República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015007731-5 B1

(22) Data do Depósito: 09/10/2012

(45) Data de Concessão: 31/05/2022

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE E USO DO MESMO

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/4985; A61P 25/28.

(73) Titular(es): H. LUNDBECK A/S.

(72) Inventor(es): NIELS SVENSTRUP; KLAUS BÆK SIMONSEN; LARS KYHN RASMUSSEN; KARSTEN JUHL; MORTEN LANGGÅRD; KATE WEN; YAZHOU WANG.

(86) Pedido PCT: PCT EP2012069936 de 09/10/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/053690 de 18/04/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/04/2015

(57) Resumo: PDE9i COM CADEIA PRINCIPAL DE IMIDAZO PIRAZINONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE BEM COMO USO DO MESMO. Esta invenção é dirigida a compostos, que são inibidores da enzima PDE9. A invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. A presente invenção também proporciona processos para a preparação dos compostos de fórmula (I). A presente invenção proporciona ainda um método de tratamento de um sujeito que sofre de um distúrbio neurodegenerativo que compreende a administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I). A presente invenção proporciona ainda um método de tratamento de um sujeito sofrendo de um distúrbio psiquiátrico, compreendendo a administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I).

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE E USO DO MESMO

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere a inibidores de fosfodiesterase tipo 9 específica de guanilato monofosfato cíclico (GMPc) (a seguir referidos como inibidores de PDE9) da forma 7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-onas para o uso como um medicamento. Além disso, a invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo 7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-onas, assim como um processo para a preparação dos compostos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] As fosfodiesterases (PDE) são uma superfamília de enzimas que inativam metabolicamente os mensageiros intracelulares onipresentes cAMP e cGMP. Esta função envolve as PDE em uma ampla gama de funções celulares importantes, tais como a resposta imune, memória, e visão. O genoma humano codifica para 21 EDPs que são categorizadas em 11 famílias (Mehats C, Andersen CB, Filopanti M, Jin SL, Conti M. "*Ciclic nucleotide phosphodiesterases and their role in endocrine cell signaling*". Trends Endocrinol Metab 2002; 13.: 29-35). Estas enzimas partilham um domínio catalítico conservado de aproximadamente 300 aminoácidos que está localizado na região C-terminal da proteína. As regiões N-terminais, que variam entre as diferentes PDEs, servem as funções de regulação incluindo auto inibição dos domínios catalíticos ou de controle de localização subcelular (Mehats 2002). As PDE têm preferências diferentes de substratos: fosfodiesterase tipo 9 específica de guanilato monofosfato cíclico (cGMP) (PDE9) é um membro da família de enzima de PDE que hidrolisa seletivamente cGMP sobre cAMP (DA Fisher et al, J. Biol Química, vol. 273, No. 25, 15559-15564 (1998)). As preferências de substratos diferentes, combinadas com diferentes perfis de expressão, compartimentalização celular e regulação,

permitem que as EDPs desempenhem um papel muito versátil na transdução de sinal celular (Breer H, Boekhoff I, Tareilus E. "*Rapid kinetics of second Messenger formation in olfactory transduction*". Nature 1990; 345: 65-68).

[003] Inibidores de PDE9 têm sido relatados como úteis para o tratamento de distúrbios cardiovasculares (WO 03/037899), e síndrome de resistência à insulina, hipertensão, e / ou diabetes tipo 2 (WO 03/037432), bem como para o tratamento de condições relacionadas com a obesidade (WO / 2005 / 041.972).

[004] Wunder F. et al (Mol Pharmacol Dez 2005; 68 (6): 1775-1781, 2005) relatam a caracterização *in vitro* de 1-(2-clorofenil)-6-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, um inibidor seletivo da fosfodiesterase 9 (PDE9), que está em desenvolvimento para o tratamento do mal de Alzheimer. Este composto é descrito como inibidor de atividade de PDE9 de humano (IC50 = 55 nM) e de murino (IC50 = 100 nM) *in vitro*.

[005] Ao longo dos anos, evidência experimental convincente tem suporte acumulado das propriedades que melhoram a cognição de várias classes de inibidores de PDE (Blokland et al, 2006: "*Improving memory, a role for phosphorodiesterases*", Current Farmacológica Design 12, 2511-2523.).

[006] Em um estudo posterior, van der Staay et al. (F. Josef van der Staay, Neuropharmacology Volume 55, Issue 5, outubro de 2008, páginas 908-918) concluiu que o inibidor de PDE9 1-(2-clorofenil)-6-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona pode atuar como um potencializador da cognição putativa.

[007] Mal de Alzheimer é a forma mais comum de demência, é incurável, degenerativa, e terminal. Os sintomas típicos são dificuldades cognitivas, dificuldades com o funcionamento executivo (tais como planejamento, organização, flexibilidade mental e coordenação de tarefas), bem como com

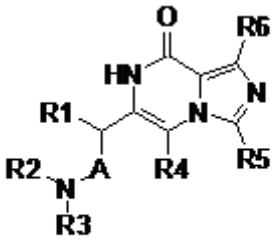
percepção (agnosia) e execução de movimentos (apraxia).

[008] Como a AD não pode ser curada e é degenerativa, o tratamento paliativo de pacientes é essencial.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[009] A presente invenção descreve novos inibidores de PDE9 para o uso como um medicamento, tal como no tratamento de pacientes que sofram de deficiências cognitivas, em especial deficiências cognitivas que se relacionam com as doenças neurodegenerativas, tais como a demência cortical (por exemplo, mal de Alzheimer) ou demência subcortical, por exemplo, demência relacionada com a AIDS.

[010] Os inibidores de PDE9 da presente invenção têm a estrutura geral I (ou seja, uma cadeia principal 7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona):



(I)

[011] em que R2 é ciclizado com R1 ou R3.

[012] A invenção se refere a métodos de melhorar as condições que envolvem PDE9, tais como cognição, em particular, a invenção se refere a um método de tratamento de doenças que envolvem dificuldades cognitivas, dificuldades com funcionamento executivo (tais como o planejamento, organização, flexibilidade mental e coordenação de tarefa), bem como com percepção (agnosia). Os métodos de melhorar as condições que envolvem PDE9 e / ou tratamento de doenças que envolvem a PDE9 compreendem a administração de um composto da presente invenção ou um seu sal, solvato ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo a um doente necessitado do

mesmo. O composto da presente invenção ou um seu sal, solvato ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, podem estar na forma de uma composição farmacêutica.

[013] Em um outro aspecto, a invenção se refere a uma composição farmacêutica melhorada compreendendo um composto da presente invenção particularmente útil para o tratamento de dificuldades cognitivas, dificuldades com funcionamento executivo (tais como o planejamento, organização, flexibilidade mental e coordenação de tarefa) bem como com percepção (agnosia), em particular doenças neurodegenerativas, quando associadas, tais como demências corticais ou subcorticais, por exemplo, Mal de Alzheimer (AD).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[014] O prejuízo cognitivo inclui um declínio das funções cognitivas ou domínios cognitivos, como, por exemplo, dificuldades com atenção, aprendizagem, memória e função executiva (reações relevantes aos estímulos externos). O declínio cognitivo também pode incluir: déficits de atenção, pensamento desorganizado, pensamento lento, dificuldade de compreensão, falta de concentração, diminuição da resolução de problemas, memória fraca, dificuldade de expressar pensamentos e / ou integrar pensamentos, sentimentos e comportamento, e / ou extinção de pensamentos irrelevantes, e dificuldade de atenção e vigilância, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual, velocidade de processamento, cognição social, raciocínio e resolução de problemas, por exemplo, funcionamento executivo. Atualmente, não existem medicamentos eficazes para o tratamento de distúrbios cognitivos no mercado e há uma grande necessidade e procura de drogas eficazes no tratamento de tais distúrbios.

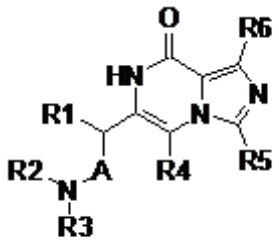
[015] Sem estar limitado a qualquer teoria específica, é acreditado que o modo de ação de inibidores de PDE9 pode ser entendido à luz dos seguintes

processos neurológicos: guanilil ciclase (alt guanilato ciclase) converte o trifosfato de guanosina (GTP) para o monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que por sua vez ativa a proteína quinase G dependente de cGMP (PKG). PKG é conhecida para diminuir o limiar para a indução de potenciação de longo prazo (LTP), ou seja, a melhoria duradoura na comunicação entre neurônios (Zhou et al, 1994:. "Role of guanylyl cyclase and cGMP-dependent protein kinase in long-term potentiation", Nature 368, 635-639). A comunicação entre os neurônios é realizada através das sinapses químicas (transmissão sináptica) e porque as memórias são acreditadas a ser armazenadas dentro dessas sinapses, LTP é considerada um dos principais mecanismos celulares que subjaz a cognição (Boron, WF, 2005: Medical Physiology: A cellular and molecular approach. Elsevier / Saunders, ISBN 1-4160-2328-3 e Cooke et al., 2006 "*Plasticity in the human central nervous system*". Cérebro 129, 1659-1673). Como resultado altos níveis de cGMP acabarão por levar a melhoria da cognição através da ativação de PKG. O nível de cGMP pode ser aumentado por inibição de PDE9, que - como já mencionado - tem a afinidade mais elevada para o cGMP de qualquer das PDEs. Consequentemente, os inibidores de PDE9 vão melhorar a transmissão sináptica e, assim, melhorar o desempenho cognitivo como evidenciado pelos resultados apresentados na seção experimental.

[016] A invenção será ilustrada com os seguintes exemplos não limitativos.

Formas de realização de acordo com a invenção

[017] Em uma primeira forma de realização (E1), a presente invenção se refere a compostos possuindo a estrutura (I) (também referidos como compostos de fórmula (I))

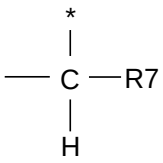


(I)

[018] em que R2 é ciclizado com R1 ou R3,

[019] em que R1, R2 e R3 são

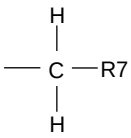
[020] R1, quando ciclizado com R2, é

[021] 

[022] em que R7 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7 e,

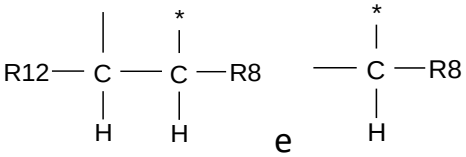
[023] em que * indica o ponto de ciclização, e

[024] R1, quando não ciclizado, é selecionado a partir do grupo consistindo de

[025] H e 

[026] em que R7 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, -CH_3, -C_2H_5, e -C_3H_7

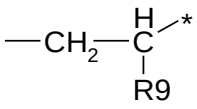
[027] R2 é um composto selecionado a partir do grupo constituído por

[028] 

[029] em que R8 e R12 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7 e

[030] em que * indica o ponto de ciclização, e

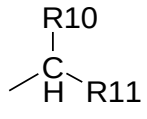
[031] R3, quando ciclizado com R2, é

[032] 

[033] em que * indica o ponto de ciclização, e

[034] em que R9 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila C_1-C_6, alquila ramificada C_3-C_6, cicloalquila C_3-C_6, arila C_6-C_{10}, arila substituída C_6-C_{10}, heteroarila C_3-C_9, heteroarila substituída C_3-C_9, alcoxi C_1-C_6, alcóxi ramificado C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, ariloxi C_6-C_{10}, ariloxi C_6-C_{10} substituído, heteroariloxi C_3-C_9, heteroariloxi substituído C_3-C_9; e

[035] R3, quando não ciclizado, é

[036] 

[037] em que

[038] R10 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, $-CH_3$, e C_2H_5; e

[039] R11 é selecionado a partir do grupo que consiste de arila C_6-C_{10}, arila substituída C_6-C_{10}, heteroarila C_3-C_9, heteroarila substituída C_3-C_9

[040] R4 é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, CF_3, CN, F e Cl;

[041] R5 é selecionado a partir do grupo que consiste de arila C_6-C_{10}, arila substituída C_6-C_{10}, heteroarila C_3-C_9, heteroarila substituída C_3-C_9, heterociclila C_3-C_6, heterociclila substituída C_3-C_6, cicloalquila C_3-C_6, e cicloalquila substituída C_3 C_3-C_6;

[042] R6 é selecionado a partir do grupo constituído por hidrogênio, F, Cl, CN, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, e $-CF_3$;

[043] A está ausente ou $-CH_2-$

[044] e os tautômeros e sais de adição de ácido farmaceuticamente

aceitáveis, e formas polimórficas dos mesmos.

[045] Em uma outra forma de realização (E2) de (E1), a uma ou mais heteroarilas de R5, R9 e R11 independentemente um do outro, compreendem um ou dois de nitrogênio.

[046] Em uma outra forma de realização (E3) de (E1), R9 é C_1-C_3 alquila.

[047] Em uma outra forma de realização (E4) de (E1), R9 é alquila ramificada C_1-C_3.

[048] Em uma outra forma de realização (E5) de (E1), R9 é fenila ou naftila.

[049] Em uma outra forma de realização (E6) de (E1), R9 é fenila substituída ou naftila substituída.

[050] Em uma forma de realização particular (E7) de qualquer das formas de realização (E1) e (E6), o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, dimetilamino, ciclopropila, e isopropila.

[051] Em uma forma de realização particular (E8) de (E7), os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, e dimetilamino.

[052] Em uma forma de realização (E9) de qualquer das formas de realização (E1) e (E2), R9 é um heteroarila C_4-C_9.

[053] Em uma forma de realização particular (E10) da forma de realização (E9), R9 é selecionado a partir do grupo constituído por piridila, piridazina, pirimidinila, pirazinila, quinolinila, quinazolinila, e quinoxalinila.

[054] Em uma outra forma de realização (E11) de qualquer das formas de realização (E1) e (E2), R9 é um heteroarila substituída C_4-C_9.

[055] Em uma forma de realização particular (E12) da forma de realização (E11), R9 é selecionado a partir do grupo constituído de piridila substituída, piridazina substituída, pirimidinila substituída, pirazinila substituída, quinolinila

substituída, e quinazolinila substituída, e quinoxalinila substituída.

[056] Em uma forma de realização particular (E13) da forma de realização (E10), R9 é selecionado a partir do grupo que consiste de 2-piridila, 3-piridila, 2-piridazina, 2 pirimidinila, 4 pirimidinila, 2-pirazinila, 2-quinolinila, 2-quinoxalinila, 6-quinoxalinila, e 2-quinazolinila.

[057] Em uma forma de realização particular forma de realização (E14) (E12), R9 é selecionado a partir do grupo que consiste nos grupos 2-piridila, 3-piridila substituída, 2-piridazina substituída, 2-pirimidinila substituída, 4-pirimidinila, 2-pirazinila substituída, 2-quinolinila, 2-quinoxalinila substituída, 6-quinoxalinila substituída, e 2-quinazolinila substituída.

[058] Em uma forma de realização particular (E15) de qualquer das formas de realização (E1), (E2), (E11), (E12) e (E14), o substituinte de R9 é selecionado dentre o grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, dimetilamino, ciclopropila, e isopropila; em particular os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, e dimetilamino.

[059] Em uma forma de realização (E16) da forma de realização (E1), R9 é C_1-C_4 alcoxi.

[060] Em uma forma de realização particular (E17) de (E16), R9 é metoxi ou etoxi.

[061] Em uma forma de realização (E18) da forma de realização (E1), R9 é ramificado alcoxi C_3-C_4.

[062] Em uma forma de realização particular (E19) de (E18), R9 é isopropoxi ou isobutoxi.

[063] Em uma forma de realização (E20) de (E1), quando R9 é ariloxi C_6-C_{10}, R9 é selecionado dentre o grupo que consiste em feniloxi e naftiloxi.

[064] Em uma forma de realização (E21) de (E1), quando R9 é ariloxi substituído C_6-C_{10}, R9 é selecionado dentre o grupo que consiste em feniloxi substituído e naftiloxi substituído.

[065] Em uma forma de realização particular (E22) de qualquer das formas de realização (E1) e (E21), os substituintes de R9, quando R9 representa um ariloxi substituído C_6-C_{10}, é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, dimetilamino, ciclopropila, e isopropila; em particular os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, e dimetilamino.

[066] Em uma forma de realização (E23) de qualquer das formas de realização (E1) e (E2), R9 é um heteroariloxi C_4-C_9.

[067] Em uma forma de realização (E24) da forma de realização (E23), R9 é selecionado a partir do grupo que consiste em piridinaoxi, piridazinaoxi, pirimidinaoxi e quinoxalinaoxi.

[068] Em uma forma de realização (E25) de qualquer das formas de realização (E1) e (E2), R9 é um C_4-C_9 heteroariloxi substituído.

[069] Em uma forma de realização (E26) da forma de realização (E25), R9 é selecionado a partir do grupo que consiste em piridinaoxi substituído, piridazinaoxi, pirimidinaoxi substituído e quinoxalinaoxi.

[070] Em uma forma de realização (E27) de qualquer das formas de realização (E1), (E2), (E25) e (E26), o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, dimetilamino, ciclopropila, e isopropila; em particular os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, e dimetilamino.

[071] Em uma forma de realização (E28) da forma de realização (E1), R11 é

um arila C_6-C_{10} selecionado dentre o grupo que consiste em fenila e naftila.

[072] Em uma forma de realização preferida (E29) da forma de realização (E28), R11 é fenila.

[073] Em uma forma de realização (E30) da forma de realização (E1), R11 é uma arila substituída C_6-C_{10}, selecionado a partir do grupo que consiste de fenila substituída e naftila substituída.

[074] Em uma forma de realização preferida (E31) da forma de realização (E28), R11 é fenila substituída.

[075] Em uma forma de realização (E32) de qualquer das formas de realização (E1), (E 30) e (E 31), o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, dimetilamino, ciclopropila, e isopropila; em particular os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, e dimetilamino.

[076] Em uma forma de realização (E33) de qualquer das formas de realização (E1) e (E2), R11 é uma heteroarila C_4-C_9.

[077] Em uma forma de realização particular (E34) da forma de realização (E33), R11 é selecionado a partir do grupo consistindo de piridila, piridazina, pirimidinila, pirazinila, quinolinila, quinazolinila, e quinoxalinila.

[078] Em uma forma de realização particular (E35) da forma de realização (E34), R11 é selecionado a partir do grupo consistindo de 2-piridila, 3-piridila, 2-piridazina, 2 pirimidinila, 4 pirimidinila, 2-pirazinila, 2-quinolinila, 2-quinoxalinila, 6-quinoxalinila, e 2-quinazolinila.

[079] Em uma outra forma de realização (E36) de qualquer das formas de realização (E1) e (E2), R11 é uma heteroarila substituída C_4-C_9.

[080] Em uma forma de realização particular (E37) da forma de realização (E36), R11 é selecionado a partir do grupo consistindo de piridila substituída,

piridazina substituída, pirimidinila substituída, pirazinila, quinolinila substituída, e quinazolinila substituída, e quinoxalinila substituída.

[081] Em uma forma de realização particular (E38) da forma de realização (E37), R11 é selecionado a partir do grupo consistindo de 2-piridila substituída, 3-piridila substituída, 2-piridazina, 2-pirimidinila substituída, 4-pirimidinila, 2-pirazinila substituída, 2-quinolinila substituída, 2-quinoxalinila substituída, 6-quinoxalinila substituída, e 2-quinazolinila substituída.

[082] Em uma forma de realização particular (E39) de qualquer das formas de realização (E1), (E2), (E36), (E37) e (E38), o substituinte R11 é selecionado dentre o grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, dimetilamino, ciclopropila, e isopropila; em particular os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, e dimetilamino.

[083] Em uma forma de realização (E40) de forma de realização da forma de realização (E1), R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila e naftila.

[084] Em uma forma de realização (E41) da forma de realização (E1), R5 é fenila substituída.

[085] Em uma forma de realização (E42) da forma de realização (E41), o substituinte é selecionado a partir do grupo consistindo em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, dimetilamino, ciclopropila, e isopropila; em particular os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, e dimetilamino.

[086] Em uma forma de realização (E43) de forma de realização da forma de realização (E1), R5 é piridila.

[087] Em uma forma de realização (E44) da forma de realização (E1), R5 é piridila substituída.

[088] Em uma forma de realização (E45) da forma de realização (E44), o substituinte é selecionado a partir do grupo consistindo em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, dimetilamino, ciclopropila, e isopropila; em particular os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, e dimetilamino.

[089] Em uma forma de realização (E46) da forma de realização (E1), R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em tetrahidropiranila, tetra-hidrofuranila e piperidila.

[090] Em uma forma de realização (E47) da forma de realização (E1), R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em tetra-hidropiranila substituída, tetra-hidrofuranila substituída e piperidila substituída.

[091] Em uma forma de realização particular (E48) de forma de realização E (47), o substituinte é selecionado do grupo que consiste em F, Cl, metila, metoxi e ciano.

[092] Em uma forma de realização (E49) da forma de realização (E1), R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

[093] Em uma forma de realização preferida (E50) da forma de realização (E49), R5 é um grupo ciclopentila ou ciclo-hexila.

[094] Em uma forma de realização (E51) da forma de realização (E1), R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclobutila substituída, ciclopentila substituída e ciclo-hexila substituída.

[095] Em uma forma de realização preferida (E52) da forma de realização (E51), R5 é ciclopentila substituída ou ciclo-hexila substituída.

[096] Em uma forma de realização (E53) de qualquer das formas de realização (E51) e (E52), o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, dimetilamino, ciclopropila, e isopropila; em particular os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em F, Cl, metila, trifluorometila, metoxi, trifluorometoxi, ciano, acetato, e dimetilamino.

[097] Em uma forma de realização (E54) da forma de realização (E1), o composto de fórmula (I) é selecionado de entre os compostos listados na Tabela 1, sob a forma de uma base livre, um ou mais seus tautômeros ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

[098] Em uma forma de realização (E55) da forma de realização (E1), o composto é selecionado dentre os compostos listados na Tabela 1.

[099] Em uma forma de realização (E56) de qualquer das formas de realização (E1) a (E55), o composto é para utilização como um medicamento.

[100] Em uma forma de realização (E57) de qualquer das formas de realização (E1) a (E55), o composto é para uso no tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em mal de Alzheimer, deficiência mental; CIAS, distúrbio de déficit de atenção / hiperatividade; e declínio cognitivo relacionado à idade, distúrbio psicótico induzido por substância, por exemplo, psicose induzida pelo álcool, anfetaminas, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, ou fenciclidina.

[101] Em uma forma de realização (E58) de qualquer das formas de realização (E1) a (E55), o composto é para a preparação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em mal de Alzheimer, deficiência mental; CIAS, distúrbio de déficit de atenção / hiperatividade; e declínio cognitivo relacionado à idade, distúrbio psicótico induzido por substância, por exemplo, psicose induzida pelo álcool,

anfetaminas, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, ou fenciclidina.

[102] Forma de realização (E59) da presente invenção abrange um método de tratamento de um sujeito que sofre de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em mal de Alzheimer, deficiência mental; CIAS, distúrbio de déficit de atenção / hiperatividade; e declínio cognitivo relacionado à idade, distúrbio psicótico induzido por substância, por exemplo, psicose induzida pelo álcool, anfetaminas, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, ou fenciclidina, cujo método compreende a administração ao referido sujeito de um composto de qualquer das formas de realização (E1) - (E55).

[103] Em uma forma de realização (E60) da presente invenção abrange uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer das formas de realização (E1) a (E55), e um ou mais veículos, diluentes e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[104] Em uma forma de realização (E61) da forma de realização (E60) a composição farmacêutica é para o tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em mal de Alzheimer, deficiência mental; CIAS, distúrbio de déficit de atenção / hiperatividade; e declínio cognitivo relacionado à idade, distúrbio psicótico induzido por substância, por exemplo, psicose induzida pelo álcool, anfetaminas, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, ou fenciclidina.

[105] A Tabela 1 lista os compostos da invenção e os valores IC50 correspondentes (nM) determinados como descrito na secção "Ensaio de inibição de PDE9". Cada um dos compostos individuais constituem uma forma de realização da presente invenção:

Tabela 1: Os compostos da invenção e os valores de IC50

Composto	IC50

	(nM)
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	73
6-[1-(CICLOHEXILMETILAMINO)ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	187
6-[(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	90
3-FENIL-6-[(3-PIRAZIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	32
3-FENIL-6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	30
6-[[3-[(6-FLUORO-2-PIRIDIL)OXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	31
3-FENIL-6-[1-(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	14
3-FENIL-6-[(3-FENILAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	78
6-[[BENZIL(METIL)AMINO]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	156
1-BENZIL-4-(8-OXO-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)PIRROLIDINA-3-CARBOXILATO DE METILA	43
6-[[3-(4-ETILFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	127
6-[1-[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]PROPIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	19
3-FENIL-6-[(3-QUINOXALIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-	7

IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	
6-[[3-(4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-IL)OXIAZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	50
3-FENIL-6-[1-(3-PIRAZIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	40
6-[[3-(3-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	97
6-[(3-ANILINOPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	28
3-FENIL-6-[1-(3-FENILAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	54
6-[[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	69
6-[1-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	17
6-[(3-FENOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	8
6-[(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)-FENIL-METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	37
6-[[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	16
6-[1-[3-(3-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	25
6-[1-(3-FENOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	28
6-[1-[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-	19

IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	
6-[1-[3-[(6-FLUORO-2-PIRIDIL)OXI]AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	38
6-[1-[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	53
6-[1-[3-(4-METIL-2-PIRIDIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	20
6-[1-[3-(4-ETILFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	16
6-(1-BENZIL-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL)-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	33
6-[1-[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	72
6-[[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	18
6-[1-[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	66
4-[1-[(8-OXO-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA	49
3-FENIL-6-[1-(3-PIRIMIDIN-2-ILAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	79
3-FENIL-6-[[3-(2-PIRIDIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	29
4-[1-[1-(8-OXO-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)ETIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA	23
3-CICLOPENTIL-6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-	22

IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	
3-CICLOPENTIL-6-[1-[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	5
3-CICLOPENTIL-6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	26
3-CICLOPENTIL-6-[1-(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	8
6-[4-METIL-1-(2-PIRIDILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	14
6-[[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	25
6-[(3-BENZILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	1
3-CICLOPENTIL-6-[[3-(3-METILQUINOXALIN-2-IL)OXIAZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	6
3-CICLOPENTIL-6-[1-[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	3
3-CICLOPENTIL-6-[[3-(4-DIMETILAMINOFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	40
6-[[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	16
6-[[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	21
6-[[3-(4-DIMETILAMINOFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	7
3-CICLOPENTIL-6-[1-[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-	49

IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	22
6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	102
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-PIRAZIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	9
6-[(3-BENZILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-CICLOPENTIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	50
3-CICLOPENTIL-6-[(3-ISOPROPOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	17
3-CICLOPENTIL-6-[(3-ISOBUTOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	4
3-CICLOPENTIL-6-[1-[3-(4-DIMETILAMINOFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	57
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[(6-FLUORO-2-PIRIDIL)OXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	164
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(2-PIRIDIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	79
6-[[3-(2-PIRIDIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	78
6-[[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	13
3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-6-[[3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	13

6-[[3-[(6-FLUORO-2-PIRIDIL)OXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	91
6-[(3-ANILINOPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	15
6-[(3-BENZILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	20
6-[(3-FENILAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	8
6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	30
3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-6-[[3-[5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDIL]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	10
6-[[3-(3-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	7
6-[(3-QUINOXALIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	139
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-FENOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	177
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	16
6-[[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	115
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	33
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDIL]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	4

6-[[3-(4-ETILFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	6
6-[4-METIL-1-[[6-(TRIFLUOROMETIL)-3-PIRIDIL]METIL]PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	23
4-[1-[(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]OXIBENZONITRILA	18
6-[4-METIL-1-(2-PIRIDILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	19
6-[[3-(4-PIRIDILOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	14
6-[[3-(3-PIRIDILOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	36
6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	110
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-FENOXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	140
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	233
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(4-PIRIDILOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	42
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(3-PIRIDILOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	3
6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	7
6-[4-METIL-1-(PIRIMIDIN-2-ILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	19

6-[1-(3-PIRIMIDIN-2-ILAZETIDIN-1-IL)ETIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	46
4-[1-[[3-(4-FLUOROFENIL)-8-OXO-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL]METIL]AZETIDIN-3-IL]OXIBENZONITRILA	76
3-[1-[[3-(4-FLUOROFENIL)-8-OXO-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL]METIL]AZETIDIN-3-IL]OXIBENZONITRILA	18
3-[1-[(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]OXIBENZONITRILA	12
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	97
4-[1-[[3-(4-FLUOROFENIL)-8-OXO-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL]METIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA	2
6-[4-METIL-1-(QUINOXALIN-6-ILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	4
4-[[3-METIL-4-(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)PIRROLIDIN-1-IL]METIL]BENZONITRILA	18
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	17
1-BROMO-3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	4
6-[1-[(6-METOXI-3-PIRIDIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	18
6-[4-METIL-1-[(5-METILPIRAZIN-2-IL)METIL]PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	10
6-[[3-[(4-FLUOROFENIL)METOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	21

3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-6-[[3-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	109
3-CICLOPENTIL-1,5-DIFLUORO-6-[(3-FENILAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	33
4-[1-[(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA	32
3-[1-[(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA	35
6-[[3-[(4-CLOROFENIL)METOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	34
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	28
3-(4-CLOROFENIL)-6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	36
1-BROMO-3-(4-CLOROFENIL)-6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	74
6-[1-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-6-METIL-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	22
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(P-TOLYLMETOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	9
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[4-METIL-1-(2-PIRIDILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	7
6-[1-(CICLOHEXILMETIL)-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	37
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-(3-ISOPROPOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	22

6-[1-(3-ISOPROPOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	93
6-[[3-(4-CLOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	42
6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	191
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	35
6-[[3-(2,6-DIFLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	41
3-(3,5-DIFLUOROFENIL)-6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	38
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	57
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	72
3-TETRAHIDROFURAN-3-IL-6-[[3-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]PIRROLIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	48
3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	70
3-(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)-6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	n.d.
3-(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)-6-[(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	n.d.
6-[[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROFURAN-3-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA	n.d.

Definição de substituintes

[106] Tal como utilizado no contexto da presente invenção, os termos "halo" e "halogênio" são usados intercambiavelmente e se referem a flúor, cloro, bromo ou iodo.

[107] O termo "alquila C_1-C_6" se refere a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificado saturado tendo desde um até seis átomos de carbono, inclusive. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-2-propila, 2-metil-1-butila, e n-hexila. A expressão "hidroxialquila C_1-C_6" se refere a um grupo alquila C_1-C_6 como definido anteriormente o qual é substituído com um grupo hidroxi.

[108] O termo "halo (C_1-C_6)" se refere a um grupo alquila C_1-C_6 como definido anteriormente o qual é substituído com até três átomos de halogênio, tal como trifluorometila.

[109] A expressão "alcoxi C_1-C_6" se refere a uma cadeia linear ou ramificada, grupo alcoxi saturado tendo desde um até seis átomos de carbono, inclusive, com a valência aberta sobre o oxigênio. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi e n-hexiloxi.

[110] O termo "cicloalquila C_3-C_8" tipicamente se refere a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila ou ciclo-octila.

[111] A expressão "C_1-C_6 alquila (C_3-C_8) cicloalquila" se refere a um grupo cicloalquila C_3-C_8 tal como definido acima que está substituída com uma alquila C_1-C_6 de cadeia linear ou ramificada. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropilmetila.

[112] O termo "heterocicloalquila" se refere a um anel de 4 a 8 membros contendo átomos de carbono e até três átomos de N, O ou S, desde que o anel de 4 a 8 membros não contenha átomos de O adjacentes ou de S adjacentes. A valência aberta está quer no heteroátomo ou no átomo de carbono. Exemplos

de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, azetidinila, oxetanila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila e [1,4] diazepanila.

[113] O termo "hidroxiheterocicloalquila" se refere a uma heterocicloalquila como acima definida, a qual é substituída com um grupo hidroxi.

[114] O termo "C_1-C_6-alquil-heterocicloalquila" se refere a uma heterocicloalquila como acima definida, a qual é substituída com um grupo alquila C_1-C_6. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, tetra-hidropiran-4-il-metila e 2-morfolin-4-il-etil.

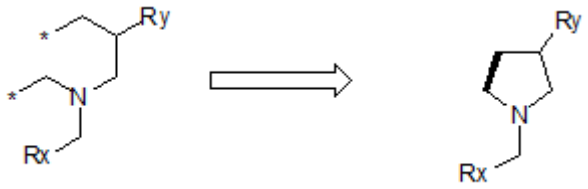
[115] O termo "arila" se refere a um anel fenila, opcionalmente substituída com halogênio, alquila C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 ou halo (C_1-C_6), tal como definido acima. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, fenila e 4-clorofenila.

[116] O termo "arilalquila C_1-C_6" se refere a um grupo arila como definido acima que está substituído com uma alquila C_1-C_6 de cadeia linear ou ramificada. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, benzila e 4-clorobenzila.

[117] O termo ariloxi se refere a um radical monovalente da forma Ar-S (tal como fenoxi) composto por um grupo arila (Ar) unida com o oxigênio (O).

[118] O termo heteroariloxi se refere a um ariloxi em que um ou mais átomos de carbono têm sido substituídos com um mais heteroátomos, tais como N, O, S.

[119] No contexto da presente invenção, o termo "ponto de ciclização' é entendido que a ligação dos átomos indicados para constituir os pontos de ciclização por uma ligação resulta em uma estrutura cíclica (anel). O ponto de ciclização é indicado com um * no esquema de reação ilustrativo abaixo:



* indica ponto de ciclização

[120] Além disso, a presente invenção proporciona ainda certas formas de realização da invenção, que são descritas abaixo. Além disso, a presente invenção proporciona ainda certas formas de realização da invenção que são descritas abaixo.

Sais farmaceuticamente aceitáveis

[121] A presente invenção também compreende os sais dos compostos, normalmente, sais farmaceuticamente aceitáveis. Tais sais incluem sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitável. Sais de adição de ácido incluem sais de ácidos inorgânicos, bem como ácidos orgânicos.

[122] Exemplos representativos de ácidos inorgânicos adequados incluem ácido clorídrico, bromídrico, hidroiodídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico, sulfamico e semelhantes. Os exemplos representativos de ácidos orgânicos adequados incluem os ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiônico, benzóico, cinâmico, cítrico, fumárico, glicólico, itacônico, láctico, metanossulfônico, maleico, málico, malônico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, tartárico, ascórbico, pamóico, salicílico bismetileno, etanodissulfônico, glucônico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzóico, glutâmico, p-toluenossulfônico benzenossulfônico, ácidos teofilina acético, bem como as 8-haloteofilinas, por exemplo, 8-bromoteofilina e semelhantes. Outros exemplos de sais inorgânicos ou de adição de ácido orgânico farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis listados em Berge, SM et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, os conteúdos da qual são aqui incorporados por

referência.

[123] Além disso, os compostos desta invenção podem existir em formas não solvatadas bem como em formas solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis tais como água, etanol e semelhantes. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os efeitos da presente invenção.

Composição farmacêutica

[124] A presente invenção proporciona ainda uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um dos compostos específicos descritos na Seção Experimental aqui e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[125] Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com veículos diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em doses simples ou múltiplas. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser formuladas com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, bem como quaisquer outros adjuvantes e excipientes conhecidos de acordo com as técnicas convencionais tais como as descritas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

[126] As composições farmacêuticas podem ser especificamente formuladas para administração por qualquer via adequada, tal como via oral, retal, nasal, pulmonar, tópica (incluindo bucal e sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal e parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Será apreciado que a via

de administração dependerá da condição geral e idade do sujeito a ser tratado, a natureza da condição a ser tratada e o ingrediente ativo.

[127] As composições farmacêuticas para administração oral incluem formas de dosagem sólidas, tais como cápsulas, comprimidos, drágeas, pílulas, pastilhas, pós e grânulos. Se for caso disso, os compostos podem ser preparados com revestimentos tais como revestimentos entéricos ou eles podem ser formulados de modo a proporcionar a liberação controlada do ingrediente ativo, tal como liberação sustentada ou prolongada, de acordo com métodos bem conhecidos na técnica. Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem soluções, emulsões, suspensões, xaropes e elixires.

[128] As composições farmacêuticas para administração parentérica incluem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões estéreis aquosas e não aquosas injetáveis, assim como pós estéreis para ser reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis antes do uso. Outras formas de administração adequadas incluem, mas não estão limitados a, supositórios, sprays, pomadas, cremes, géis, inalantes, emplastros dérmicos e implantes.

[129] Dosagens orais típicas variam de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg / kg de peso corporal por dia. Dosagens orais típicas também variar de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg / kg de peso corporal por dia. As dosagens orais mais típicas variam de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg / kg de peso corporal por dia. As dosagens orais são geralmente administradas em uma ou mais dosagens, tipicamente, de 1 a 3 dosagens por dia. A dosagem exata dependerá do modo e frequência de administração, o sexo, a idade, peso e estado geral do sujeito tratado, da natureza e severidade da condição tratada e quaisquer doenças concomitantes a serem tratadas e outros fatores evidentes para aquelas pessoas versadas na técnica.

[130] As formulações também podem ser apresentadas em uma forma de

unidade de dosagem através de métodos conhecidos das pessoas versadas na técnica. Para fins ilustrativos, uma forma de dosagem unitária típica para administração por via oral pode conter de cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg, cerca de 0,05 a cerca de 500 mg, ou desde cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg.

[131] Para as vias parentéricas tais como administração intravenosa, intratecal, intramuscular e semelhante, as doses típicas são da ordem de metade da dose usada para administração oral.

[132] A presente invenção também fornece um processo para preparar uma composição farmacêutica compreendendo a mistura de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) e pelo menos um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Em uma forma de realização, da presente invenção, o composto usado no processo acima mencionado é um dos compostos específicos descritos na Seção Experimental aqui.

[133] Os compostos da presente invenção são geralmente utilizados como a substância livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável. Um exemplo é um sal de adição de ácido de um composto possuindo a utilidade de uma base livre. Quando um composto de fórmula (I) contém uma base livre, tais sais são preparados de uma maneira convencional por tratamento de uma solução ou suspensão de base livre de fórmula (I) com um equivalente molar de um ácido farmaceuticamente aceitável. Exemplos representativos de ácidos orgânicos e inorgânicos adequados são descritos acima.

[134] Para administração parentérica, as soluções dos compostos de fórmula (I) em solução aquosa estéril, propileno glicol aquoso, vitamina E aquosa ou óleo de sésamo ou de amendoim podem ser usados. Tais soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas se necessário e o diluente líquido tornado primeiro isotônico com salina ou glucose suficiente. As soluções aquosas são especialmente adequadas para administração intravenosa,

intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Os compostos de fórmula (I) podem ser prontamente incorporados em meios aquosos estéreis conhecidos utilizando técnicas convencionais conhecidas das pessoas versadas na técnica.

[135] Os veículos farmacêuticos adequados incluem diluentes sólidos inertes ou enchimentos, soluções aquosas estéreis e vários solventes orgânicos. Exemplos de veículos sólidos incluem lactose, terra-alba, sacarose, ciclodextrina, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico e éteres de alquila inferiores de celulose. Exemplos de veículos líquidos incluem, mas não estão limitados a, xarope, óleo de amendoim, azeite, fosfolípidos, ácidos graxos, aminas de ácidos graxos, polioxietileno e água. Similarmente, o veículo ou diluente pode incluir qualquer material de liberação controlada conhecido na técnica, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, sozinho ou misturado com uma cera. As composições farmacêuticas formadas por combinação dos compostos de fórmula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável são então facilmente administradas em uma variedade de formas de dosagem adequadas para as rotas de administração divulgadas. As formulações podem convenientemente estar presentes em forma de dosagem unitária, por métodos conhecidos na técnica da farmácia.

[136] As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas ou comprimidos, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo e, opcionalmente, um excipiente adequado. Além disso, as formulações podem estar disponíveis por via oral sob a forma de um pó ou grânulos, uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou uma emulsão de líquido de óleo-em-água ou água-em-óleo.

[137] Se um suporte sólido é usado para a administração oral, a preparação pode ser formação de comprimidos, colocada em uma cápsula de gelatina dura

na forma de pó ou grânulo ou pode estar na forma de um trocisco ou pastilha. A quantidade de veículo sólido variará amplamente, mas variará entre cerca de 25 mg a cerca de 1 g por unidade de dosagem. Se um veículo líquido for utilizado, a preparação pode estar na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina macia ou líquido injetável estéril tal como uma suspensão ou solução líquida aquosa ou não aquosa.

[138] As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por métodos convencionais na técnica. Por exemplo, os comprimidos podem ser preparados misturando o ingrediente ativo com adjuvantes e / ou diluentes vulgares e subsequentemente comprimindo a mistura em uma máquina para formação de comprimidos convencional para preparar comprimidos. Exemplos de adjuvantes ou diluentes compreendem: amido de milho, amido de batata, talco, estearato de magnésio, gelatina, lactose, gomas, e outros semelhantes. Quaisquer outros adjuvantes ou aditivos normalmente utilizados para esses fins tais como colorantes, aromatizantes, conservantes etc podem ser utilizados desde que sejam compatíveis com os ingredientes ativos.

Doenças

[139] Em uma forma de realização particular, os inibidores de PDE9 da presente invenção podem ser utilizados no tratamento de deficiências cognitivas relacionadas com distúrbios neurodegenerativos, como demência tais como demência cortical ou demência subcortical.

[140] Demências corticais surgem de um distúrbio que afeta o córtex cerebral, as camadas exteriores do cérebro que desempenham um papel fundamental nos processos cognitivos, tais como memória e linguagem. Demências corticais particularmente consideradas são o mal de Alzheimer; demência vascular (também conhecida como demência de multi-enfarte), incluindo a doença de Binswanger; A demência com corpos de Lewy (DCL);

Demência Persistente, incluindo a síndrome de Korsakoff e a encefalopatia de Wernicke induzida pelo álcool; degeneração lobar fronto-temporal (FTLD), incluindo: a doença de Pick, demência fronto-temporal (ou FTLD variante frontal), demência semântica (ou FTLD variante temporal), e afasia não-fluente progressiva; Doença de Creutzfeldt-Jakob; demência pugilística; Doença de Moya-Moya; e atrofia cortical posterior (variante do mal de Alzheimer).

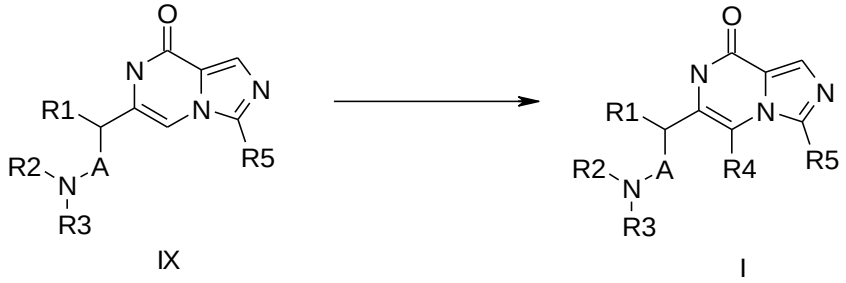
[141] Demências subcorticais resultam de disfunção nas zonas do cérebro que estão abaixo do córtex. Normalmente, as dificuldades de perda de memória e de linguagem, que são características das demências corticais não estão presentes. Em vez disso, as pessoas que sofrem de demência subcortical, tais como a doença de Huntington, mal de Parkinson, e complexo de demência da AIDS, tendem a mostrar mudanças em sua personalidade e a capacidade de concentração, e seu pensamento fica mais lento. Demências subcorticais particularmente consideradas são demência devido a doença de Huntington, demência devido a hipotiroidismo, demência devido ao mal de Parkinson, demência devido a deficiência de vitamina B1, demência devido a deficiência de vitamina B12, demência devido a deficiência de folato, demência devido a sífilis, demência devido ao hematoma subdural, demência devido à hipercalcemia, demência devido a hipoglicemia, complexo de demência de AIDS, pseudodementia (um episódio depressivo maior com sintomas cognitivos proeminentes), demência persistente induzida por substância, demência devido a múltiplas etiologias, demência devido a outras condições médicas gerais (insuficiência renal, ou seja, em fase terminal, doença cardiovascular etc.), demência não especificada (utilizada nos casos em que nenhum critério específico é cumprido).

EXPERIMENTAL

Síntese do Composto I

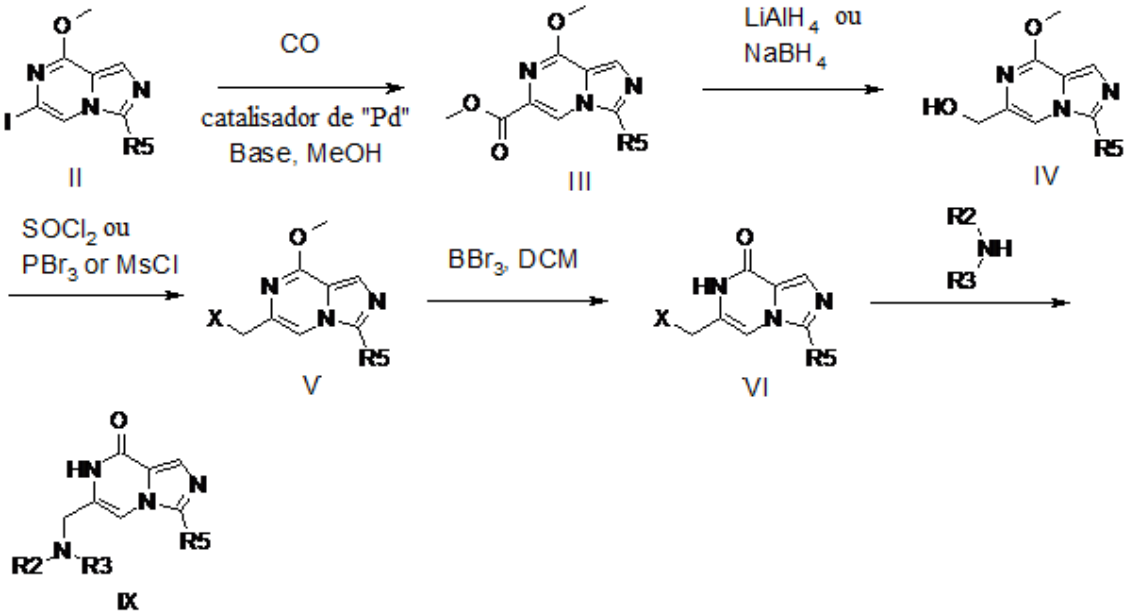
[142] Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por halogenação de um composto de fórmula IX com NCS, NBS ou NIS, em solventes tais como acetonitrila ou clorofórmio (Esquema 1):

Esquema 1



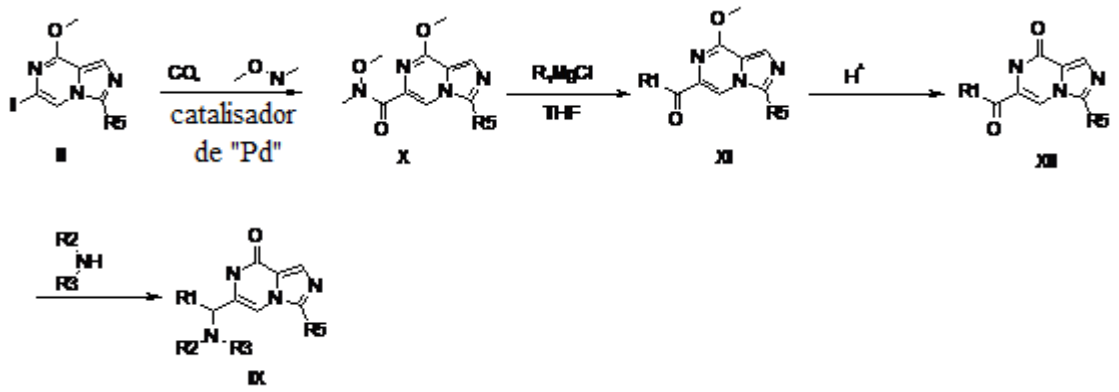
[143] Os compostos de fórmula IX, em que A é $(CH_2)_n$, n = 0, e R1 é H, podem ser preparados por acoplamento de um eletrófilo de fórmula VI, em que X é um grupo de partida, tal como Cl, Br, I, ou metano-sulfonila ou 4-tolueno-sulfonila, com uma amina; Os compostos de fórmula VI podem ser sintetizados por desmetilação com HCl ou BBr_3 de compostos de fórmula V. Os compostos de fórmula V, em que X é um halogênio, podem ser preparados por halogenação de fórmula IV com $SOCl_2$, PBr_3. Os compostos de fórmula VI, em que X é metano-sulfonila ou 4-tolueno-sulfonila, podem ser sintetizados por reação de compostos de fórmula geral IV com cloreto de metilsulfonila ou cloreto de 4-tolueno-sulfonila. Compostos de fórmula IV podem ser preparados por redução com $NaBH_4$, LAH, DIBAL, BH_3, etc., de compostos de fórmula geral III, que podem ser feitos por carbonilação dos compostos de fórmula II na presença de CO, e um catalisador de paládio, tal como Pd (dppf) Cl_2, Pd $(PPH_3)_2Cl_2$, Pd $(PPH_3)_4$, e uma base, tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3, ou Et_3N (Esquema 2):

Esquema 2



[144] Os compostos de fórmula IX, em que A é $(CH_2)_n$, n = 0, e R1 é qualquer grupo alquila, grupos arila, podem ser preparados por aminação redutiva de compostos de fórmula XII com várias aminas na presença de Na $(OAc)_3BH$ ou na (CN) BH_3 em solventes tais como etano 1,2-dicloro, CH_2Cl_2, metanol, com algumas gotas de HOAc. Os compostos de fórmula XII podem ser preparados por desmetilação, catalisada por ácido de compostos de fórmula XI, que pode ser feita a partir de reação de amidas de Weinreb de fórmula geral X com um reagente de Grignard. Os compostos de fórmula X podem ser feitos por carbonilação dos compostos de fórmula II com CO na presença de um catalisador de paládio, tal como Pd (dppf) Cl_2, Pd $(PPH_3)_4$, Pd $(PPH_3)_2Cl_2$, e uma base, tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3, Et_3N, KOAc, etc, em solventes, tais como tolueno, DMF, DMSO (Esquema 3):

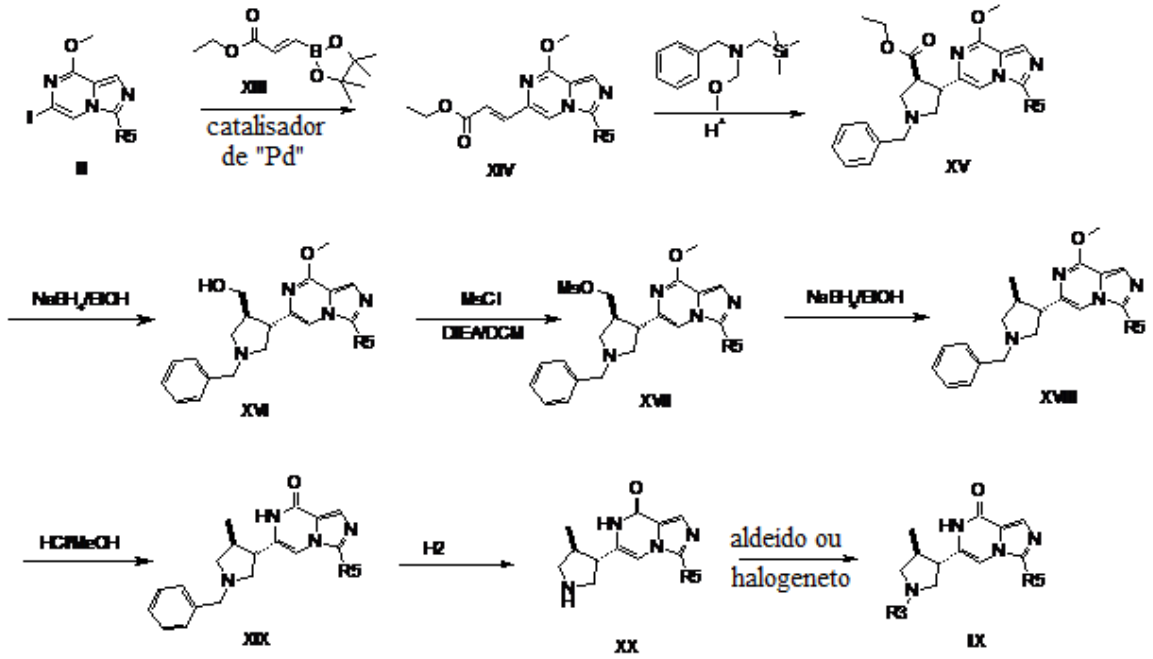
Esquema 3



[145] Os compostos de fórmula IX, em que A é $(CH_2)_n$, n = 1, R1 e R2 estão ligados para formar uma pirrolidina, podem ser preparados por aminação redutiva de compostos de fórmula XX com vários aldeídos na presença de Na $(OAc)_3BH$ ou Na (CN) BH_3 em solventes tais como etano 1,2-dicloro, CH_2Cl_2, com algumas gotas de HOAc; ou por alquilação de compostos de fórmula XX com uma variedade de halogenetos de alquila ou alquila substituída, na presença de Cs_2CO_3 ou K_2CO_3, em solventes tais como DMF ou 1,4-dioxano, etc. Os compostos de fórmula XX podem ser preparados por hidrogenação dos compostos de fórmula XIX, com H_2 e na presença de Pd / C ou Pd $(OH)_2$ / C em solventes, tais como o álcool ou EtOAc, etc. Os compostos de fórmula XIX podem ser sintetizados por mesilação de compostos de fórmula XVI, seguido de desoxigenação redutiva com $NaBH_4$ ou $LiAlH_4$, e, catalisada por ácido de desmetilação. Os compostos de fórmula XVI podem ser feitos por redução com LAH, $NaBH_4$, DIBAL, etc., de compostos de fórmula geral XV, que podem ser feitos por [3 + 2] cicloadição de compostos de fórmula XIV com benzil-metoximetil-trimetilsilanilmetilamina com o auxílio de TFA em solventes tais como tolueno ou CH_2Cl_2. Os compostos de fórmula XIV podem ser preparados por reação de Suzuki de compostos de fórmula II com o éster borônico XIII, na presença de um catalisador de paládio, tal como Pd (dppf) Cl_2, Pd $(PPH_3)_4$, Pd $(PPH_3)_2Cl_2$, etc, e

uma base, tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3, KOAc, etc, em um solvente, tal como tolueno, DMF, DMSO, etc; ou por reação de Heck de compostos de fórmula II com acrilato de etila na presença de um catalisador de paládio, tal como Pd (dppf) Cl_2, Pd $(PPH_3)_4$, Pd $(PPH_3)_2Cl_2$ e uma base, tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3, KOAc , etc éster borônico XIII pode ser gerado por acoplamento de propiolato de etila com bis (pinacolato) diboro, na presença de CuCl, e Xantphos como catalisador, t-BuOK como base no solvente de THF (Esquema 4):

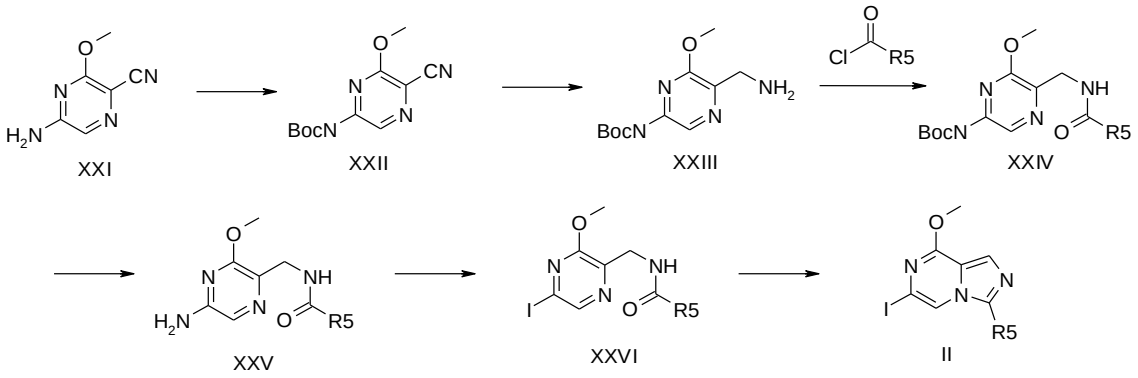
Esquema 4



[146] Os compostos de fórmula II podem ser preparados por ciclização de compostos de fórmula XXVI na presença de $POCl_3$ ou $SOCl_2$. Os compostos de fórmula XXVI podem ser preparados por redução de compostos de fórmula XXII em H_2 com Pd / C ou Ni de Raney para gerar XXIII, que podem então ser convertidos em amidas de fórmula geral XXIV mediante reação com uma variedade de cloretos de ácidos, ou por acoplamento com vários ácidos carboxílicos na presença de reagentes de acoplamento, tais como EDC e HOBt, ou HATU. A subsequente desproteção sob condições ácidas produz compostos de fórmula XXV, que podem sofrer de diazotização e iodação. Os compostos de

fórmula XXII podem ser feitos a partir de proteção Boc dos compostos de fórmula XXI (Esquema 5):

Esquema 5



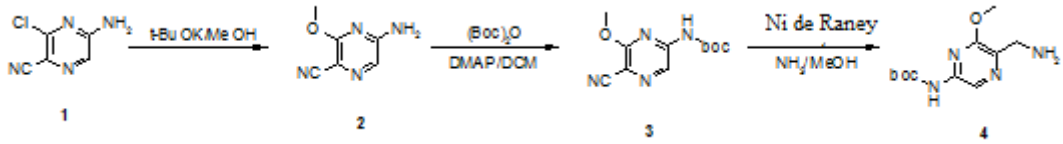
[147] Síntese dos compostos específicos é descrita na Seção de Exemplo abaixo.

EXEMPLOS

Preparação de intermediários

5- (aminometil) -6-metoxipirazin-2-ilcarbamato de terc-butila

Esquema 6



5-Amino-3-metoxipirazina-2-carbonitrila (2)

[148] Para 500 ml de metanol em um balão de fundo redondo, terc-butóxido de potássio (49 g, 437 mmol) foi adicionado em porções. A suspensão foi aquecida a refluxo durante 1 hora. Em seguida, o composto 1 (67,03 g, 433 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de N_2. A suspensão foi aquecida a refluxo durante 1,5 horas. A solução de reação foi concentrada *in vacuo* e diluída com água (2 L). A solução foi extraída com EtOAc (2 × 7 L). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar 2 (64,0 g, 98 %) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6): δ 7,69 (br s, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 3,89 (s, 3H).

5-ciano-6-metoxipirazin-2-ilcarbamato de terc-butila (3)

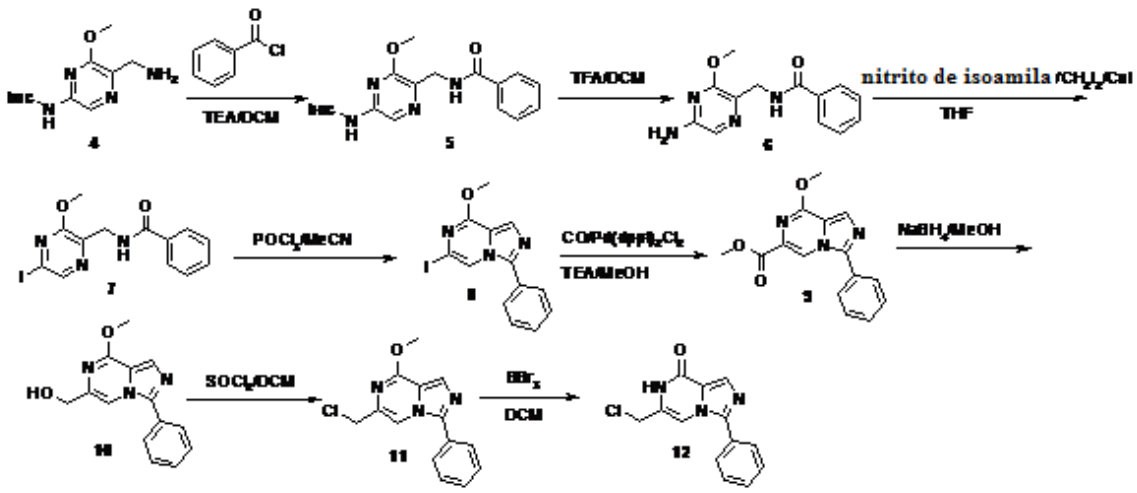
[149] A uma solução de composto 2 (64,0 g, 426 mmol) em DCM (1,5 L), foi adicionada 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (520 mg, 4,26 mmol) a temperatura ambiente. Em seguida, dicarbonato de di-terc-butila em DCM (100 mL) foi adicionado gota a gota a 10 ° C ~ 20 ° C em 2 horas. Depois de se agitar durante 6 horas, a suspensão tornou-se límpida e diluiu-se com 500 mL de água. A fase orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com éter de petróleo / AcOEt = 10: 1) para originar 3 (46,5 g, 44 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,93 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 3,99 (s, 3H), 1,55 (s, 9 H).

5- (aminometil) -6-metoxipirazin-2-ilcarbamato de terc-butila (4)

[150] A uma solução do composto 3 (30,0 g, 120 mmol) em NH_3 / metanol (500 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado Ni de Raney (10 g). A suspensão resultante foi agitada sob uma atmosfera de H_2 durante a noite. Diluiu-se com uma mistura 1: 1 de DCM e metanol. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi lavado com metanol para originar 4 (19,5 g, 64 %) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,66 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 3,98 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 1,55 (s, 9 H).

6-clorometil-3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona

Esquema 7



5- (benzamidometil) -6-metoxipirazin-2-ilcarbamato de terc-butila (5)

[151] A uma solução do composto 4 (19,5 g, 76,7 mmol) em DCM (200 mL) foi adicionado TEA (23 g, 230 mmol), seguido por adição gota a gota de cloreto de benzoíla (11,8 g, 84,3 mmol) a 0 º C. A mistura de reação resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi monitorada por TLC. Após conclusão, a reação foi resfriada bruscamente com água (100 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM (200 mL x 2). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica para se obter 5 (21,7 g, 78,9 %) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,62 (br s, 1H), 7,44-7,52 (m, 3 H), 6,95 (s, 1H), 4,68 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3H), 1,54 (s, 9 H).

N - ((5-amino-3-metoxipirazin-2-il) metil) benzamida (6)

[152] Para a solução do composto 5 (21,7 g, 60,5 mmol) em DCM (100 mL), foi adicionado TFA (100 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido. O resíduo foi retomado em uma mistura de DCM (100 mL) e solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (100 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM (100 mL x 2). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e concentrou-

se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluído com éter de petróleo / AcOEt = 6: 1 a 1: 1) para se obter 6 (10,0 g, 64 %) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,43-7,53 (m, 3 H), 7,36 (s, 1 H), 6,25 (br s, 2 H), 4,38 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3H).

N - ((5-iodo-3-metoxipirazin-2-il) metil) benzamida (7)

[153] A uma solução do composto 6 (4,5 g, 17,4 mmol) em THF anidro (100 mL), adicionou-se CuI (3,3 g, 17,4 mmol), nitrito de isoamila (6,1 g, 52,2 mmol) e CH_2I_2 (4,7 g, 17,4 mmol) respectivamente sob uma atmosfera de N_2. A mistura de reação foi aquecida a 75 º C durante 5 horas. Em seguida, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com éter de petróleo / EtOAc 5: 1) para se obter 7 (6,2 g, 96 %) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,44-7,52 (m, 4H), 4,68 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3H).

6-Iodo-8-metoxi-3-fenilimidazo [1,5-a] pirazina (8)

[154] A uma suspensão de composto 7 (7,9 g, 21,4 mmol) em CH_3CN (200 mL), adicionou-se $POCl_3$ (32,7 g, 214 mmol) sob uma atmosfera de N_2 e a mistura de reação foi aquecida a 85 º C durante 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com uma mistura de DCM (100 ml) e gelo-água (30 mL), seguido por solução aquosa saturada de Na_2CO_3 (100 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM (100 mL x 2). As fases orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com éter petróleo / AcOEt = 20: 1 a 3: 1) para originar 8 (3,6 g, 47,9 %) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,51 (s, 1 H), 8,34 (s, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,77-7,79 (m, 3 H), 4,22 (s, 3 H).

Metil 8-metoxi-3-fenilimidazo [1,5-a] pirazina-6-carboxilato de metila (9)

[155] A uma mistura de 8 (3,0 g, 8,54 mmol), CuI (460 mg, 2,4 mmol) e Pd $(dppf)_2Cl_2$ (670 mg, 0,8 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado TEA (6 mL) e, em seguida, ele foi aquecido a 850 ° C sob 3,0 MPa de CO durante 16 horas. A reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, concentrou-se *in vacuo* para originar o produto em bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluição com éter de petróleo / AcOEt = 1: 1) para originar 9 (2,1 g, 86 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,66 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 7,53-7,60 (m, 3 H), 4,20 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

(8-metoxi-3-fenilimidazo [1,5-a] pirazin-6-il) metanol (10)

[156] A uma solução de 9 (2,0 g, 7,06 mmol) em metanol (60 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (2,6 g, 70,6 mmol) em porções a 0 ° C. Após a adição, a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi resfriada bruscamente com água (100 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Em seguida, a mistura resultante foi extraída com EtOAc (150 mL x 2). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e depois com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com éter de petróleo / AcOEt = 3: 1) para originar 10 (1,2 g, 63 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,92 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 3H), 7,51-7,60 (m, 2 H), 5,39 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3H).

6- (clorometil) -8-metoxi-3-fenilimidazo [1,5-a] pirazina (11)

[157] A uma solução de 10 (1,2 g, 4,47 mmol) em diclorometano (60 mL) foi adicionado oxicloreto sulfuroso gota a gota (3,0 mL) sob resfriamento em banho de gelo-água. Após a adição, a mistura foi agitada durante mais 2 horas. A reação foi resfriada bruscamente com água gelada, lavou-se com salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para se obter 11 (920

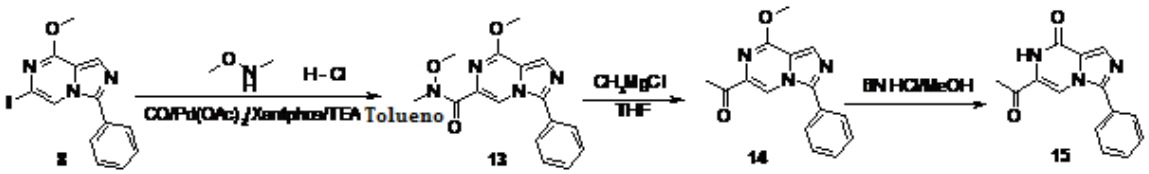
mg, 75 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,36 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 3H), 7,54-7,62 (m, 3 H), 4,72 (s, 2H), 4,06 (s, 3 H).

6-clorometil-3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona (12)

[158] A uma solução de 11 (900 mg, 3,29 mmol) em diclorometano (100 mL), foi adicionado gota a gota tribrometo de boro (8,2 g, 32.9mmol) a 0 ° C, e agitou-se a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente com água (60 mL), e depois concentrou-se *in vacuo* para remover o diclorometano. pH da solução foi ajustado para 8 com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, seguido por extração com DCM (200 mL x 2). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e secou-se para o produto desejado 12 (750 mg, 87 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,88 (s, 1H), 7,75-7,79 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 3 H), 4,58 (s, 2 H).

6-Acetil-3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona

Esquema 8



metoxi-metil-amida de ácido 8-Metoxi-3-fenil-imidazo [1,5-a] pirazina-6-carboxílico (13)

[159] A uma solução do composto 8 (1,56 g, 4,46 mmol) e cloridrato de N, O-dimetil-hidroxilamina (870 mg, 8,92 mmol) em tolueno (80 mL) foi adicionado Pd $(OAc)_2$ (200 mg, 0,89 mmol) , Xantphos (514 mg, 0,89 mmol) e TEA (2,5 mL, 17,8 mmol). A solução resultante foi agitada a 90 º C durante 16 h sob uma atmosfera de CO. A mistura de reação foi resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluição com EtOAc / éter de petróleo = 1: 2 a 2: 1) para originar composto 13 (0,91 g, 65 %) como um sólido vermelho.

1- (8-Metoxi-3-fenil-imidazo [1,5-a] pirazin-6-il) -etanona (14)

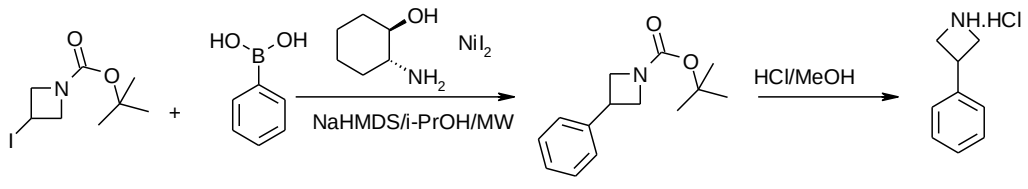
[160] A uma solução do composto 13 (1,8 g, 5,76 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado gota a gota CH_3MgCl (11.7mL, 2 M, 23,4 mmol) a -78 ° C. Após a adição, a mistura foi agitada a -30 ° C durante 3 h. A reação foi resfriada bruscamente com solução aq. de NH_4Cl (60 mL), extraiu-se com EtOAc (50 x 3 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (60 mL), secou-se sobre Na_2SO_4, concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluição com EtOAc / éter de petróleo = 10: 1) para se obter o composto 14 (1,46 g, 95 %) como um sólido amarelo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,59 (s, 1 H), 7,87 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 2,66 (s, 3H).

6-Acetil-3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona (15)

[161] A uma solução do composto 14 (400 mg, 1,5 mmol) em metanol (15 mL) foi adicionado solução (aq.) de HCl a 6N (10 ml) O resultado solução foi agitada a 60 º C durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* até a secura para se obter o composto 15 (320 mg, 84 %) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,55 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,02 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 3 H), 2,51 (s, 3H).

Cloridrato de 3-fenil-azetidina (A1)

Esquema 9



A1-1 **A1**

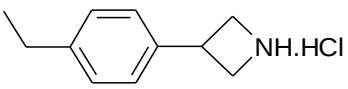
[162] Uma adaptação do método descrito por Matthew AJ, Organic Letters., 2008, Vol.10, No. 15, 3259-3262 foi usada. Um frasco de micro-ondas foi carregado com ácido fenilborônico (244 mg, 2,0 mmol), NiI_2 (18,8 mg, 0,06 mmol), cloridrato de trans-2-aminociclo-hexanol (9,1 mg, 0,06 mmol) e

hexametildissilazano de sódio (1 mL, 2 M em THF, 2,0 mmol). O álcool isopropílico (2 mL) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura foi agitada durante 5 a 10 minutos. A solução de 1-Boc-3-iodoazetidina (283 mg, 1,0 mmol) em 0,5 mL de álcool isopropílico foi então adicionada. A mistura resultante foi agitada a 80 º C durante 30 min sob irradiação de microondas. Em seguida foi resfriada até a temperatura ambiente, e a mistura foi diluída com etanol (10 mL). A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com éter de EtOAc / éter de petróleo = 1: 5) para se obter terc-butil-3-Fenilazetidina-1-carboxilato A1-1 (120 mg, 52 %) como um óleo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,25-7,37 (m, 5 H), 4,30-4,34 (m, 2H), 3,91-3,99 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H).

[163] A uma solução de terc-butil-3-Fenilazetidina-1-carboxilato (A1-1) (120 mg, 0,515 mmol) em metanol (10 mL) solução aquosa de HCl (conc.) (5 mL) foi adicionada. A solução resultante foi agitada a 25 ° C durante 6 h. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* até a secura para se obter cloridrato de 3-fenil-azetidina A1 (80 mg, 92 %) como um sólido branco sem mais purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,39-7,40 (m, 4H), 7,31-7,32 (m, 1 H), 4,37-4,39 (m, 2H), 4,23-4,25 (m, 3 H).

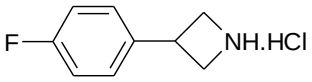
[164] Os seguintes intermediários foram preparados de um modo semelhante:

Cloridrato de 3- (4-Etil-fenil) -azetidina (A2)



[165] 98 % de rendimento, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,26-7,34 (m, 4H), 4,35-4,41 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 3H), 2,63-2,69 (dd, J = 15,2, 7,6 Hz, 2 H), 1,22-1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

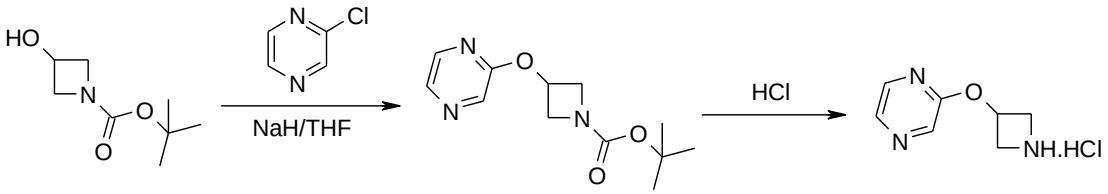
Cloridrato de 3- (4-Fluoro-fenil) -azetidina (A3)



[166] 97 % de rendimento, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,44-7,47 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 4,38-4,41 (m, 2H), 4,24-4,29 (m, 3H).

Cloridrato de 2- (azetidin-3-iloxi) -pirazina (A4)

Esquema 10



A4-1 **A4**

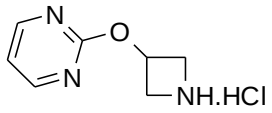
[167] A uma solução de terc-butil éster do ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico (0,8 g, 4,6 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo mineral) (0,74 g, 18,5 mmol). A solução foi agitada a 25 ° C durante 0,5 h, seguido pela adição de 2-cloro-pirazina. A mistura de reação foi aquecida a refluxo durante a noite. A solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente antes de água (50 ml) ser adicionada. Ele foi, em seguida, extraído com DCM (30 mL x 3) e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 anidro. A solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluição com DCM / EtOAc = 100: 1 a 2: 1) para se obter o composto A 4-1 (0,97 g, 84 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,28 (s, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 5,30-5,33 (m, 1 H), 4,32-4,36 (m, 2 H), 3,98-4,01 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H).

[168] A uma solução do composto A 4-1 (0,97 g, 3,8 mmol) em metanol (30 mL) foi adicionado ácido clorídrico concentrado (5 ml). A solução resultante foi agitada a 25 ° C durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* até a secura para se obter o sal do ácido clorídrico de 2- (azetidin-3-iloxi)-pirazina A4

(0,70 g, 97 %). ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O): δ 8,25-8,40 (m, 3H), 5,55-5,59 (m, 1 H), 4,58-4,63 (m, 2H), 4,28-4,32 (m, 2 H).

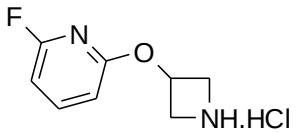
[169] Os seguintes intermediários foram preparados de um modo semelhante:

cloridrato de 2- (azetidin-3-iloxi) -pirimidina (A5)



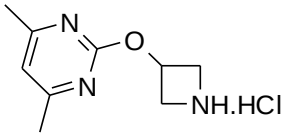
[170] 100 % de rendimento, ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O): δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 7,30-7,32 (m, 1 H), 5,56-5,59 (m, 1 H), 4,57-4,62 (m, 2H), 4,29-4,33 (m, 2 H).

cloridrato de 2- (azetidin-3-iloxi) -6-fluoro-piridina (A6)



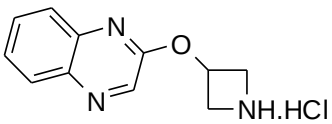
[171] 98 % de rendimento, ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,85-7,91 (m, 1 H), 6,79-6,81 (m, 1 H), 6,70-6,72 (m, 1 H), 5,42-5,45 (m, 1 H), 4,57-4,61 (m, 2H), 4,23-4,29 (m, 2 H).

2- (azetidin-3-iloxi) -4,6-dimetil-pirimidina (A7)



[172] 97 % de rendimento, ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,20 (s, 1H), 5,63-5,66 (m, 1 H), 4,51-4,59 (m, 2H), 4,27-4,32 (m, 2 H), 2,49 (s, 6 H).

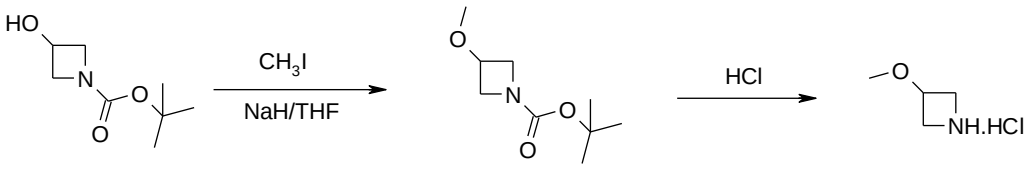
Cloridrato de 2- (azetidin-3-iloxi) -quinoxalina (A8)



[173] 95 % de rendimento, ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O): δ 8,26 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 5,46-5,49 (m, 1 H), 4,54-4,59 (dd, J = 6,8, 12,8 Hz, 2 H), 4,20-4,24 (dd, J = 4,8 Hz, 12,8 Hz, 2 H).

cloridrato de 3-metoxi-azetidina (A9)

Esquema 11



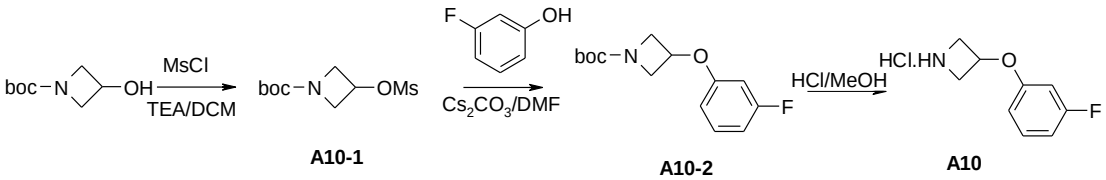
A9-1 **A9**

[174] A uma solução de terc-butil éster do ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico (0,8 g, 4,62 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo mineral) (0,74 g, 18,5 mmol). A solução foi agitada a 0 ° C durante 0,5 horas, seguida pela adição de iodometano (2,8 mL, 46,2 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente com água (50 ml), e extraiu-se com EtOAc (30 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para se obter o composto A9-1 (0,8 g, 93 %) como um óleo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,11-4,13 (m, 1 H), 4,04-4,08 (m, 2H), 3,79-3,83 (m, 2 H), 3,27 (s, 3H), 1,43 (s, 9 H).

[175] A uma solução do composto A9-1 (0,8 g, 4,29 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado ácido clorídrico concentrado (5 ml). A solução resultante foi agitada a 25 º C durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo até a secura para se obter o sal do ácido clorídrico do 3-metoxi-azetidina A9 (0,48 g, 92 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,56 (s, 1H), 4,22-4,25 (m, 1 H), 4,06-4,10 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 2 H), 3,21 (s, 3H).

Cloridrato de 3- (3-fluoro-fenoxi)-azetidina (A10)

Esquema 12



A10-1 **A10-2** **A10**

[176] A uma solução de terc-butil éster de 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico

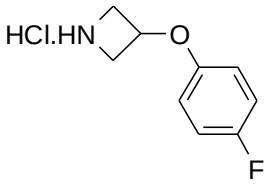
(2,0 g, 11,2 mmol) e Et_3N (3,12 ml, 22,4 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionado MsCl (0,92 ml, 11,6 mmol) gota a gota a 0 º C. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com salmoura (20 ml) e foi extraída com acetato de etila (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com éter de petróleo / AcOEt = 10: 1 a 2: 1) para originar composto A10-1 (2,0 g, 68 %)

[177] A uma solução de A10-1 (0,795 g, 3,16 mmol) em DMF (20 ml) foram adicionados 3-fluorofenol (0,357 g, 3,16 mmol) e Cs_2CO_3 (1,13 g, 3,48 mmol). A reação foi agitada a 80 º C durante 12 h até que a TLC mostrou que A10-1 tinha desaparecido. A mistura de reação foi diluída com salmoura (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (30 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com éter de petróleo / AcOEt = 10: 1 a 2: 1) para se obter composto A10-2 (0,35 g, 41 %)

[178] A uma solução de A10-2 (0,35 g, 1,31 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado ácido clorídrico concentrado (5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2h. O solvente foi evaporado para originar o produto desejado A10 (190 mg, 95 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32-7,38 (m, 1 H), 6,72-6,88 (m, 3H), 5,07-5,10 (m, 1 H), 4,41-4,46 (m, 2 H), 3,95-3,97 (m, 2 H)

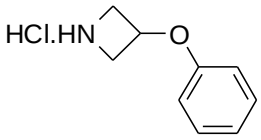
[179] Os seguintes intermediários foram preparados de um modo semelhante:

Cloridrato de 3- (4-Fluoro-fenoxi) -azetidina (A11)



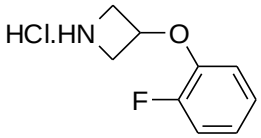
[180] 92 % de rendimento, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,13-7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,88-6,91 (m, 2H), 5,02-5,05 (m, 1 H), 4,39 -4,40 (m, 2 H), 3,94-3,95 (m, 2 H)

Cloridrato de 3- (fenoxi) -azetidina (A12)



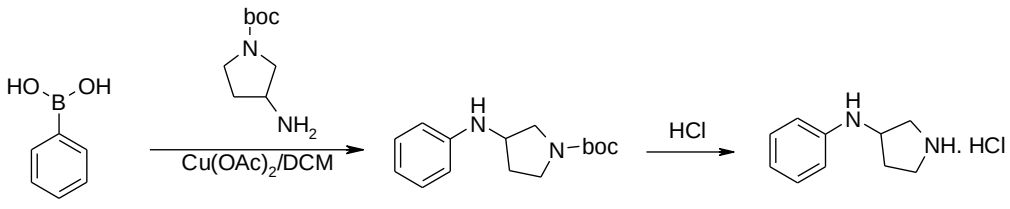
[181] 99 % de rendimento, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-7,34 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 2 H), 7,00-7,04 (m, 1 H), 6,85-6,87 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,05-5,08 (m, 1 H), 4,40-4,44 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2 H)

Cloridrato de 3- (2-Fluoro-fenoxi) -azetidina (A13)



[182] 95 % de rendimento, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26-7,31 (m, 1 H), 7,11-7,15 (m, 1 H), 6,96-7,05 (m, 2H), 5,09-5,13 (m, 1 H), 4,42-4,43 (m, 2H), 4,01-4,02 (m, 2 H)

Cloridrato de fenil-pirrolidin-3-il-amina (A14)



A14-1 **A14**

[183] A uma solução de ácido fenilborônico (500 mg, 4,1 mmol) e terc-butil éster de ácido 3-amino-pirrolidina-1-carboxílico (760 mg, 4,1 mmol) em DCM (50 mL) a temperatura ambiente, foi adicionado acetato cúprico (746 mg, 4,1 mmol). A suspensão foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com éter de petróleo /

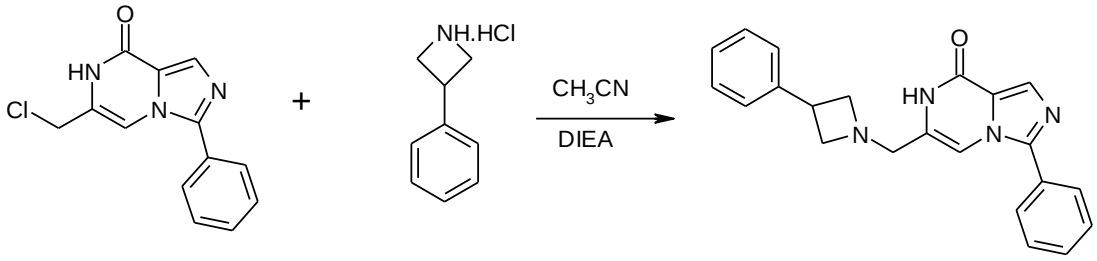
AcOEt = 10: 1) para se obter composto A14-1 (160 mg, 15 %).

[184] A uma solução de composto A14-1 (160 mg, 0,61 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado ácido clorídrico concentrado (5 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite, seguida por concentração em vácuo. O resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) e extraiu-se com DCM (100 mL x 3). As fases orgânicas foram secas com sulfato de sódio e concentrou-se *in vacuo* para se obter A14 (80 mg, 56 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) castanho: δ 9,86 (br s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2 H), 6,89 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,76-6,78 (d, J = 8 Hz, 2 H), 5,10 (br s, 1H), 4,30 (s, 1 H), 3,34 -3,51 (m, 4H), 2,33 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H).

Preparação de compostos alvo:

Exemplo 1

3-fenil-6- (3-fenil-azetidin-1-ilmetil) -7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona

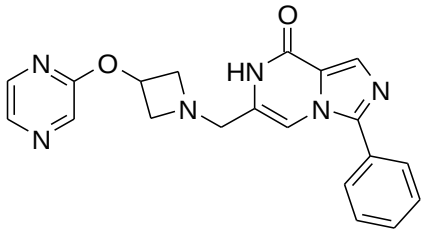


[185] A um frasco de 50 ml de fundo redondo, foram carregados o composto 12 (50 mg, 0,192 mmol), cloridrato de 3-fenil-azetidina (A1) (65 mg, 0,384 mmol), N, N-diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,576 mmol) e acetonitrila (5 mL). A solução resultante foi aquecida a refluxo durante 2 h. A solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (20 mL) e lavou-se com salmoura (30 mL). A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4, e concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (eluição com CH_2Cl_2 / metanol = 10: 1) para se obter o produto desejado (11,2 mg, 16 %) como um sólido branco. m / z = 357,2 $[M + 1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,78-7,98 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 3 H), 7,741 (s, 1H), 7,30-7,36 (m,

4H), 7,22-7,24 (m, 1 H), 3,80-3,84 (m, 2H), 3,76-3,77 (m, 1 H), 3,53 (s, 2H), 3,33-3,37 (m, 2 H).

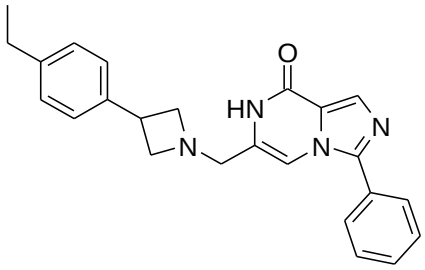
[186] Os seguintes compostos foram preparados de um modo semelhante:

3-fenil-6- [3- (pirazin-2-iloxi) -azetidina-1-ilmetil] -7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



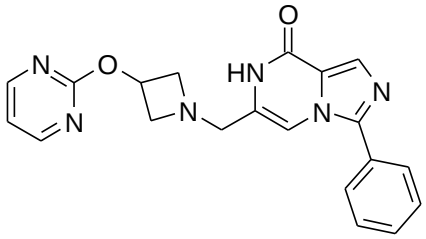
[187] 10 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,05 (dd, J = 2,8 Hz, 1,2 Hz, 1 H), 7,73-7,75 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 3 H), 7,13 (s, 1H), 5,25-5,31 (m, 1 H), 3,88-3,92 (m, 2 H), 3,49 (s, 2H), 3,25-3,28 (m, 2 H).

6- [3- (4-Etil-fenil) -azetidin-1-ilmetil] -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



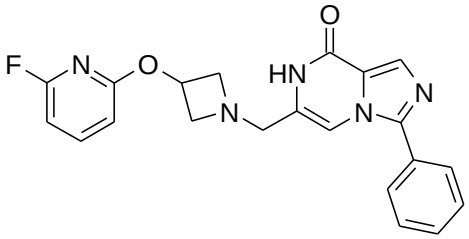
[188] 48 % de rendimento, m / z = 385,2 $[M + 1]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (s, 1 H), 8,06 (s, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,15-7,21 (m, 4 H), 7,10 (s, 1H), 3,69-3,78 (m, 3 H), 3,41 (s, 2H), 3,23-3,26 (m, 2 H), 2,64 (q, J = 7,2 Hz , 2 H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

3-fenil-6- [3- (pirimidin-2-iloxi) -azetidina-1-ilmetil] -7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



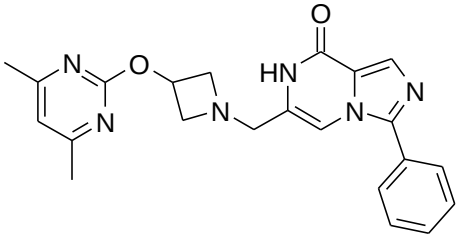
[189] 12 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 2H), 7,52 -7.58 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 6,98 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 3,94 (dd, J = 6,4, 8,8 Hz, 2 H), 3,48 (s, 2H), 3,29 (dd, J = 6,0, 8,8 Hz, 2 H).

6- [3- (6-Fluoro-piridin-2-iloxi) -azetidina-1-ilmetil] -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



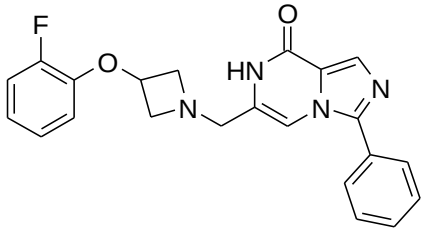
[190] 13 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,78-7,84 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 3 H), 7,39 (s, 1 H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 5,20-5,23 (m, 1 H), 3,87-3,91 (m, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,29-3,33 (m, 2 H).

6- [3- (4,6-Dimetil-pirimidin-2-iloxi) -azetidina-1-ilmetil] -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



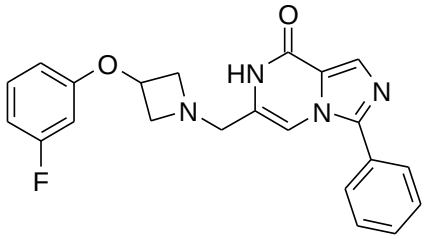
[191] 3 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (s, 1 H), 8,06 (s, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 7,53-7,54 (m, 3 H), 7,09 (s, 1 H), 6,68 (s, 1H), 5,25-5,28 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 3,45 (s, 2H), 3,22 (m, 2 H), 2,38 (s, 6 H).

6- [3- (2-Fluoro-fenoxi) -azetidina-1-ilmetil] -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



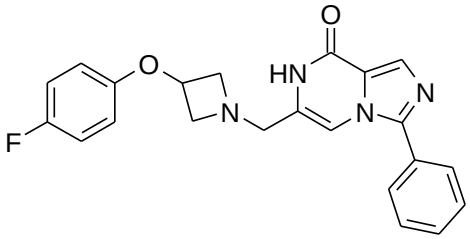
[192] 32 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 3H), 6,95-7,13 (m, 4H), 6,74-6,78 (m, 1 H), 4,85-4,87 (m, 1 H), 3,90-3,94 (m, 2 H), 3,50 (s, 2H), 3,30-3,33 (m , 2 H)

6- [3- (3-fluoro-fenoxi) -azetidina-1-ilmetil] -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[193] 21 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (s, 1 H), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 3H), 7,10-7,26 (m, 1 H), 7,10 (s, 1H), 6,67-6,68 (m, 1 H), 6,51-6,54 (m, 1 H), 6,45-6,48 (m, 1 H), 4,77-4,80 (m, 1 H), 3,85-3,89 (m, 2 H), 3,46 (s, 2H), 3,21-3,25 (m, 2 H)

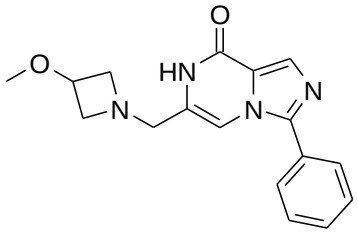
6- [3- (4-Fluoro-fenoxi) -azetidina-1-ilmetil] -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[194] 23 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 3 H), 7,09 (s, 1 H), 6,94-6,99 (m, 2H),

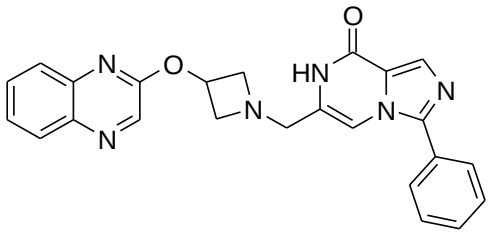
6,67-6,70 (m, 2H), 4,73-4,76 (m, 1 H), 3,83-3,87 (m, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,19-3,23 (m, 2 H)

6- (3-Metoxi-azetidin-1-ilmetil) -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



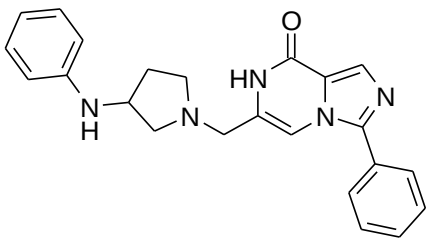
[195] 25 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 7,75-7,77 (d, J = 1,6, 8,4 Hz, 2 H), 7,53-7,59 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 3,67-3,70 (m, 2 H), 3,43 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,02-3,06 (m , 2 H).

3-fenil-6- [3- (quinoxalin-2-iloxi) -azetidina-1-ilmetil] -7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[196] 22 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,79 (d , J = 8,0 Hz, 2 H), 7,66-7,74 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,12 (s, 1 H), 5,45 (m, 1 H), 3,97-4,00 (dd, J = 6,4, 8,0 Hz, 2 H), 3,49 (s, 2H), 3,02-3,06 (dd, J = 5,6, 8,0 Hz, 2 H).

3-fenil-6- (3-fenilamino-pirrolidin-1-ilmetil) -7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona

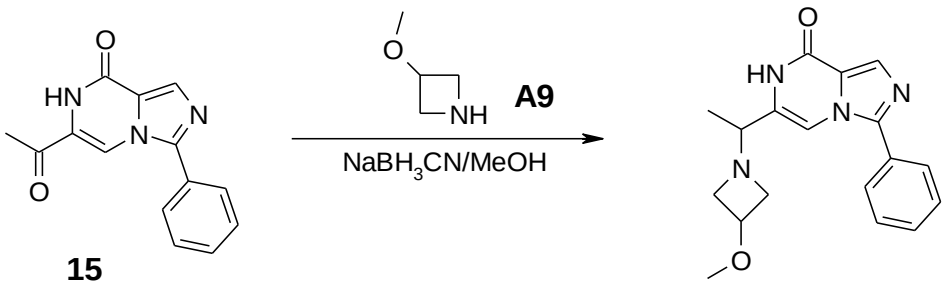


[197] 12 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,41 (s, 1 H), 8,07

(s, 1 H), 7,73 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,52 (m, 3 H), 7,17 (t , 2 H). 7,10 (s, 1 H), 6,72 (t, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,02-4,10 (br s, 1H), 3,43 (m, 2 H), 2,86 (m, 2 H), 2,63 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H).

Exemplo 2

6- [1- (3-Metoxi-azetidin-1-il) -etil] -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



15

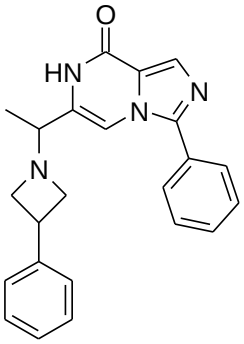
[198] A uma solução do composto 15 (200 mg, 0,79 mmol) e do composto A9 (146 mg, 1,18 mmol) em metanol (5 mL) foram adicionados $NaBH_3CN$ (497 mg, 7,9 mmol) em porções, seguido de 3 gotas de HOAc. A mistura resultante foi agitada a 25 ° C durante 6 dias. LC-MS mostrou que o material de partida foi quase consumido. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com água (40 mL), extraiu-se com CH_2Cl_2 (30 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secou-se sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (eluindo com CH_2Cl_2 / MeOH = 10: 1) para se obter o produto desejado (90 mg, 36 %) como um sólido branco.

[199] LC-MS: t_R = 2,443 min, m / z = 325,0 $[M + 1]^+$.

[200] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (s, 1 H), 8,06 (s, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 3 H), 7,10 (s, 1 H), 3,99-4,02 (m, 1 H), 3,62-3,65 (m, 1 H), 3,49-3,52 (m, 1 H), 3,25 (s, 3H), 3,09-3,14 (m, 1H), 2,97-3,00 (m, 1 H), 2,87-2,91 (m, 1 H), 1,23-1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

[201] Os seguintes compostos foram preparados de um modo semelhante:

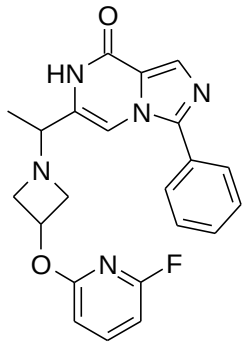
3-fenil-6- [1- (3-fenil-azetidin-1-il) -etil] -7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[202] LC-MS: t_R = 3,537 min, m / z = 371,1 $[M + 1]^+$.

[203] 12 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (s, 1 H), 8,07 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 2H), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 2 H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,22-7,23 (m, 1 H), 7,12 (s, 1H), 3,74-3,77 (m, 1 H), 3,64-3,69 (m, 2 H), 3,20-3,24 (m, 1 H), 3,14-3,17 (m, 2H), 1,25-1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

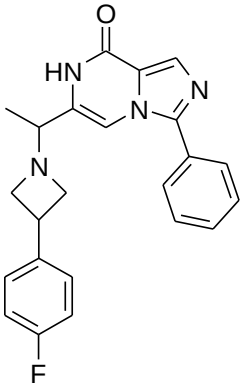
6- {1- [3- (6-Fluoro-piridin-2-iloxi) -azetidina-1-il] -etil} -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[204] LC-MS: t_R = 3,811 min, m / z = 406,1 $[M + 1]^+$.

[205] 15 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (s, 1H), 7,66-7,22 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 3 H), 7,27 (s, 1 H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,47 (m, 1 H), 5,06 (m, 1 H). 3,78 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,10-3,15 (m, 3 H), 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).

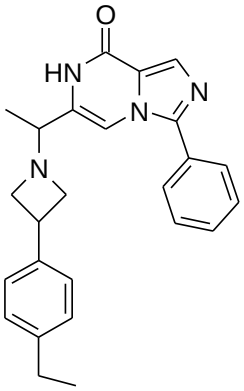
6- {1- [3- (4-Fluoro-fenil) -azetidin-1-il] -etil} -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[206] LC-MS: t_R = 3,980 min, m / z = 389,0 $[M + 1]^+$.

[207] 19 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,84 (s, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,24-7,30 (m, 3 H), 6,90 -6,94 (m, 2 H), 3,69 (m, 1 H), 3,54-3,62 (m, 2 H). 3,26 (m, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

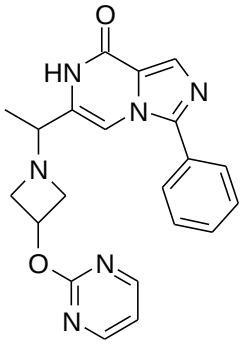
6- {1- [3- (4-Etil-fenil) -azetidin-1-il] -etil} -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[208] LC-MS: t_R = 4,384 min, m / z = 399,1 $[M + 1]^+$.

[209] 39 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,86 (s, 1 H), 7,68 (m, 2 H), 7,51 (m, 3 H), 7,31 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz , 2 H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,69 (m, 1 H), 3,52-3,60 (m, 2 H), 3,12 -3,18 (m, 3 H), 2,51 (m, 2 H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

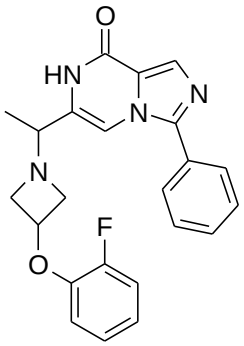
3-fenil-6- {1- [3- (pirimidin-2-iloxi) -azetidina-1-il] -etil} -7 H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[210] LC-MS: t_R = 2,508 min, m / z = 389,0 $[M + 1]^+$.

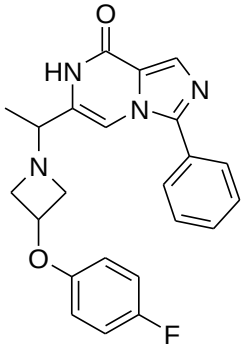
[211] 18 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,65 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1H), 7,77-7,79 (m, 2H), 7,53 -7,60 (m, 3 H), 7,32 (s, 1H), 7,14-7,16 (m, 1 H). 5,11 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,11 (m, 2 H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

6- {1- [3- (2-Fluoro-fenoxi) -azetidina-1-il] -etil} -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



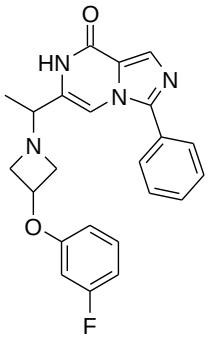
[212] 27 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,43-8,50 (m, 1 H), 8,09 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7.02- 7,15 (m, 3H), 6,91-6,96 (m, 1 H), 6,73-6,78 (m, 1 H), 4,79-4,84 (m, 1 H), 3,76-3,93 (m, 2 H), 3.18- 3,32 (m, 3H), 1,30-1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

6- {1- [3- (4-Fluoro-fenoxi) -azetidina-1-il] -etil} -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



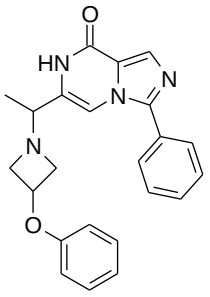
[213] 30 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (s, 1 H), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,67-6,71 (m, 2H), 4,76-4,78 (m, 1 H), 3,73-3,74 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 3H), 1,23-1,29 (m, 3 H)

6- {1- [3- (3-fluoro-fenoxi) -azetidina-1-il] -etil} -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



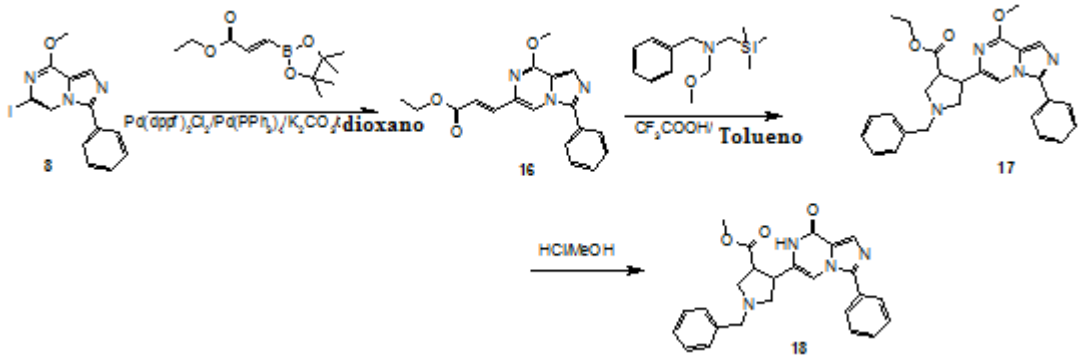
[214] 20 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,10-7,26 (m , 1 H), 7,11 (s, 1H), 6,65-6,70 (m, 1 H), 6,45-6,54 (m, 1 H), 6,45-6,49 (m, 1 H), 4,73-4,76 (m, 1 H), 3,72-3,88 (m, 2H), 3,11-3,24 (m, 3 H), 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 3 H)

6- [1- (3-fenoxi-azetidin-1-il) -etil] -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[215] 23 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (s, 1 H), 8,06 (s, 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,53-7,54 (m, 3H), 7,24-7,26 (m, 2 H), 7,09-7,11 (s, 1H),, 6,97-6,98 (m, 1 H), 6,73-6,76 (m, 2H), 4,76-4,78 (m, 1 H), 3,72-3,87 (m, 2H), 3,11-3,22 (m, 3H), 1,21-1,28 (m, 3 H)

Metil éster do ácido 1-benzil-4- (8-oxo-3-fenil-7,8-di-hidro-imidazo [1,5-a] pirazin-6-il) - pirrolidina-3-carboxílico



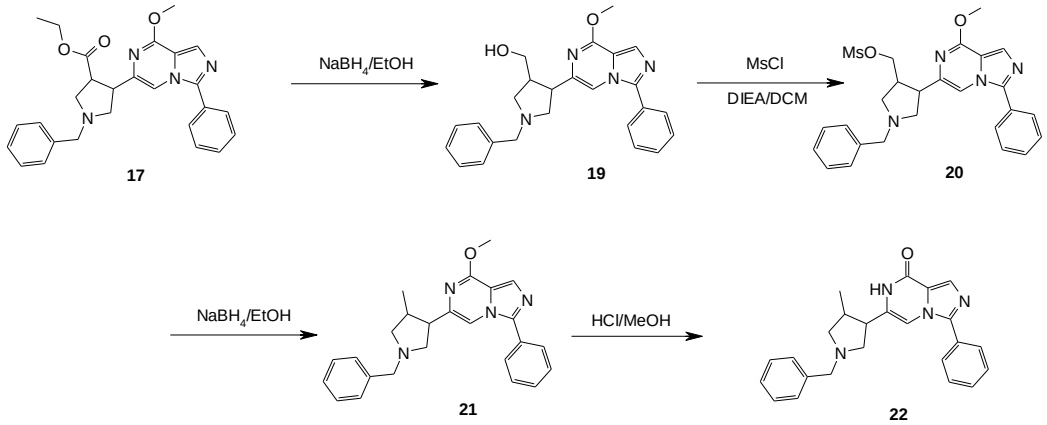
[216] A mistura de etil éster de ácido 3- (4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il) -acrílico (6,44 g, 28,5 mmol) (preparado de acordo com o método descrito em Organic Letters, 2010, Vol.12, No. 5, 1024-1027.), composto 8 (5 g, 14,2 mmol), K_2CO_3 (5,9 g, 42,7 mmol) e 1,4-dioxano (150 ml) foi desgaseificada purgando com N_2 três vezes, antes de tetra-kis (trifenilfosfina) paládio (0) (165 mg, 0,14 mmol) e Pd (dppf) $2Cl_2$ (521 mg, 0,71 mmol) serem adicionados. A mistura de reação foi agitada a 75 º C durante 48 horas, sob uma atmosfera de N_2. A mistura foi filtrada, concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com éter de petróleo / AcOEt = 20: 1 a 5: 1) para originar o composto 16 (4,2 g, 91 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (s, 1 H), 7,82 (s, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 3 H), 7,42 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,24-4,29 (m, 2 H), 4,15 (s, 3H), 1,32-1,36 (m, 3 H).

[217] A uma solução de benzil-metoximetil-trimetilsilanilmetil-amina (15,4 g, 65 mmol) em tolueno (100 mL) foi adicionado o composto 16 (4,2 g, 13 mmol),

seguido por adição gota a gota de TFA (3,0 g, 26 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a 50 ° C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com CH_2Cl_2 / metanol = 200: 1 a 20: 1) para originar o composto 17 (5,1 g, 86 %).

[218] A uma solução do composto 17 (20 mg, 0,044 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado solução de HCl a 6N (5 ml) (aq.). A solução resultante foi agitada a 50 º C durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* até a secura. A solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) foi adicionado e o produto foi extraído com DCM (20 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (ebulição com CH_2Cl_2 / metanol = 15: 1) para se obter o composto 18 (1,5 mg, 8 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,58-9,60 (m, 1 H), 8,03 (s, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7.29- 7,38 (m, 5 H), 7,04 (s, 1H), 3,78-3,80 (m, 1 H), 3,72 (s, 3H), 3,61-3,64 (m, 1 H), 3,36-3,48 (m, 2 H), 3,09-3,12 (m, 1 H), 2,98-2,99 (m, 1 H), 2,42-2,57 (m, 2 H).

6- (1-Benzil-4-metil-pirrolidin-3-il) -3-fenil-7H-imidazo [1,5-a] pirazin-8-ona



[219] A uma solução do composto 17 (1,8 g, 3,9 mmol) em EtOH (100 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (0,73 g, 19,7 mmol) a 0 º C. A mistura de reação foi aquecida a refluxo durante a noite. Água (200 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com DCM (100 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com CH_2Cl_2 / metanol = 200: 1 a 20: 1) para originar o composto 19 (0,91 g, 56 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,74-7,81 (m, 3 H), 7,66 (s, 1H), 7,44-7,54 (m, 5 H), 7,34-7,36 (m, 3 H), 4,08 (s , 3 H), 3,87-3,97 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 3,31-3,38 (m, 2H), 2,62-3,13 (m, 5 H).

[220] A uma solução do composto 19 (100 mg, 0,24 mmol) e DIEA (94,2 mg, 0,72 mmol) em DCM (20 mL), foi adicionado MsCl (138 mg, 1,2 mmol) a 0 º C. A mistura de reação foi agitada a 25 ° C durante a noite. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL) e lavou-se com salmoura (30 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluído com CH_2Cl_2 / metanol = 200: 1 a 20: 1) para se obter o composto 20 (55 mg, 46 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68-7,73 (m, 3 H), 7,61 (s, 1H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,19-7,33 (m, 5H), 4.21- 4,27 (m, 2 H), 4,01 (s, 3H), 3,71-0,81 (m, 2H), 2,73-3,14 (m, 9 H).

[221] A uma solução do composto 20 (230 mg, 0,47 mmol) em EtOH (20 ml), foi adicionado $NaBH_4$ (86 mg, 2,3 mmol) a 0 º C. A mistura de reação foi aquecida a refluxo durante a noite. Água (50 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com DCM (50 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluída com CH_2Cl_2 / metanol = 200: 1 a 20: 1) para se obter o composto 21 (120 mg, 64 %).

[222] A uma solução do composto 21 (120 mg, 0,3 mmol) em metanol (30 mL), foi adicionada solução (aq.) de HCl a 6 N (10 ml). A solução resultante foi agitada a 50 º C durante 16 h. A solução de reação foi concentrada *in vacuo* até a secura. Solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com DCM (30 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi purificado por

meio de TLC preparativa (eluindo com CH_2Cl_2 / metanol = 20: 1) para se obter o composto 22 (30,4 mg, 26 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,78-7,79 (m, 2H), 7,38-7,76 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 3,41-3,65 (m, 3 H), 2,91-3,06 (m, 2H), 2,60-2,63 (m, 1 H), 1,16-1,18 (m, 3 H).

ENSAIO *IN VITRO*

Ensaio de inibição de PDE9

[223] Um ensaio de PDE9 pode, por exemplo, ser realizado como se segue: O ensaio é realizado em amostras de 60 uL contendo uma quantidade fixa de enzima de PDE relevante (suficiente para converter de 20 a 25 % do substrato de nucleotídeo cíclico), um tampão (50 mM de HEPES, pH 7,6; 10 mM de $MgCl_2$; Tween 20 a 0,02 %), 0,1 mg / mL de BSA, 225 pCi de substrato de nucleotídeo cíclico marcado com ^{3}H, cAMP marcado com trítio até uma concentração final de 5 nM e variando as quantidades de inibidores. As reações são iniciadas por adição do substrato de nucleotídeo cíclico, e as reações são deixadas prosseguir durante uma hora a temperatura ambiente antes de ser terminada por meio de mistura com 15 uL de 8 mg / mL de grânulos de SPA de silicato de ítrio (Amersham). Os grânulos são deixados a sedimentar durante uma hora no escuro antes das placas serem contadas em um contador Microbeta Wallac 1450. O sinal medido pode ser convertido para a atividade em relação a um controle não inibido (100 %) e os valores de IC_{50} pode ser calculados utilizando a extensão XLFit para Excel.

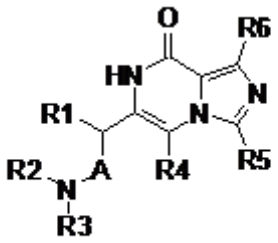
[224] No contexto da presente invenção, o ensaio foi realizado em 60 uL de tampão de ensaio (50 mM de HEPES, pH 7,6; 10 mM de $MgCl_2$; 0,02 % de Tween 20) contendo PDE9 suficiente para converter de 20 a 25 % dos 10 nM de ^{3}H-cAMP e quantidades variáveis de inibidores. Após uma incubação de 1 hora as reações foram terminadas por adição de 15 uL de 8 mg / mL de grânulos de SPA de silicato de ítrio (Amersham). Os grânulos foram deixados a sedimentar

durante uma hora no escuro antes das placas serem contadas em um contador Microbeta Wallac 1450. Os valores de IC_{50} foram calculados por regressão não linear utilizando XLfit (IDBS).

[225] Os resultados das experiências mostraram que os compostos testados da invenção inibem a enzima de PDE9 com valores de IC_{50} inferiores a 250 nM.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura (I):

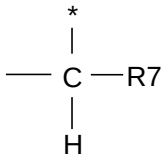


(I)

em que R2 é ciclizado com R1 para formar um anel de 4 a 5 membros ou R2 é ciclizado com R3 para formar um anel de 5 a 6 membros,

em que R1, R2 e R3 são:

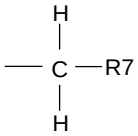
R1, quando ciclizado com R2, é



em que R7 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, e

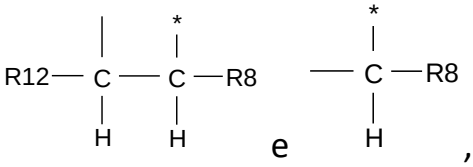
em que * indica o ponto de ciclização, e

R1, quando não ciclizado, é selecionado a partir do grupo consistindo em H



e , em que R7 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, e $-C_3H_7$,

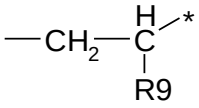
R2 é um grupo selecionado a partir do grupo constituído por



em que R8 e R12 são independentemente selecionados a partir do grupo

que consiste em H, -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7, e

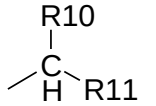
em que * indica o ponto de ciclização, e



R3, quando ciclizado com R2, é

em que * indica o ponto de ciclização, e

em que R9 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila C_1-C_6, alquila ramificada C_3-C_6, cicloalquila C_3-C_6, arila C_6-C_{10}, arila substituída C_6-C_{10}, heteroarila C_3-C_9, heteroarila substituída C_3-C_9, alcóxi C_1-C_6, alcóxi ramificado C_3-C_6, cicloalcóxi C_3-C_6, arilóxi C_6-C_{10}, arilóxi substituído C_6-C_{10}, heteroarilóxi C_3-C_9, heteroarilóxi substituído C_3-C_9, em que os substituintes para arila C_6-C_{10}, heteroarila C_3-C_9, arilóxi C_6-C_{10} e heteroarilóxi C_3-C_9 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em -F, -Cl, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OCH_3, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$N(CH_3)_2$ e ciclopropila; e

R3, quando não ciclizado, é ,

em que

R10 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, -CH_3 e C_2H_5; e

R11 é selecionado a partir do grupo que consiste em arila C_6-C_{10}, arila substituída C_6-C_{10}, heteroarila C_3-C_9, heteroarila substituída C_3-C_9, em que os substituintes para arila C_6-C_{10} e heteroarila C_3-C_9 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em -F, -Cl, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OCH_3, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$N(CH_3)_2$ e ciclopropila;

R4 é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7, CF_3, CN, F e Cl;

R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em arila C_6-C_{10}, arila substituída C_6-C_{10}, heteroarila C_3-C_9, heteroarila substituída C_3-C_9, heterociclila C_3-C_6, heterociclila substituída C_3-C_6, cicloalquila C_3-C_6 e cicloalquila substituída

C_3-C_6, em que os substituintes para arila C_6-C_{10}, heteroarila C_3-C_9, heterociclila C_3-C_6 e cicloalquila C_3-C_6 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em -F, -Cl, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OCH_3, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$N(CH_3)_2$ e ciclopropila;

R6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, F, Cl, CN, -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7, e -CF_3;

A está ausente ou é -CH_2-;

e tautômeros e sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a uma ou mais heteroarilas de R5, R9 e R11, independentemente uma da outra, compreendem um ou dois átomos de nitrogênio.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em:

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-FENIL-6-[(3-PIRAZIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-FENIL-6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-[(6-FLUORO-2-PIRIDIL)OXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-FENIL-6-[1-(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-FENIL-6-[(3-FENILAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-

ONA,

1-BENZIL-4-(8-OXO-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)PIRROLIDINA-3-CARBOXILATO DE METILA,

6-[[3-(4-ETILFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]PROPIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-FENIL-6-[(3-QUINOXALIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-IL)OXIAZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-FENIL-6-[1-(3-PIRAZIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(3-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-ANILINOPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-FENIL-6-[1-(3-FENILAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-FENOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)-FENIL-METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[3-(3-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-(3-FENOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[3-[(6-FLUORO-2-PIRIDIL)OXI]AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[3-(4-METIL-2-PIRIDIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[3-(4-ETILFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-(1-BENZIL-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL)-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

4-[1-[(8-OXO-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA,

3-FENIL-6-[1-(3-PIRIMIDIN-2-ILAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-

A]PIRAZIN-8-ONA,

3-FENIL-6-[[3-(2-PIRIDIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

4-[1-[1-(8-OXO-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)ETIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA,

3-CICLOPENTIL-6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[1-[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[1-(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[4-METIL-1-(2-PIRIDILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-3-FENIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-BENZILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[[3-(3-METILQUINOXALIN-2-IL)OXIAZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[1-[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[[3-(4-DIMETILAMINOFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-DIMETILAMINOFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[1-[3-(2-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-PIRAZIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-BENZILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-CICLOPENTIL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[(3-ISOPROPOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[(3-ISOBUTOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-6-[1-[3-(4-DIMETILAMINOFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[(6-FLUORO-2-PIRIDIL)OXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(2-PIRIDIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(2-PIRIDIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-

IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-6-[[3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-[(6-FLUORO-2-PIRIDIL)OXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-ANILINOPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-BENZILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-FENILAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-6-[[3-[5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDIL]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(3-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-QUINOXALIN-2-ILOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-FENOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDIL]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-ETILFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[4-METIL-1-[[6-(TRIFLUOROMETIL)-3-PIRIDIL]METIL]PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

4-[1-[(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]OXIBENZONITRILA,

6-[4-METIL-1-(2-PIRIDILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-PIRIDILOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(3-PIRIDILOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-FENOXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[(3-PIRIMIDIN-2-ILOXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(4-PIRIDILOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(3-PIRIDILOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[4-METIL-1-(PIRIMIDIN-2-ILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-3-

TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-(3-PIRIMIDIN-2-ILAZETIDIN-1-IL)ETIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

4-[1-[[3-(4-FLUOROFENIL)-8-OXO-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL]METIL]AZETIDIN-3-IL]OXIBENZONITRILA,

3-[1-[[3-(4-FLUOROFENIL)-8-OXO-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL]METIL]AZETIDIN-3-IL]OXIBENZONITRILA,

3-[1-[(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]OXIBENZONITRILA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

4-[1-[[3-(4-FLUOROFENIL)-8-OXO-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL]METIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA,

6-[4-METIL-1-(QUINOXALIN-6-ILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

4-[[3-METIL-4-(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)PIRROLIDIN-1-IL]METIL]BENZONITRILA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

1-BROMO-3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[(6-METOXI-3-PIRIDIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[4-METIL-1-[(5-METILPIRAZIN-2-IL)METIL]PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-[(4-FLUOROFENIL)METOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-6-[[3-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-CICLOPENTIL-1,5-DIFLUORO-6-[(3-FENILAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

4-[1-[(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA,

3-[1-[(8-OXO-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)METIL]AZETIDIN-3-IL]BENZONITRILA,

6-[[3-[(4-CLOROFENIL)METOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-CLOROFENIL)-6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

1-BROMO-3-(4-CLOROFENIL)-6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-6-METIL-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(P-TOLILMETOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[4-METIL-1-(2-PIRIDILMETIL)PIRROLIDIN-3-IL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-(CICLOHEXILMETIL)-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-(3-ISOPROPOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-(3-ISOPROPOXIAZETIDIN-1-IL)ETIL]-3-TETRAHIDROPIRAN-4-IL-7H-

IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(4-CLOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[1-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-4-METIL-PIRROLIDIN-3-IL]-3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENOXI]AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

6-[[3-(2,6-DIFLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-(4-FLUOROFENIL)-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(3,5-DIFLUOROFENIL)-6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[3-(4-FLUOROFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-TETRAHIDROFURAN-3-IL-6-[[3-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]PIRROLIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4-FLUOROFENIL)-6-[1-[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]ETIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)-6-[[3-(4-METOXIFENIL)AZETIDIN-1-IL]METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA,

3-(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)-6-[(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA, e

6-[[3-(4-FLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-IL]METIL]-3-TETRAHIDROFURAN-3-IL-7H-IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-8-ONA

e sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de ser para uso no tratamento de um distúrbio neurodegenerativo, em que o distúrbio neurodegenerativo é selecionado a partir do grupo que consiste em mal de Alzheimer, deficiência mental; CIAS, distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade; e declínio cognitivo relacionado à idade, distúrbio psicótico induzido por substância, por exemplo, psicose induzida pelo álcool, anfetaminas, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides ou fenciclidina.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é:

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

7. Uso de um composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio neurodegenerativo, em que o distúrbio neurodegenerativo é selecionado a partir do grupo que consiste em mal de Alzheimer, deficiência mental; CIAS, distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade; e declínio cognitivo relacionado à idade, distúrbio psicótico induzido por substância, por exemplo, psicose induzida pelo álcool, anfetaminas, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides ou fenciclidina.

8. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e um ou mais veículos, diluentes e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.