxi-5-[[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil]methyl]pirazina-2-carbonitrilo (300 mg, 0,90 mmol), 2-bromo-6-fluoropyridina (301 mg, 1,70 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (94 mg, 0,10 mmol), K₂CO₃ (236 mg, 1,70 mmol) en dioxano (30 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y después la mezcla se agitó a 50°C durante 24 horas en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (10 ml × 2), las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1) para dar 5-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]methyl]-3-metoxi-pirazina-2-carbonitrilo (200 mg).
- 10

Preparación de [5-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-3-metoxi-pirazin-2-il]metanamina

- 15 A una solución de 5-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-3-metoxi-pirazina-2-carbonitrilo (220 mg, 0,700 mmol) en acetato de etilo (15 ml) y AcOH (3 ml) se añadió Pd/C (húmedo, 10%, 22 mg) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (15 psi) a 30°C durante 28 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml × 2) y se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío para dar [5-[(4-(6-fluoro-2-piridil)fenil)methyl]-3-metoxi-pirazin-2-yl]metanamina (180 mg).
- 20

Preparación de N-((5-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-metoxipirazin-2-il)methyl)isobutiramida

- 25 A una mezcla de [5-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]methyl]-3-metoxi-pirazin-2-yl]metanamina (150 mg, 0,5 mmol) y cloruro de 2-metilpropanoilo (197 mg, 1,85 mmol) en THF (2 ml) se añadió trietilamina (468 mg, 4,6 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 30°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml × 2) y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para dar N-((5-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencilmethyl)-3-metoxipirazin-2-yl)methyl)isobutiramida (40 mg).
- 30

Preparación de 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-3-isopropil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

5 A una mezcla de N-((5-(4-(6-fluoropiridin-2-yl)benzyl)-3-metoxypyrazin-2-yl)methyl)isobutiramida (30 mg, 0,08 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió POCl₃ (23 mg, 0,15 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. El pH de la mezcla se ajustó a pH=7~8 y se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml × 2) y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar 6-[(4-(6-fluoro-2-piridil)fenil)methyl]-3-isopropil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (30 mg).

10 De una forma similar se prepararon los compuestos siguientes en dos etapas:

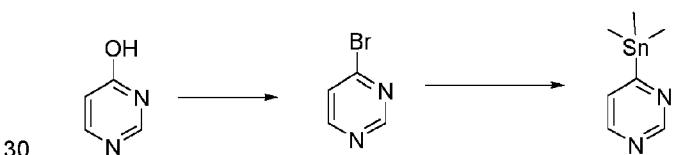
6-(4-(6-fluoropiridin-2-yl)benzyl)-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona a partir de [5-[(4-(6-fluoro-2-piridil)fenil)methyl]-3-metoxypyrazin-2-yl]metanamina y cloruro de butanoilo,

15 3-etil-6-(4-(6-fluoropiridin-2-yl)benzyl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona a partir de [5-[(4-(6-fluoro-2-piridil)fenil)methyl]-3-metoxypyrazin-2-yl]metanamina y cloruro de propanoilo,

20 6-(4-(6-fluoropiridin-2-yl)benzyl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona a partir de [5-[(4-(6-fluoro-2-piridil)fenil)methyl]-3-metoxypyrazin-2-yl]metanamina y cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo,

25 6-(4-(6-fluoropiridin-2-yl)benzyl)-3-(tetrahidrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona a partir de [5-[(4-(6-fluoro-2-piridil)fenil)methyl]-3-metoxypyrazin-2-yl]metanamina, ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico y HATU,

30 6-(4-(6-fluoropiridin-2-yl)benzyl)-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona a partir de [5-[(4-(6-fluoro-2-piridil)fenil)methyl]-3-metoxypyrazin-2-yl]metanamina y cloruro de 2-metiltetrahidrofuran-3-carbonilo.

Preparación de 4-(trimetilestannil)pirimidina

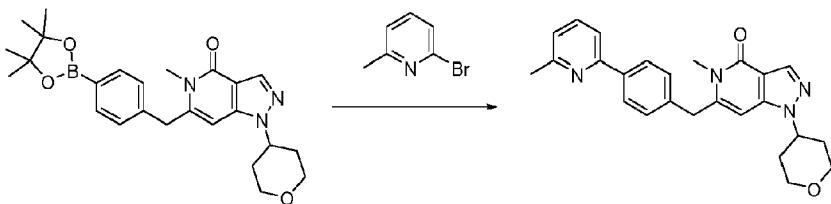
30 Una mezcla de pirimidin-4-ol (1,0 g, 10,4 mmol) con POBr₃ (3,3 g, 11,5 mmol) se agitó a 100°C durante 4 horas. Se enfrió a 30°C y se vertió en agua helada (20 g), se añadió NaHCO₃ acuoso hasta pH = 7 y se extrajo con diclorometano (15 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-bromopirimidina (700 mg). ¹H RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

Una solución de 4-bromopirimidina (500 mg, 3,2 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (1,9 g, 5,80 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (364 mg, 0,32 mmol) en dioxano (10 ml), se agitó a 110°C durante 1 hora. Se añadió celite y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por chromatografía en columna (Al₂O₃, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para proporcionar 4-(trimetilestannil)pirimidina (400 mg). ¹H RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,25 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 0,39 (s, 9H).

COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

45 **Ejemplo 1**

5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

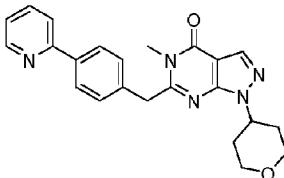


Una mezcla de 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona (55 mg, 0,12 mmol), 2-bromo-6-metil-piridina (31 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,012 mmol), Cs₂CO₃ (80 mg, 0,24 mmol) y agua (1 ml) en dioxano (2 ml) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 0:1) para dar 5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 4H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 2H), 1,95 - 1,91 (m, 2H). LC-MS: t_R = 1,715 min (Método C), m/z = 415,1 [M + H]⁺.

Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar al ejemplo 1:

Ejemplo 2

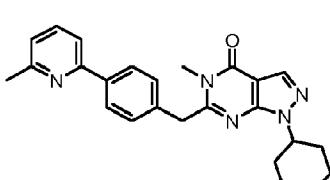
5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A partir de 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y 2-bromopiridina. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,71 - 8,69 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 - 7,25 (m, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,17 - 4,14 (m, 2H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,99 - 1,96 (m, 2H). LC-MS: t_R = 1,746 min (Método C), m/z = 402,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 3

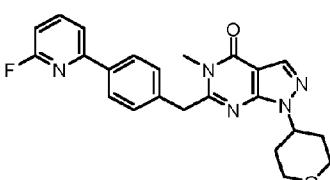
5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A partir de 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y 2-bromo-6-metilpiridina. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,17 - 4,15 (m, 2H), 3,63 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 1,99 - 1,96 (m, 2H). LC-MS: t_R = 1,717 min (Método C), m/z = 416,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 4

6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

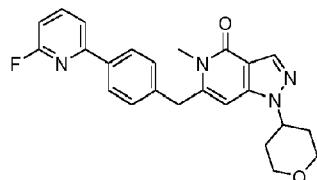


A partir de 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y 2-bromo-6-fluoropiridina. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,62 - 7,60 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,89 - 6,74 (m, 1H), 4,90 - 4,84 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,16 - 4,13 (m, 2H), 3,62 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 1,98 - 1,95 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 2,610$ min (Método C), $m/z = 420,0$ [M + H]⁺.

5

Ejemplo 5**6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona**

10

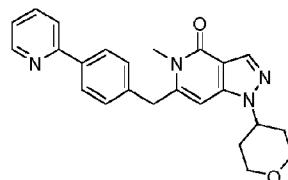


A partir de 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona y 2-bromo-6-fluoropiridina. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (c, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 3,2, 8,4$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 4H), 3,56 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 1,95 - 1,92 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 2,614$ min (Método C), $m/z = 419,0$ [M + H]⁺.

15

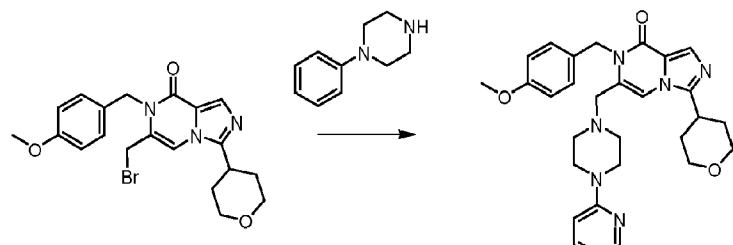
Ejemplo 6

20

5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A partir de 5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona y 2-bromo-piridina. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,72 - 8,70 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 2H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 4H), 3,57 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 1,777$ min (Método C), $m/z = 401,0$ [M + H]⁺.

25

Ejemplo 7**7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)piperazin-1-il]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-o]pirazin-8-ona**

30

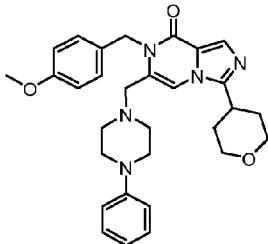
Se disolvieron 6-(bromometil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (52 mg, 0,091 mmol) y 1-(piridin-2-il)piperazina (60,4 mg, 0,054 ml, 0,370 mmol) en DMF (2,5 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,458 mmol). La mezcla de reacción se calentó en condiciones de microondas durante 15 min a 100°C. Se aisló 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)piperazin-1-il]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona después de una purificación mediante HPLC preparativa. ^1H RMN (CDCl_3 500 MHz): δ 8,21 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,86 (m, 3H), 6,66 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 3,61 (m, 6H), 3,25 (s, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,60 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,86 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 0,51$ min (Método A), $m/z = 515,2$ [M + H]⁺.

40

45 El compuesto siguiente se preparó de forma similar al ejemplo 7:

Ejemplo 8**7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona**

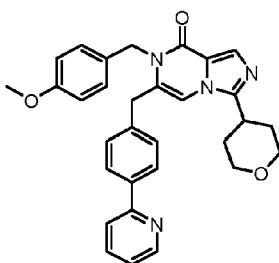
5



A partir de 6-(bromometil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y 1-(fenil)piperazina. ^1H RMN (CDCl_3 500 MHz): δ 7,96 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,86 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 3,62 (dd, $J = 12,9, 10,8$ Hz, 2H), 3,25 (dd, $J = 10,4, 5,9$ Hz, 6H), 3,12 (m, 1H), 2,66 (c, $J = 4,7, 3,5$ Hz, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,91 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H). LC-MS: $t_R = 0,63$ min (Método A), $m/z = 514,2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 9**7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona**

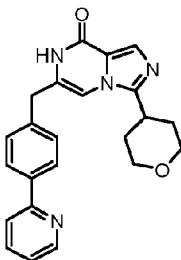
15



20 Se realizaron en paralelo seis reacciones idénticas: Una mezcla de 6-(bromometil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (500 mg, 1,16 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridina (489 mg, 1,74 mmol), K_2CO_3 (321 mg, 2,32 mmol), $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$ (170 mg, 0,23 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (1,50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, después la mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . Las seis mezclas de reacción se combinaron y se concentraron a presión reducida para eliminar dioxano y agua. El residuo se purificó mediante TLC preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo) seguida de HPLC preparativa para dar 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,81 - 7,23 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,12 - 4,10 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 0,49$ min (Método A), $m/z = 507,1$ [M + H]⁺.

Ejemplo 10**6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona**

35

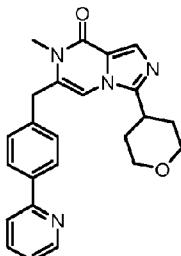


Se añadió 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (200 mg, 0,39 mmol) a ácido trifluoroacético (15 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 6 días. La reacción de la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,71 - 8,70 (m, 1H), 7,99 (d,

J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,13 - 4,11 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,59 - 3,56 (m, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H). LC-MS: *t_R* = 1,784 min (Método B), m/z = 387,1 [M + H]⁺.

5 **Ejemplo 11**

7-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



10

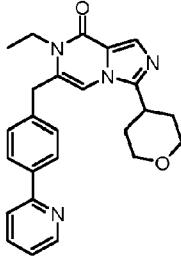
A una solución de 6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (67 mg, 0,17 mmol) y CH₃I (0,022 ml, 0,35 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (113 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeCN. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano = 0-2%) para dar 7-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,71 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,55 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H). LC-MS: *t_R* = 1,536 min (Método C), m/z = 401,2 [M + H]⁺.

20 El compuesto siguiente se preparó de forma similar al ejemplo 11:

Ejemplo 12

7-etil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

25



30

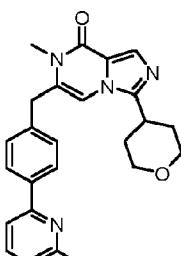
A partir de 6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona y yoduro de etilo. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 8,68 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,09 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,87 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 9,8 Hz, 3H). LC-MS: *t_R* = 1,643 min (Método C), m/z = 415,2 [M + H]⁺.

Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar al ejemplo 9:

35

Ejemplo 13

7-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

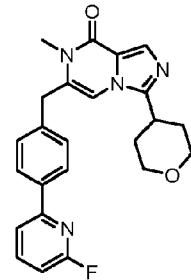


A partir de 6-(bromometil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y sal TFA de 2-metil-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridina. ^1H RMN (DMSO- d_6 600 MHz): δ 8,09 - 8,05 (m, 3H), 7,93 (s a, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (s a, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,99 (dt, J = 11,5, 3,3 Hz, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 4H). LC-MS: t_R = 0,33 min (Método A), m/z = 415,1 [M + H] $^+$.

5

Ejemplo 14

6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



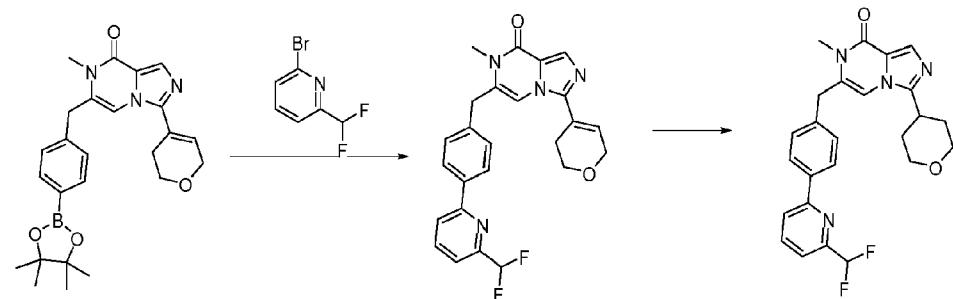
10

A partir de 6-(bromometil)-7-(4-metoxibencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y sal TFA de 2-fluoro-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridina. ^1H RMN (DMSO- d_6 600 MHz): δ 8,1 - 8,00 (m, 4H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,85 - 7,80 (s, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,35 (s a, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,99 (dt, J = 11,5, 3,3 Hz, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 4H). LC-MS: t_R = 0,56 min (Método A), m/z = 419,0 [M + H] $^+$.

15

Ejemplo 15

20 6-[[4-[6-(difluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



25

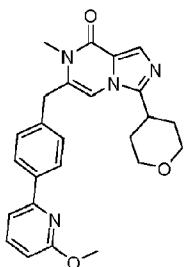
Una mezcla de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (67 mg, 0,15 mmol), Cs_2CO_3 (146 mg, 0,45 mmol), $\text{Pd}(\text{dppt})\text{Cl}_2$ (5,48 mg, 0,007 mmol), 2-bromo-6-(difluorometil)piridina (31 mg, 0,15 mmol) en dioxano (1 ml), agua (0,4 ml) se agitó en atmósfera de N_2 a 100°C durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 6-(4-(6-(difluorometil)piridin-2-il)bencil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (36 mg). Una mezcla de 6-(4-(6-(difluorometil)piridin-2-il)bencil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona (36 mg, 0,08 mol), Pd/C (10%, 8 mg) en metanol (1 ml) en atmósfera de H_2 (15 psi) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 6-[[4-[6-(difluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,57 (dt, J = 2,4, 12 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,22 - 2,01 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2,415 min (Método C), m/z = 451,0 [M + H] $^+$.

30

35

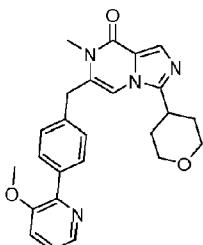
Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar al ejemplo 15:

40

Ejemplo 16**6-[[4-(6-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona**

5 A partir de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)bencil)imidazo[1,5-o]pirazin-8(7H)-ona y 2-bromo-6-metoxi-piridina. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,07-8,05 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,13 - 4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (s, 2H) 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2,403 min (Método C), m/z = 431,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

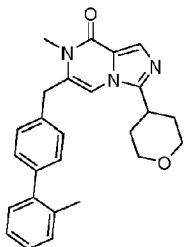
10

Ejemplo 17**6-[[4-(3-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona**

15

A partir de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)bencil)imidazo[1,5-o]pirazin-8(7H)-ona y 2-bromo-3-metoxipiridina. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,32 (d, J = 1,2, 4,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 4,11 - 4,10 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H). LC-MS: t_R = 1,84 min (Método C), m/z = 431,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

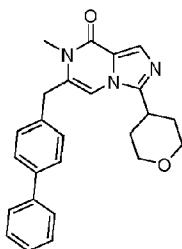
20

Ejemplo 18**7-metil-6-[[4-(o-tolil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-o]pirazin-8-ona**

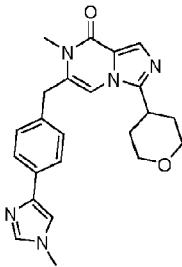
30

A partir de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)bencil)imidazo[1,5-o]pirazin-8(7H)-ona y 1-bromo-2-metilbenceno. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 2H), 7,29 - 7,28 (m, 4H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,13 - 4,11 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,58 - 3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,09 - 2,02 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 - 2,10 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H). LC-MS: t_R = 2,407 min (Método D), m/z = 414,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

35

Ejemplo 19**7-metil-6-[(4-fenilfenil)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona**

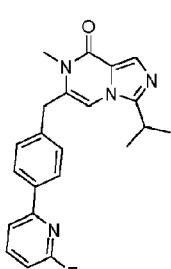
- 5 A partir de 6-(4-bromobencil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y ácido fenilborónico. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 4H), 7,48 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,14 - 4,11 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,56 (dt, $J = 2,0, 11,6$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 2H), 1,91 - 1,87 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 2,233$ min (Método D), $m/z = 400,1$ [M + H] $^+$.

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

- 15 A partir de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metil-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)imidazo[1,5-o]pirazin-8(7H)-ona y 4-bromo-1-metil-1H-imidazol. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,12 - 4,10 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59 - 2,53 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,10 - 2,02 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 1,565$ min (Método C), $m/z = 404,0$ [M + H] $^+$.

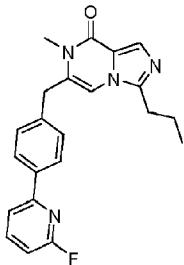
Ejemplo 21**6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-3-isopropil-7-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona**

25



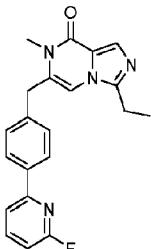
- 30 A una mezcla de 6-[(4-(6-fluoro-2-piridil)fenil)metil]-3-isopropil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (25 mg, 0,07 mmol) y Mel (20 mg, 0,14 mmol) en THF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (19 mg, 0,14 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 50°C durante 14 horas. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-isopropil-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,04 - 8,02 (m, 2H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,65 - 7,63 (m, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 2H), 6,91 - 6,89 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,15-3,12 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: $t_R = 2,062$ min (Método C), $m/z = 377,0$ [M + H] $^+$.

35

Ejemplo 22**6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona**

5 El ejemplo 22 se preparó de forma similar al ejemplo 21 a partir de 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y yoduro de metilo. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 2,4, 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,90 (dd, $J = 3,2, 8,0$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2,148$ min (Método C), $m/z = 377,0$ [M + H] $^+$.

10

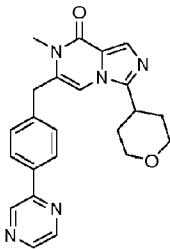
Ejemplo 23**3-etil-6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona**

15

El ejemplo 23 se preparó de forma similar al ejemplo 21 a partir de 3-etil-6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y yoduro de metilo. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,90 (dd, $J = 2,8, 8,0$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,84 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2,03$ min (Método C), $m/z = 363,0$ [M + H] $^+$.

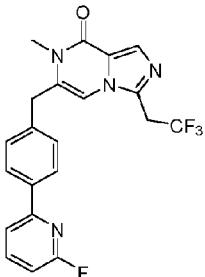
Ejemplo 24**7-metil-6-(4-(pirazin-2-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona**

25

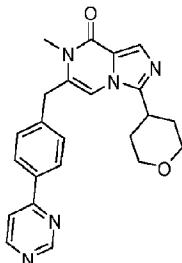


El ejemplo 24 se preparó de forma similar al ejemplo 15 a partir de 6-(4-bromobencil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y 2-(trimetilstannil)pirazina. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 9,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,66 - 8,65 (m, 1H), 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,13 - 4,11 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,57 (dt, $J = 2,0, 11,6$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 1,84$ min (Método C), $m/z = 402,0$ [M + H] $^+$.

35

Ejemplo 25**6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2,2,2-trifluoroethyl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona**

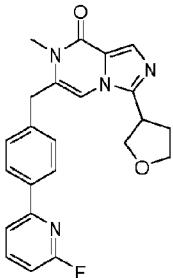
5 El ejemplo 25 se preparó de forma similar al ejemplo 21 a partir de 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y yoduro de metilo. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,64 (dd, $J = 2,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,90 (dd, $J = 2,8, 8,0$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,77 (c, $J = 10,0$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H). LC-MS: $t_R = 2,671$ min (Método C), $m/z = 417,0$ [M + H] $^+$.

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

15 El ejemplo 26 se preparó de forma similar al ejemplo 15 a partir de 6-(4-bromobencil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y 4-(trimetilestannil)pirimidina. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 9,28 (d, $J = 1,2$, 1H), 8,79 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,2, 4,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,13 - 4,10 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,90 - 20 1,86 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 1,859$ min (Método C), $m/z = 402,0$ [M + H] $^+$.

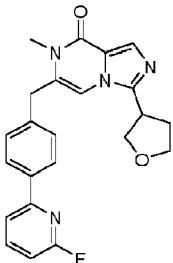
Ejemplo 27**6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1**

25



El ejemplo 27 se preparó de forma similar al ejemplo 21 a partir de 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y yoduro de metilo. Y los dos enantiómeros se separaron mediante SFC y HPLC preparativas. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 1,9, 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 2,9, 7,9$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,10 - 3,91 (m, 5H), 3,62 (quin, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,38 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H). LC-MS: $t_R = 2,302$ min (Método C), $m/z = 405,0$ [M + H] $^+$. SFC-MS: $t_R = 3,724$ min. ee% = 100%. $[\alpha]_D^{20} +6,0$ (c = 0,20, MeOH).

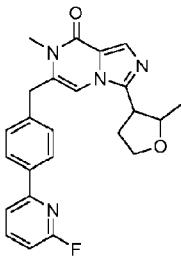
35

Ejemplo 28**6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2**

- 5 El ejemplo 28 se preparó de forma similar al ejemplo 21 a partir de 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y yoduro de metilo. Y los dos enantiómeros se separaron mediante SFC y HPLC preparativas. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 2,1, 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 2,9, 7,9$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,10 - 3,91 (m, 5H), 3,62 (quin, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,38 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H). LC-MS: $t_R = 2,286$ min (Método C), $m/z = 405,0$ [$\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 4,031$ min. ee% = 95,54%. $[\alpha]_D^{20} -6,0$ (c = 0,20, MeOH).
- 10

Ejemplo 29**6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1**

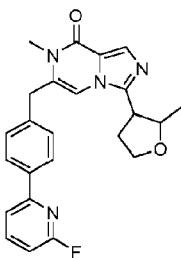
15



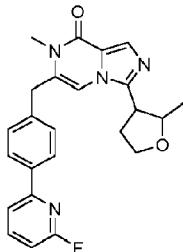
- El ejemplo 29 se preparó de forma similar al ejemplo 21 a partir de 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y yoduro de metilo. Y los estereoisómeros se separaron por SFC. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 2,8, 8,0$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,02 (c, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2,33$ min (Método C), $m/z = 419,0$ [$\text{M} + \text{H}]^+$. SFC-MS: $t_R = 5,58$ min, ee% = 100%. $[\alpha]_D^{20} +5,0$ (c = 0,20, diclorometano).

25

- Ejemplo 30 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2**



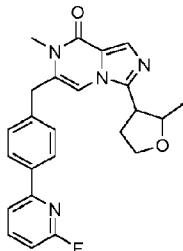
- 30 El ejemplo 30 se preparó de forma similar al ejemplo 21 a partir de 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y yoduro de metilo. Y los estereoisómeros se separaron por SFC. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,91 - 7,87 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,90 (dd, $J = 3,2, 8,0$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,85 - 3,81 (m, 1H), 3,66 - 3,64 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,43 - 2,38 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2,25$ min (Método C), $m/z = 419,0$ [$\text{M} + \text{H}]^+$. SFC-MS: $t_R = 5,67$ min, ee% = 100%. $[\alpha]_D^{20} -139,0$ (c = 0,20, diclorometano).

Ejemplo 31**6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 3**

- 5 El ejemplo 31 se preparó de forma similar al ejemplo 21 a partir de 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y yoduro de metilo. Y los estereoisómeros se separaron por SFC.
¹H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 4,08 - 4,02 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,02 (c, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,44-2,38 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2,34$ min (Método C), $m/z = 419,0$ [$M + H]^+$.
10 SFC-MS: $t_R = 5,99$ min, ee% = 99,23%. $[\alpha]_D^{20} = -17,0$ (c = 0,20, diclorometano).

Ejemplo 32**6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 4**

15



- El ejemplo 32 se preparó de forma similar al ejemplo 21 a partir de 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona y yoduro de metilo. Y los estereoisómeros se separaron por SFC.
20 ¹H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,91 - 7,87 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,90 (dd, $J = 3,2, 8,0$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2,25$ min (Método C), $m/z = 419,0$ [$M + H]^+$. SFC-MS: $t_R = 6,84$ min, ee% = 100%. $[\alpha]_D^{20} = +103,0$ (c = 0,20, diclorometano).

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

- Los ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C se realizaron de la forma siguiente: los ensayos se realizaron en muestras de 30 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 (ácido 4 -(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico) pH 7,6; MgCl_2 10 mM; Tween20 al 0,02%, 0,1 mg/ml de BSA (albúmina sérica bovina), AMPc marcado con tritio 15 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico y se permitió que avanzaran durante 1 hora a temperatura ambiente antes de finalizar mediante el mezclado con 20 μl (0,2 mg) de perlas SPA de 35 silicato de litio (PerkinElmer). Se dejaron reposar las perlas durante 1 hora en la oscuridad antes de realizar el recuento de las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en actividad con respecto a un control no inhibido (100%) y se calcularon los valores de IC_{50} utilizando XIFit (modelo 205, IDBS).

Ensayo de inhibición de PDE9

- 40 Un ensayo de PDE9 se puede realizar, por ejemplo, de la forma siguiente: El ensayo se realiza en muestras de 60 μl que contienen una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir el 20-25% del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM pH 7,6; MgCl_2 10 mM; Tween 20 al 0,02%), 0,1 mg/ml de BSA, 225 pCi de sustrato de nucleótido cíclico marcado con ³H, AMPc marcado con tritio a una concentración final de 5 nM y cantidades variables 45 de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico y se permite que las reacciones avancen durante una hora a temperatura ambiente antes de finalizar mediante un mezclado con 15 μl de perlas SPA de silicato de litio de 8 mg/ml (Amersham). Las perlas se dejan reposar durante una hora en la oscuridad antes de realizar el recuento de las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida se puede convertir en

actividad con respecto a un control no inhibido (100%) y los valores de Cl_{50} se pueden calcular utilizando la extensión Xlfit para EXCEL.

- En el contexto de la presente invención, el ensayo se realizó en 60 μl de tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,6; MgCl₂ 10 mM; Tween20 al 0,02%) que contenía suficiente PDE9 para convertir el 20-25% de ³H-AMPc 10 nM, y GMPc marcado con ³H a una concentración final de 15 nM y 10 μM de inhibidor. Después de 1 hora de incubación, las reacciones se terminaron mediante la adición de 15 μl de perlas SPA de silicato de litio de 8 mg/ml (Amersham). Se dejaron reposar las perlas durante una hora en la oscuridad antes de realizar el recuento de las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta.

REIVINDICACIONES

1. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:

- 5 1. 5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 2. 5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 3. 5-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 4. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 10 5. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 6. 5-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 7. 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)piperazin-1-il]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 8. 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 9. 7-[(4-metoxifenil)metil]-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 15 10. 6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 11. 7-metil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 12. 7-etil-6-[[4-(2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 13. 7-metil-6-[[4-(6-metil-2-piridil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 14. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 20 15. 6-[[4-[6-(difluorometil)-2-piridil]fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 16. 6-[[4-(6-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 17. 6-[[4-(3-metoxi-2-piridil)fenil]metil]-7-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 18. 7-metil-6-[[4-(o-tolil)fenil]metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 19. 7-metil-6-[(4-fenilfenil)metil]-3-tetrahidropiran-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 25 20. 7-metil-6-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 21. 6-[[4-(6-fluoro-2-piridil)fenil]metil]-3-isopropil-7-metil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona;
 22. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 23. 3-etil-6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 24. 7-metil-6-(4-(pirazin-2-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 30 25. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 26. 7-metil-6-(4-(pirimidin-4-il)bencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona;
 27. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1;
 28. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2;
 29. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 1;
 35 30. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 2;
 31. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 3;
 32. 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-metil-3-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ona, isómero 4;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.
- 40 2. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en terapia.
3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 4. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington; o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral tal como el síndrome de las piernas inquietas.