



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030635

(51)⁷ C07D 487/04; A61K 31/4985; A61P 25/00 (13) B

(21) 1-2017-04271

(22) 29/04/2016

(86) PCT/EP2016/059583 29/04/2016

(87) WO 2016/174188 03/11/2016

(30) PA 2015 00261 30/04/2015 DK; PA 2015 00666 29/10/2015 DK; PA 2016 00202 04/04/2016 DK

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/01/2018 358A

(73) H. LUNDBECK A/S (DK)

Otteliavej 9, 2500 Valby, Denmark

(72) KEHLER, Jan (DK); RASMUSSEN, Lars, Kyhn (DK); LANGGÅRD, Morten (DK); JESSING, Mikkel (DK); VITAL, Paulo, Jorge, Vieira (PT); JUHL, Karsten (DK).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT IMIDAZOPYRAZINON LÀM CHẤT ỨC CHẾ

PHOSPHODIESTERAZA 1 (PDE1) VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất imidazopyrazinon làm chất ức chế phosphodiesteraza 1 (PDE1) và chế phẩm chứa nó, được sử dụng để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh và rối loạn tâm thần.

LĨNH VỰC KỸ THUẬT ĐƯỢC ĐỀ CẬP

Sáng chế đề xuất hợp chất là chất ức chế enzym PDE1 và sử dụng chúng làm thuốc, cụ thể là để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh và rối loạn tâm thần. Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế và các phương pháp điều trị các rối loạn bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế.

TÌNH TRẠNG KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Trong toàn bộ đơn này có viện dẫn đầy đủ đến các tài liệu công bố khác nhau. Việc bộc lộ các tài liệu công bố trong đơn này bằng cách viện dẫn nhằm mô tả đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Nucleotit vòng (cN) thông tin thứ hai, adenosin monophosphat vòng (cAMP) và guanosin monophosphat vòng (cGMP) đóng vai trò chính trong tăng truyền tín hiệu nội bào, bằng cách điều hòa protein kinaza phụ thuộc cN (PKA và PKG), EPAC (Protein Trao đổi Được hoạt hóa bằng cAMP), phosphoprotein phosphataza, và/hoặc kênh cation qua cửa cN. Trong noron, điều này bao gồm sự hoạt hóa của kinaza phụ thuộc cAMP và cGMP và sau đó là sự phosphoryl hóa protein tham gia vào sự điều hòa cấp tính của sự truyền qua synap cũng như là tham gia vào sự biệt hóa và tồn tại của noron. Nồng độ nội bào của cAMP và cGMP được điều hòa nghiêm ngặt bởi tốc độ sinh tổng hợp bằng xyclaza và bởi tốc độ thoái hóa bằng phosphodiesteraza (PDE, EC 3.1.4.17). PDE là hydrolaza lưỡng kim làm bất hoạt cAMP/cGMP bằng cách thủy phân xúc tác đối với liên kết este 3', tạo thành monophosphat 5' bất hoạt. Vì PDE tạo ra phương thức duy nhất để làm thoái hóa các nucleotit vòng cAMP và cGMP trong tế bào, PDE đóng vai trò thiết yếu trong việc truyền tín hiệu nucleotit vòng. Hoạt tính xúc tác của PDE tạo ra sự hòng hóc các cN trên phổ của các nồng độ cN trong tất cả tế bào, và cơ chế điều chỉnh biến đổi của chúng tạo ra sự tích thợp và giao tiếp chéo với vô số con đường truyền tín hiệu. Các PDE cụ thể được nhắm đến để làm rời rạc các ngăn bên trong tế bào mà chúng kiểm soát hàm lượng cN và khắc tạo môi trường vi

mô đối với nhiều signalosome cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, và Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

Trên cơ sở đặc trưng chất nền, các họ PDE có thể được chia thành ba nhóm: 1) PDE đặc hiệu cAMP, mà bao gồm PDE4, PDE7, và PDE8, 2) enzym chọn lọc cGMP PDE5 và PDE9, và 3) PDE chất nền kép, PDE1, PDE2, PDE3, cũng như là PDE10 và PDE11.

Tên trước đây là PDE kích thích calmodulin (CaM-PDE), PDE1 là duy nhất mà trong đó nó được điều biến phụ thuộc Ca^{2+} qua calmodulin (CaM, 16 kDa protein gắn Ca^{2+}) kết hợp với bốn Ca^{2+} (tham khảo, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, và Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Do đó, PDE1 thể hiện liên kết điều chỉnh có lợi giữa nucleotit vòng và Ca^{2+} nội bào. Họ PDE1 được mã hóa bởi ba gen: PDE1A (được lập bản đồ trên nhiễm sắc thể người 2q32), PDE1B (vị trí trên nhiễm sắc thể người, hcl: 12q13) và PDE1C (hcl: 7p14.3). Chúng có các vùng khởi động thay thế và làm tăng tập hợp protein bằng cách nối thay thế mà khác biệt ở thuộc tính điều hòa, ái lực chất nền, hoạt tính đặc hiệu, hằng số hoạt hóa đối với CaM, sự phân bố mô và khối lượng phân tử của chúng. Hơn 10 đồng phân ở người được xác định. Khối lượng phân tử của chúng thay đổi từ 58 đến 86 kDa đối với mỗi monome. Vùng điều chỉnh đầu tận cùng N mà chứa hai vùng liên kết Ca^{2+} /CaM và hai vị trí phosphorylation khác protein tương ứng của chúng và điều chỉnh các chức năng sinh hóa của chúng. PDE1 là PDE nền kép và kiểu phụ PDE1C có hoạt tính tương đương đối với cAMP và cGMP ($K_m \approx 1-3 \mu\text{M}$), trong khi đó kiểu phụ PDE1A và PDE1B có ưu tiên đối với cGMP (K_m đối với cGMP $\approx 1-3 \mu\text{M}$ và đối với cAMP $\approx 10-30 \mu\text{M}$).

Kiểu phụ PDE1 được làm giàu ở mức độ cao trong não và đặc biệt là ở trong thể vân (PDE1B), vùng hải mã (PDE1A) và vỏ não (PDE1A) và sự định vị này được bảo toàn giữa các loài (Amy Bernard và cộng sự *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). Trong vỏ não, PDE1A chủ yếu có mặt ở các lớp vỏ não sâu 5 và 6 (các lớp đầu ra), và được dùng làm yếu tố đánh dấu đặc trưng đối với các lớp vỏ não sâu. Chất ức chế PDE1 làm tăng cường hàm lượng của cN thông tin thứ hai dẫn đến tính dễ bị kích thích của neuron được tăng cường.

Do đó, PDE1 là đích chữa bệnh cho việc điều chỉnh các con đường truyền tín hiệu nội bào, tốt hơn là trong hệ thần kinh và các chất ức chế PDE1 có thể tăng cường các mức của các phân tử truyền tin thứ hai cAMP/cGMP dẫn đến sự điều biến của các quá trình noron và biểu hiện gen liên quan đến tính dẻo noron, yếu tố dinh dưỡng thần kinh, và phân tử bảo vệ thần kinh. Các thuộc tính tăng cường độ mềm dẻo của noron cùng với sự điều chỉnh đối với sự truyền qua synap làm cho chất ức chế PDE1 là ứng viên tốt để là chất trị liệu trong nhiều tình trạng bệnh thần kinh và tâm thần. Việc đánh giá chất ức chế PDE1 trong mô hình động vật (để kiểm tra xem ví dụ Blokland và cộng sự Expert Opinion on Therapeutic Patents (2012), 22(4), 349-354; và Medina, A. E. Frontiers in Neuropharmacology (2011), 5(Feb.), 21) đã đề xuất khả năng cho việc sử dụng để chữa bệnh của các chất ức chế PDE1 trong các rối loạn thần kinh, như ví dụ Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntingtons và rối loạn tâm thần như ví dụ Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), hội chứng chân không yên, trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS). Cũng có các đơn sáng chế đăng ký bảo hộ các chất ức chế PDE1 hữu dụng trong các bệnh mà có thể được giảm nhẹ bằng cách tăng cường truyền tín hiệu progesteron như rối loạn chức năng tình dục nữ (ví dụ WO 2008/070095).

WO 2013/053690 A1 bộc lộ Imidazopyrazinon mà là chất ức chế của enzym PDE9.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra thay thế cho các điều trị hiện có trên thị trường đối với rối loạn thoái hóa thần kinh và/hoặc rối loạn tâm thần, điều trị mà không hiệu quả ở tất cả các bệnh nhân. Vì vậy, vẫn có nhu cầu đối với phương pháp điều trị thay thế của các bệnh này.

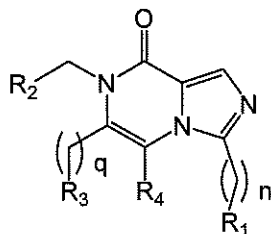
BẢN CHẤT KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Enzym PDE1 được biểu hiện ở Hệ Thần kinh Trung ương (CNS), làm cho họ gen này trở thành nguồn hấp dẫn của các đích mới để điều trị các rối loạn tâm thần và thoái hóa thần kinh.

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mà là chất ức chế PDE1, và do đó hữu dụng để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh và rối loạn tâm thần. Tốt hơn là, các hợp

chất này làm chất ức chế PDE1 ít nhất mạnh hơn gấp mười lần so với chất ức chế PDE9 để phòng ngừa các tác động không mong muốn tiềm tàng liên quan đến việc ức chế PDE9.

Theo đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó

n là 0 hoặc 1;

q là 0 hoặc 1;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, indanyl, indolin và heteroaryl có 5 cạnh; tất cả trong số chúng có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C₁-C₃ alkyl; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm vòng đơn vòng bão hòa có chứa 4-6 nguyên tử cacbon và 1-2 nguyên tử nitơ; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và sulfonamit; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm lactam có chứa 4-6 nguyên tử cacbon; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl và flo; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm ete hai vòng như, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl và flo; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl; tất cả

trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo, hydroxy, xyano hoặc metoxy; hoặc

R1 là C₁-C₃ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế bằng nhóm thế được chọn từ phenyl và heteroaryl có 5 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 cạnh này có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₃ alkyl; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm morpholin, tetrahydrofuran-3-amin, hexahydro-2*H*-furo[3,2-*b*]pyrrol và homomorpholin; tất cả trong số chúng có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₃ alkyl;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, phenyl, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa, oxetanyl, benzo[*d*][1,3]dioxolyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl; hoặc

R2 là phenyl hoặc pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, amino, xyano, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₃-C₅ xycloalkoxy, C₃-C₅ xycloalkyl-metoxyl, C₁-C₃ floalkoxy, và -NC(O)CH₃; hoặc

R2 là heteroaryl có 5 cạnh mà có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng C₁-C₃ alkyl;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁-C₅ alkyl, C₃-C₅ xycloalkyl và phenyl; hoặc

R3 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế một hoặc nhiều lần bằng C₁-C₃ alkyl; metyl được thế một, hai hoặc ba lần bằng flo; etyl được thế một, hai hoặc ba lần bằng flo;

R4 là hydro;

và các chất hổ biến và muối cộng được dụng của chúng;

với điều kiện là R2 và R3 không thể là hydro cùng lúc;

với điều kiện là, hợp chất có công thức (I) không phải là một trong ba hợp chất sau:

3-metyl-7-(4-(triflometoxy)benzyl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-butyl-3-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on; và

7-(4-metoxylbenzyl)-3-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on.

Liên quan đến Hợp chất I bao gồm bazơ tự do của Hợp chất I, muối được dụng của Hợp chất I, như muối cộng axit của Hợp chất I, hỗn hợp raxemic của Hợp chất I, hoặc chất đồng phân đối hình tương ứng và/hoặc chất đồng phân quang học của Hợp chất I, và các dạng đa hình và không định hình của Hợp chất I cũng như các dạng hổ biến của Hợp chất I. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như dạng solvat hóa với các dung môi được dụng như nước, etanol và tương tự. Nhìn chung, các dạng solvat hóa được xem là tương đương với dạng không solvat hóa nhằm thực hiện các mục đích của sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức (I) để dùng trong liệu pháp chữa bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức (I), để dùng trong điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm bao gồm Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần như Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS), hoặc bệnh về não khác như hội chứng chân không yên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo công thức (I), và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm bao gồm Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần như Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS), hoặc bệnh về não khác như hội chứng chân không yên, phương pháp này bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất theo công thức (I) cho bệnh nhân cần chúng.

MÔ TẢ CHI TIẾT SÁNG CHẾ

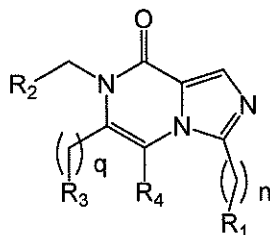
CÁC PHƯƠNG ÁN CỦA SÁNG CHẾ

Ký hiệu sau đây được áp dụng: phương án theo sáng chế được ký hiệu là Ei, trong đó i là số nguyên để chỉ số của phương án. Phương án Ei cụ thể hóa phương án cụ thể của phương án được liệt kê trước đó Ei được xác định là Ei(Ei), ví dụ E2(E1) nghĩa là theo phương án E2 của phương án E1.

Khi một phương án là kết hợp của hai phương án thì ký hiệu tương tự Ei (Ei và Ei), ví dụ E3(E2 và E1) nghĩa là theo phương án E3 của một phương án bất kỳ trong các phương án E2 và E1

Khi một phương án là kết hợp của nhiều hơn hai phương án thì ký hiệu tương tự Ei (Ei, Ei và Ei), ví dụ E4(E1, E2 và E3) nghĩa là theo phương án E4 của một phương án bất kỳ trong các phương án E1, E2 và E3

Theo phương án thức nhất E1, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó

n là 0 hoặc 1;

q là 0 hoặc 1;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, indanyl, indolin và heteroaryl có 5 cạnh; tất cả trong số chúng có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C₁-C₃ alkyl; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm vòng đơn vòng bão hòa có chứa 4-6 nguyên tử cacbon và 1-2 nguyên tử nitơ; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo và sulfonamit; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm lactam có chứa 4-6 nguyên tử cacbon; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl và flo; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm ete hai vòng như, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl và flo; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, flo, hydroxy, xyano hoặc metoxy; hoặc

R1 là C₁-C₃ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế bằng nhóm thế được chọn từ phenyl và heteroaryl có 5 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 cạnh này có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₃ alkyl; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm morpholin, tetrahydrofuran-3-amin, hexahydro-2H-furo[3,2-b]pyrrol và homomorpholin; tất cả trong số chúng có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₃ alkyl;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, phenyl, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa, oxetanyl, benzo[d][1,3]dioxolyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl; hoặc

R2 là phenyl hoặc pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, amino, xyano, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₃-C₅ xycloalkoxy, C₃-C₅ xycloalkyl-metoxo, C₁-C₃ floalkoxy, và -NC(O)CH₃; hoặc

R2 là heteroaryl có 5 cạnh mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₃ alkyl;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁-C₅ alkyl, C₃-C₅ xycloalkyl và phenyl; hoặc

R3 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế một hoặc nhiều lần bằng C₁-C₃ alkyl; metyl được thế một, hai hoặc ba lần bằng flo; etyl được thế một, hai hoặc ba lần bằng flo;

R4 là hydro;

và các chất hỗ biến và muối cộng được dụng của chúng;

với điều kiện là R2 và R3 không thể là hydro cùng lúc;

với điều kiện là, hợp chất có công thức (I) không phải là một trong ba hợp chất sau:

3-metyl-7-(4-(triflometoxy)benzyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-butyl-3-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on; và

7-(4-metoxymethyl)-3-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on.

E2(E1)

n là 0 hoặc 1;

q là 0 hoặc 1;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm, C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, phenyl, và C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa; hoặc

R2 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế bằng một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁-C₃ alkyl và metoxy;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₃ alkyl, halogen và benzyl;

R4 là hydro.

E3(E1 hoặc E2) R1 là tetrahydropyranyl.

E4(E1 hoặc E2) R1 là C₁-C₃ alkyl hoặc C₃-C₅ xycloalkyl.

E5(E4) R1 là propyl hoặc cyclopropyl

E6(E1 đến E5) R2 là phenyl.

E7(E1 đến E5) R2 được thế phenyl, trong đó một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, metyl và metoxy.

E8(E1 đến E5) R2 là C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa.

E9(E1 và E8) R2 là C₅-C₇ xycloalkyl đơn vòng bão hòa.

E10(E1 đến E5) R2 là C₁-C₃ alkyl.

E11(E1 và E10) R2 là methyl, ethyl hoặc isopropyl

E12(E1 đến E11) R3 là brom

E13(E1 đến E11) R3 là methyl

E14(E1 đến E11) R3 được chọn từ hydro và methyl; và

R2 được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, phenyl, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl; hoặc

R2 là phenyl hoặc pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, amino, xyano, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ floalkoxy, và -NC(O)CH₃; hoặc

R2 là heteroaryl có 5 cạnh mà có thể được thế bằng C₁-C₃ alkyl.

E15(E1 đến E14) n là 0.

E16(E1 đến E14) n là 1.

E17(E1 đến E15) q là 0.

E18(E1 đến E15) q là 1.

E19(E1), hợp chất có công thức (I) được chọn trong số các hợp chất được liệt kê trong Bảng 1, dưới dạng bazơ tự do, một hoặc nhiều các chất hỗ biến của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

E20(E1 đến E19) hợp chất có giá trị IC₅₀ của PDE1A, PDE1B hoặc PDE1C, được xác định như được mô tả trong phần "Thử nghiệm ức chế PDE1", của 10 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 5 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 4 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 3 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 2 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 1 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 500 nM hoặc nhỏ hơn, như 400 nM hoặc nhỏ hơn, như 300 nM hoặc nhỏ hơn, như 200 nM hoặc nhỏ hơn, như 100 nM hoặc nhỏ hơn.

E21(E1) hợp chất được chọn từ các hợp chất được liệt kê trong Bảng 1 và muối được dụng của chúng.

E22(E1 đến E21) hợp chất là chất ức chế PDE1 ít nhất mạnh hơn 10 lần so với chất ức chế PDE9, như chất ức chế PDE1 ít nhất mạnh hơn 50 lần so với chất ức chế PDE9 hoặc thậm chí chất ức chế PDE1 ít nhất mạnh hơn 100 lần so với chất ức chế PDE9.

E23(E1 đến E22) hợp chất để dùng làm thuốc.

E24(E1 đến E22) hợp chất để dùng trong điều trị Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD).

E25(E1 đến E22) được phẩm chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (E1) đến (E22), và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và tá dược được dụng.

E26(E25) được phẩm để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm bao gồm Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần như Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS) hoặc bệnh về não khác như hội chứng chân không yên.

E27(E1 đến E22) hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (E1) đến (E22) để dùng trong điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm bao gồm Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần như Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS) hoặc bệnh về não khác như hội chứng chân không yên.

E28(E1 đến E22) phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm bao gồm Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần như Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS) hoặc bệnh về não khác như hội chứng chân không yên, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng này lượng của hợp chất có công thức I hiệu quả trong ức chế PDE1.

E29 (E1 đến E22) Việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (E1) đến (E21) trong sản xuất thuốc để dùng trong điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, được chọn từ nhóm bao gồm Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần như Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS) hoặc bệnh về não khác như hội chứng chân không yên.

ĐỊNH NGHĨA

ENZYM PDE1

Họ isozym PDE1 bao gồm nhiều chất đồng phân PDE1 biến thể ghép nối. Có ba kiểu phụ là PDE1A, PDE1B và PDE1C, được chia tiếp thành nhiều chất đồng phân. Trong bối cảnh của sáng chế PDE1 và các enzym PDE1 là đồng nghĩa và đề cập đến các enzym PDE1A, PDE1B và PDE1C cũng như các dạng đồng phân của chúng trừ khi có quy định khác.

NHÓM THỂ

Như được sử dụng trong bối cảnh của sáng chế, thuật ngữ “halo” và “halogen” được sử dụng thay đổi lẫn nhau và để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Khoảng được cho có thể được biểu thị hoán đổi với “-” (dấu gạch ngang) hoặc “đến”, ví dụ thuật ngữ “C₁-C₃ alkyl” tương đương với “C₁ đến C₃ alkyl”.

Các thuật ngữ “C₁-C₃ alkyl”, “C₁-C₄ alkyl”, “C₁-C₅ alkyl”, “C₁-C₆ alkyl”, “C₁-C₇ alkyl” và “C₁-C₈ alkyl” đề cập đến hydrocarbon bão hòa mạch thẳng (tức là không phân nhánh) hoặc mạch nhánh có từ một đến tám nguyên tử cacbon, tất cả. Các ví dụ của các nhóm này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, n-hexyl, n-heptyl và n-octyl.

Thuật ngữ C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa đề cập đến xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Thuật ngữ C₃-C₅ xycloalkyl đề cập đến xyclopropyl, xyclobutyl và xyclopentyl.

Thuật ngữ C₁-C₃ alkoxy đề cập đến gốc có công thức OR, trong đó R thể hiện C₁-C₃ alkyl như được xác định ở trên. Thuật ngữ C₃-C₅ xycloalkoxy đề cập đến gốc có công

thức OR, trong đó R thể hiện C₃-C₅ xycloalkyl như được xác định ở trên. Thuật ngữ C₃-C₅ xycloalkyl-metoxyl đề cập đến gốc có công thức OCH₂R, trong đó R thể hiện C₃-C₅ xycloalkyl như được xác định ở trên. C₁-C₃ floalkoxy đề cập đến C₁-C₃ alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều flo.

heteroaryl có 5 cạnh được xác định là vòng thơm có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở thiazol, thiophen và isoxazol.

Thuật ngữ "lactam có chứa 4-6 nguyên tử cacbon" đề cập đến pyrrolidin-2-on, piperidin-2-on hoặc azepan-2-on

DẠNG ĐỒNG PHẦN

Khi hợp chất theo sáng chế có chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng việc đề cập đến hợp chất bất kỳ sẽ, trừ khi được xác định theo cách khác, bao hàm hợp chất tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang cũng như là hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang ở tỷ lệ bất kỳ.

Vấn đề nêu trên cũng áp dụng khi hợp chất theo sáng chế có chứa hơn hai tâm không đối xứng.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ PDE1 VÀ CÁC CHẤT ỨC CHẾ PDE9

Trong bối cảnh của sáng chế hợp chất được xem là chất ức chế PDE1 nếu lượng cần để đạt mức IC₅₀ của một hoặc nhiều trong số ba dạng đồng phân PDE1 là 10 micro mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là nhỏ hơn 9 micro mol, như 8 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 7 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 6 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 5 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 4 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 3 micro mol hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 2 micro mol hoặc nhỏ hơn, như 1 micro mol hoặc nhỏ hơn, cụ thể là 500 nM hoặc nhỏ hơn. Theo các phương án được ưu tiên lượng cần của chất ức chế PDE1 cần để đạt mức IC₅₀ của PDE1B là 400nM hoặc nhỏ hơn, như 300 nM hoặc nhỏ hơn, 200nM hoặc nhỏ hơn, 100 nM hoặc nhỏ hơn, hoặc thậm chí 80 nM hoặc nhỏ hơn, như 50 nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ 25 nM hoặc nhỏ hơn.

Theo phương án được ưu tiên các hợp chất theo sáng chế ít nhất là chất ức chế PDE1 mạnh hơn gấp mười lần so với chất ức chế PDE9, cụ thể là lượng của hợp chất cần để đạt mức IC_{50} của một hoặc nhiều trong số ba dạng đồng phân PDE1 ít nhất là nhỏ hơn mười lần lượng của cùng hợp chất cần để đạt mức IC_{50} của enzym PDE9.

CÁC MUỐI DƯỢC DỤNG

Sáng chế còn bao gồm các muối của các hợp chất, thường là, muối dược dụng. Các muối này bao gồm các muối cộng axit dược dụng. Các muối cộng axit bao gồm các muối của axit vô cơ cũng như axit hữu cơ.

Các ví dụ đại diện về axit vô cơ thích hợp bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit phosphoric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit nitric và chất tương tự. Các ví dụ đại diện của axit hữu cơ thích hợp bao gồm axit formic, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit benzoic, axit xinamic, axit xitric, axit fumaric, axit glycolic, axit itaconic, axit lactic, axit metansulfonic, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit oxalic, axit picric, axit pyruvic, axit salixylic, axit succinic, axit metan sulfonic, axit etansulfonic, axit tartaric, axit ascorbic, axit pamoic, axit bismetylen salixylic, axit etandisulfonic, axit gluconic, axit xitraconic, axit aspartic, axit stearic, axit palmitic, EDTA, axit glycolic, axit p-aminobenzoic, axit glutamic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit theophylin axetic, cũng như là 8-halotheophylin, ví dụ 8-bromotheophylin và chất tương tự. Các ví dụ khác nữa về muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng bao gồm các muối dược dụng được liệt kê trong tài liệu Berge, S.M. và cộng sự, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, được viện dẫn ở đây chỉ nhằm mục đích tham khảo.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như ở dạng solvat hóa với các dung môi dược dụng như nước, etanol và dung môi tương tự. Nhìn chung, các dạng solvat hóa được xem là tương đương với dạng không solvat hóa nhằm thực hiện các mục đích của sáng chế.

LƯỢNG CÓ HIỆU QUẢ CHỮA BỆNH

Trong bối cảnh của sáng chế, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" của hợp chất dùng để chỉ lượng đủ để chữa bệnh, làm thuyên giảm hoặc ngăn chặn một phần các

biểu hiện lâm sàng của bệnh nhất định và các biến chứng của nó trong can thiệp điều trị bao gồm việc dùng hợp chất này. Lượng thích hợp để thực hiện điều này được xác định là "lượng hữu hiệu để điều trị". Lượng hữu hiệu đối với mỗi mục đích sẽ phụ thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh hoặc tổn thương cũng như thể trọng và tình trạng chung của đối tượng. Cần hiểu rằng có thể xác định liều dùng thích hợp bằng cách sử dụng thí nghiệm thông thường, bằng cách xây dựng ma trận các giá trị và thử nghiệm các điểm khác nhau trong ma trận, tất cả đều là kỹ năng thông thường của chuyên gia trong lĩnh vực.

Trong bối cảnh của sáng chế, thuật ngữ "việc điều trị" và "điều trị" dùng để chỉ việc quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm mục đích đấu tranh với tình trạng bệnh, như là bệnh hoặc rối loạn. Thuật ngữ này nhằm bao gồm toàn bộ phổ điều trị đối với tình trạng bệnh nhất định mà bệnh nhân mắc phải, như là dùng hợp chất có hoạt tính để làm thuyên giảm các triệu chứng hoặc các biến chứng, làm chậm tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, để làm thuyên giảm hoặc làm nhẹ đi các triệu chứng và các biến chứng, và/hoặc để chữa bệnh hoặc loại trừ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cũng như ngăn ngừa tình trạng bệnh, trong đó ngăn ngừa được hiểu là việc quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm mục đích đấu tranh với bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn và bao gồm việc cho dùng các hợp chất hoạt tính để ngăn ngừa sự khởi phát của các triệu chứng hoặc các biến chứng. Tuy nhiên, điều trị phòng ngừa (ngăn ngừa) và chữa bệnh (khỏi bệnh) là hai khía cạnh riêng biệt của sáng chế. Bệnh nhân cần điều trị tốt hơn là động vật có vú, cụ thể là người.

CÁC CHẾ PHẨM DƯỢC

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của một trong các hợp chất cụ thể được bộc lộ trong Phần Thí nghiệm của bản mô tả này và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng một mình hoặc ở dạng kết hợp với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng, hoặc là ở các liều dùng đơn hoặc phức. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế với chất mang hoặc chất pha

loãng được dụng cũng như các chất bổ trợ và tá dược bất kỳ khác đã biết theo các kỹ thuật thông thường chẳng hạn như các kỹ thuật được bộc lộ trong tài liệu Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Tái bản lần thứ 21, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2005.

Dược phẩm có thể được bào chế riêng để dùng bằng đường thích hợp bất kỳ như đường miệng, trực tràng, mũi, trong phổi, tiếp xúc (bao gồm trong miệng và dưới lưỡi), áp da và ngoài ruột (bao gồm dưới da, trong cơ và trong tĩnh mạch). Cần hiểu rằng đường dùng phụ thuộc vào tình trạng bệnh chung và độ tuổi của đối tượng được điều trị, bản chất của tình trạng được điều trị và thành phần hoạt tính.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng bao gồm các dạng liều rắn như viên nang, viên nén, viên bao đường, viên thuốc tròn, viên thuốc hình thoi, thuốc bột và cốm. Khi thích hợp, dược phẩm có thể được điều chế với lớp bao như lớp bao tan trong ruột hoặc chúng có thể được bào chế sao cho tạo ra sự giải phóng có kiểm soát của thành phần hoạt tính như giải phóng duy trì hoặc kéo dài theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Các dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch, xi-rô và cồn ngọt.

Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước vô trùng và dung dịch có thể tiêm được không chứa nước, thể phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương cũng như bột vô trùng để được hoàn nguyên trong dung dịch vô trùng hoặc thể phân tán có thể tiêm trước khi sử dụng. Các dạng để dùng thích hợp khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên thuốc đạn, thuốc xịt, thuốc mỡ, kem, gel, thuốc xông, miếng dán da và mảnh cấy ghép.

Liều dùng qua đường miệng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng cho một ngày. Liều dùng qua đường miệng thông thường cũng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 50 mg/kg thể trọng cho một ngày. Liều dùng qua đường miệng thông thường còn nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đến khoảng 10 mg/kg thể trọng cho một ngày. Liều dùng qua đường miệng thường được dùng trong một hoặc nhiều lần, thường là từ 1 đến 3 lần cho một ngày. Liều dùng chính xác sẽ phụ thuộc vào tần suất và cách dùng, giới tính, độ tuổi, thể trọng và tình trạng chung của đối tượng được điều trị, bản chất và mức độ trầm trọng

của các tình trạng bệnh cần điều trị và bệnh kèm theo bất kỳ được điều trị và các yếu tố khác mà là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Chế phẩm cũng có thể được thể hiện ở dạng liều đơn vị bằng các phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Nhằm mục đích minh họa, dạng liều đơn vị thông thường để dùng qua đường miệng có thể chứa từ khoảng 0,01 đến khoảng 1000 mg, từ khoảng 0,05 đến khoảng 500 mg, hoặc từ khoảng 0,5 mg đến 200 mg.

Sáng chế còn đề xuất quy trình sản xuất được phẩm bao gồm bước trộn lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) và ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất được sử dụng trong quy trình được đề cập trên đây là một trong các hợp chất cụ thể được bộc lộ trong Phần Thí nghiệm trong bản mô tả này.

Các hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng dưới dạng chất tự do hoặc dưới dạng muối được dụng của nó. Một ví dụ là muối cộng axit của hợp chất mà có cùng lợi ích như của bazơ tự do. Khi hợp chất có công thức (I) chứa bazơ tự do các muối này được điều chế theo cách thông thường bằng cách xử lý dung dịch hoặc huyền phù của bazơ tự do có công thức (I) với axit được dụng. Các ví dụ đại diện của axit hữu cơ và vô cơ thích hợp được mô tả trên đây.

Để dùng ngoài ruột, dung dịch của các hợp chất có công thức (I) trong dung dịch nước vô trùng, propylen glycol nước hoặc dầu vừng hoặc dầu lạc có thể được sử dụng. Dung dịch trong nước này nên được đệm thích hợp nếu cần thiết và chất pha loãng lỏng thứ nhất tạo ra sự đẳng trương với nước muối hoặc glucoza đủ. Dung dịch nước là đặc biệt thích hợp để dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da và dùng trong màng bụng. Hợp chất có công thức (I) có thể dễ dàng được kết hợp vào môi trường nước tiệt trùng đã biết bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Chất mang được dụng thích hợp bao gồm chất pha loãng rắn tro hoặc chất độn, dung dịch nước vô trùng và các dung môi hữu cơ khác nhau. Ví dụ về chất mang rắn bao gồm lactoza, tera alba, sucroza, xyclodextrin, đá talc, gelatin, aga, pectin, gôm acacia, magie stearat, axit stearic và alkyl ete bậc thấp của xenluloza. Ví dụ về chất mang lỏng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xi-rô, dầu lạc, dầu ôliu, phospholipit, axit

béo, amin của axit béo, polyoxyetylen và nước. Tương tự, chất mang hoặc chất pha loãng có thể bao gồm nguyên liệu giải phóng duy trì bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat, một mình hoặc trộn với sáp. Dược phẩm được tạo thành bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (I) và chất mang được dùng sau đó dễ dàng được dùng ở nhiều dạng liều lượng thích hợp đối với các đường dùng được bộc lộ. Các chế phẩm có thể được thể hiện một cách thuận tiện ở dạng liều đơn vị bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược.

Chế phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được thể hiện dưới dạng các đơn vị riêng biệt như là viên nang hoặc viên nén, mỗi loại chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính, và tùy ý tá dược thích hợp. Hơn thế nữa, chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể ở dạng bột hoặc cốm, dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng có nước hoặc không có nước, hoặc nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nước trong dầu.

Nếu chất mang rắn được sử dụng để dùng qua đường miệng, chế phẩm có thể được tạo viên, đặt trong bao nang gelatin cứng ở dạng bột hoặc viên hoặc có thể ở dạng viên ngậm hoặc viên thuốc hình thoi. Lượng chất mang rắn sẽ biến đổi rộng, nhưng sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 25 mg đến khoảng 1 g trong một đơn vị liều lượng. Nếu chất mang lỏng được sử dụng, chế phẩm có thể ở dạng xi-rô, nhũ tương, viên nang gelatin mềm hoặc dạng lỏng vô trùng có thể tiêm như dạng huyền phù hoặc dung dịch lỏng trong nước hoặc không trong nước.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực. Ví dụ, viên nén có thể được điều chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với chất bổ trợ và/hoặc chất pha loãng thông thường và sau đó nén hỗn hợp này trong máy tạo viên nén thông thường để tạo ra viên nén. Các ví dụ về các chất bổ trợ hoặc chất pha loãng bao gồm: tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, đá talc, magie stearat, gelatin, lactoza, gôm, và chất tương tự. Các chất bổ trợ hoặc các phụ gia bất kỳ khác thường được sử dụng nhằm các mục đích này như là chất tạo màu, chất tạo mùi, chất bảo quản v.v. có thể được sử dụng với điều kiện là chúng tương thích với các thành phần hoạt tính.

ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN

Như nêu trên, hợp chất có công thức (I) là chất ức chế enzym PDE1 và do đó hữu dụng để điều trị các rối loạn thần kinh và tâm thần kết hợp.

Do đó sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối cộng axit được dùng của chúng, cũng như dược phẩm chứa hợp chất này, để dùng trong điều trị bệnh về não khác mà có thể là rối loạn thoái hóa thần kinh hoặc rối loạn tâm thần. Theo phương án được ưu tiên rối loạn thoái hóa thần kinh được chọn từ nhóm bao gồm Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington. Theo các phương án được ưu tiên khác rối loạn tâm thần được chọn từ nhóm bao gồm Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS). Các bệnh về não khác có thể là ví dụ hội chứng chân không yên.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho động vật có vú, bao gồm con người, mắc rối loạn thoái hóa thần kinh được chọn từ nhóm bao gồm Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh ở động vật có vú, bao gồm con người, phương pháp bao gồm việc dùng cho động vật có vú này lượng của hợp chất có công thức (I) hiệu quả trong ức chế PDE1.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn tâm thần, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I). Các ví dụ của rối loạn tâm thần mà có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS).

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn về não khác như hội chứng chân không yên.

Ngoài ra, sáng chế nhắm đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, như Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần như Rối loạn tăng động giảm

chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ, suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS).

Ngoài ra, sáng chế nhắm đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh về não khác, như hội chứng chân không yên

Sáng chế còn nhắm đến hợp chất có công thức (I) để dùng làm thuốc. Theo phương án cụ thể hợp chất có công thức (I) để dùng trong điều trị rối loạn thoái hóa thần kinh, như Bệnh Alzheimer, Bệnh Parkinson và Bệnh Huntington hoặc để điều trị rối loạn tâm thần như Rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm, lo âu, chứng ngủ rũ suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức liên quan đến tâm thần phân liệt (CIAS) hoặc để điều trị bệnh về não khác như hội chứng chân không yên.

Tất cả các tài liệu tham khảo, bao gồm các tài liệu công bố, đơn yêu cầu cấp patent và các patent, được kể ra ở đây được kết hợp bằng cách viện dẫn toàn bộ và đến cùng mức độ như là mỗi tài liệu tham khảo độc lập và cụ thể được chỉ ra để kết hợp bằng cách viện dẫn và được đưa ra với toàn bộ nội dung của nó (đến phạm vi tối đa mà luật cho phép).

Các tiêu đề lớn và nhỏ được sử dụng ở đây chỉ là để cho thuận tiện, và không nên xem là giới hạn phạm vi sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Việc sử dụng bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc cách nói ví dụ (bao gồm “chẳng hạn”, “ví dụ”, “ví dụ là”, và “như là”) trong phần mô tả này chỉ với hàm ý để minh họa tốt hơn sáng chế, và không đưa ra giới hạn về phạm vi của sáng chế trừ khi được chỉ định khác.

Việc liệt kê và kết hợp các tài liệu patent ở đây được làm chỉ là để cho thuận tiện, và không phản ánh quan điểm bất kỳ về hiệu lực, khả năng cấp bằng và/hoặc thực thi các tài liệu patent này.

Sáng chế bao gồm tất cả các dạng biến đổi và các dạng tương đương của đối tượng được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, như luật cho phép.

HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ

Bảng 1: Hợp chất theo sáng chế

Ví dụ	Tên	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)	% ức chế của PDE9 ở 10 microM
1	7-(3-Flobenzyl)-3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	801	790	300	-12
2	6-Benzyl-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	51	14	11	-14
3	6-Benzyl-7-(xyclohexylmetyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	8	12	6	-6
4	7-(Xyclohexylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	11	25	7	-5
5	7-(3-Flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	108	120	14	18

6	3-Xyclopropyl-7-(3-flobenzyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	68% (ò 2 M)	81% (ò 2 M)	290	25
7	7-(Xyclopentylmetyl)-3-xyclopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	60% (ò 2 M)	85% (ò 2 M)	230	1
8	7-(Xyclohexylmetyl)-3-xyclopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	252	67	100	9
9	7-(3-Flobenzyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	68% (ò 2 M)	90% (ò 2 M)	170	2
10	7-(Xyclopentylmetyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	73% (ò 2 M)	88% (ò 2 M)	79	8
11	7-(Xyclohexylmetyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	113	72	43	18
12	7-(Xycloheptylmetyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	30	21	16	12
13	7-(Xycloheptylmetyl)-3-xyclopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	87	50	62	7

14	7-(4-Clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	18	15	51	22
15	6-Bromo-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	58	115	15	15
16	7-Benzyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	85	57	12	19
17	7-(2-Flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	42	36	9	7
18	7-(3-Clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	57	49	8	31
19	7-(2-Clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	46	68	10	18
20	7-(3-Metoxibenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	416	175	62	-38

21	6-Metyl-7-(2-metylbenzyl)- 3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4- yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin- 8(7 <i>H</i>)-on	242	195	30	-14
22	6-Metyl-7-(4-metylbenzyl)- 3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4- yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin- 8(7 <i>H</i>)-on	75	28	67	50
23	7-(4-Metoxibenzy)-6- metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> - pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	14	12	19	16
24	7-(4-Flobenzyl)-6-metyl-3- (tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4- yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin- 8(7 <i>H</i>)-on	38	43	17	-1
25	6-Metyl-7-(3-metylbenzyl)- 3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4- yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin- 8(7 <i>H</i>)-on	63	57	9	-42
26	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (4-metyltetrahydro-2 <i>H</i> - pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	234	218	47	-2
27	4-(7-(3-flobenzyl)-6-metyl- 8-oxo-7,8- dihydroimidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-3-yl)tetrahydro- 2 <i>H</i> -pyran-4-carbonitril	603	699	103	5

28	7-(3-flobenzyl)-3-(4-metoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	663	737	72	13
29	7-(3-flobenzyl)-3-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	493	249	50	16
30, chất đồng phân 1	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 1	20% (ở 1 M)	615	225	-11
30, chất đồng phân 2	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 2	27% (ở 1 M)	40% (ở 1 M)	215	28
31, chất đồng phân 1	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 1	337	106	27	-1
31, chất đồng phân 2	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 2	347	138	31	5

32, chất đồng phân 1	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (3-metyltetrahydrofuran-3- yl)imidazo[1,5-a]pyrazin- 8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 1	257	122	22	-1
32, chất đồng phân 2	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (3-metyltetrahydrofuran-3- yl)imidazo[1,5-a]pyrazin- 8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 2	401	170	40	16
33	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (1- metylcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	94	52	7	-2
34	3-(2,2-difloxypropyl)-7- (3-flobenzyl)-6- metylimidazo[1,5- a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	331	359	93	0
35, chất đồng phân 1	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (2- metylcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 1	193	75	19	-11
35, chất đồng phân 2	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (2- metylcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 2	364	166	41	15

35, chất đồng phân 3	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (2- metylxyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 3	82	18	8	0
35, chất đồng phân 4	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (2- metylxyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 4	43% (ở 1 M)	360	85	5
36, chất đồng phân 1	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (2-metyltetrahydrofuran-3- yl)imidazo[1,5-a]pyrazin- 8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 1	152	59	15	3
36, chất đồng phân 2	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (2-metyltetrahydrofuran-3- yl)imidazo[1,5-a]pyrazin- 8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 2	282	107	38	11
36, chất đồng phân 3	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (2-metyltetrahydrofuran-3- yl)imidazo[1,5-a]pyrazin- 8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 3	77	21	7	-10
36, chất đồng phân 4	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3- (2-metyltetrahydrofuran-3- yl)imidazo[1,5-a]pyrazin- 8(7H)-on, chất đồng phân	51	520	40% (ở 1 M)	11

	lập thể 4				
37, chất đồng phân 1	7-(3-flobenzyl)-3-(<i>cis</i> -2-floxyclopropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 1	1140	1180	345	-2
37, chất đồng phân 2	7-(3-flobenzyl)-3-(<i>cis</i> -2-floxyclopropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 2	149	164	55	13
38, chất đồng phân 1	7-(3-flobenzyl)-3-(<i>trans</i> -2-floxyclopropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 1	582	601	118	-1
38, chất đồng phân 2	7-(3-flobenzyl)-3-(<i>trans</i> -2-floxyclopropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 2	667	667	153	2
39	7-(4-xyclopropoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	413	118	364	23
40	7-(4-(diflometoxy)benzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-	73	27	52	-25

	a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on				
41	6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-7-(4-(triflometoxy)benzyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	27	18	52	-22
42	7-(4-(xyclopropylmetoxy)benzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	50% (ð 1 M)	155	55% (ð 1 M)	15
43	7-benzyl-6-etyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	105	32	9	6
44	6-etyl-7-(4-metoxibenzy)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	40	5	16	18
45	3-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-7(8 <i>H</i>)-yl)metyl)benzonitril	64 (ð 2 M)	54% (ð 1 M)	149	6
46	4-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-7(8 <i>H</i>)-yl)metyl)benzonitril	809	58% (ð 1 M)	9% (ð 1 M)	14

47	<i>N</i> -(4-((6-methyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-7(8 <i>H</i>)-yl)methyl)phenyl)acetamid	0% (0.1 M)	388	10% (0.1 M)	10
48	7-(4-clo-3-metoxibenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	-	54% (0.1 M)	34% (0.1 M)	10
49	7-(2-etylbenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	44 (0.2 M)	60% (0.1 M)	173	1
50	7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	50	16	38	12
51	7-(3-clo-4-metoxibenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	199	36	46	1
52	7-(4-aminobenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	0% (0.1 M)	388	10% (0.1 M)	-3
53	7-(4-hydroxybenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-	401	35	84	-41

	a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on				
54	6-etyl-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	62	53	12	23
55, chất đồng phân 1	7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 1	20	10	17	18
55, chất đồng phân 2	7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 2	86	64	51	-13
55, chất đồng phân 3	7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 3	13	3	8	27
55, chất đồng phân 4	7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân	137	208	131	1

	lập thể 4				
56	7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	65	21	43	7
57	7-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	45	26	84	-5
58	6,7-dimetyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	58% (ở 10 M)	1767	44% (ở 10 M)	36
59	7-etyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	2333	496	1737	-13
60	6-metyl-7-propyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	810	221	423	-13
61	7-isopropyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on	4% (ở 10 M)	50% (ở 10 M)	47% (ở 10 M)	4
62	7-isopentyl-6-metyl-3-	1078	558	93	7

	(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on				
63	7-(xyclopentylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	183	82	17	-3
64	2-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-7(8 <i>H</i>)-yl)metyl)benzonitril	624	528	103	11
65	7-(xycloheptylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	10	6	5	11
66, trans	6-metyl-7-(((trans)-4-metylxclohexyl)metyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	35	11	46	-2
66, cis	6-metyl-7-(((cis)-4-metylxclohexyl)metyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	7	6	4	-3
67	7-(((cis)-4-metoxyclohexyl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-	234	87	307	10

	a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on				
68	7-(((trans)-4-metoxycyclohexyl)methyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	323	127	1859	5
69	7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(3-methyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	13	8	24	2
70	7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	29	17	28	-11
71	(<i>S</i>)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(1-phenylethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	211	238	538	13
72	(<i>R</i>)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(1-phenylethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	90	12	43	9
73	3-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-	1923	1446	2450	nd

	a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on				
74	3-(6-clo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	5	2	3	-19
75	7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(3-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	236	297	360	8
76	3-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	122	44	126	-14
77	3-isopropyl-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	13	7	20	nd
78	6-metyl-7-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	1691	641	251	6
79	6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-7-(thiophen-3-ylmetyl)imidazo[1,5-	228	112	15	14

	a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on				
80	6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-7-(thiazol-4-ylmetyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	72% (ø 10 M)	1310	496	18
81	7-((3,5-dimetylisoxazol-4-yl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	27% (ø 10 M)	36% (ø 10 M)	2305	36
82	6-metyl-7-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	67% (ø 10 M)	1498	1034	7
83	6-metyl-7-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	4444	2289	1606	-4
84	3-(2,6-dimetyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-7-(4-metoxymetyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	627	103	337	-5
85	7-(xyclohexylmetyl)-6-metyl-3-propylimidazo[1,5-	120	32	32	7

	a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on				
86	3-(2-hydroxypropan-2-yl)- 7-(4-metoxibenzyl)-6- metylimidazo[1,5- a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	193	118	214	-11
87	3-(2-flopropan-2-yl)-7-(4- metoxibenzyl)-6- metylimidazo[1,5- a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	108	124	276	10
88	7-(4-metoxibenzyl)-6- metyl-3-(7-oxoazepan-4- yl)imidazo[1,5-a]pyrazin- 8(7 <i>H</i>)-on	484	308	548	-32
89	7-(4-metoxibenzyl)-6- metyl-3-(5- metyltetrahydrofuran-3- yl)imidazo[1,5-a]pyrazin- 8(7 <i>H</i>)-on	65% (ø 10 M)	128	303	1
90	7-(4-metoxibenzyl)-6- metyl-3-(1-(4-metylthiazol- 2-yl)etyl)imidazo[1,5- a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	34	15	23	10
91	3-(7-(4-metoxibenzyl)-6- metyl-8-oxo-7,8- dihydroimidazo[1,5- a]pyrazin-3-yl)-3- metylpyrolidin-1- sulfonamit	181	185	417	20

92	6-(cyclopentylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	71	11	79	57
93	3-(morpholino)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	96	52	99	23
94	7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	2516	465	1231	-5
95	(<i>R</i>)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	258	162	218	9
96	(<i>S</i>)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	48	38	51	nd
97	7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)imidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	202	82	128	-8
98	3-(2,2-dimethylmorpholino)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on	287	102	135	4

99, chất đồng phân 1	7-(3-flobenzyl)-3-(hexahydro-4 <i>H</i> -furo[3,2-b]pyrrol-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân 1	241	134	27	9
99, chất đồng phân 2	7-(3-flobenzyl)-3-(hexahydro-4 <i>H</i> -furo[3,2-b]pyrrol-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân 2	47% (ở 10 M)	760	119	6
100, chất đồng phân 1	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 1	306	223	43	11
100, chất đồng phân 2	7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7 <i>H</i>)-on, chất đồng phân lập thể 2	333	93	33	-21

nd ngẫu nhiên là "không xác định"

Bảng 1 liệt kê giá trị IC₅₀ cho ức chế của PDE1 bởi các hợp chất theo sáng chế. Giá trị IC₅₀ đề cập đến nồng độ (nM) của hợp chất cần để đạt 50% ức chế của enzym PDE1 ở nồng độ chất nền cụ thể.

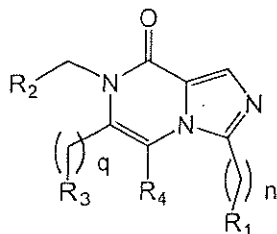
Đối với một số hợp chất nhất định, ức chế của PDE được liệt kê là % ức chế ở nồng độ nhất định.

Nhằm mục đích so sánh, bảng còn liệt kê % ức chế của PDE9 ở 10 µM.

Thử nghiệm PDE1 và PDE9 được mô tả trong Phần thử nghiệm.

VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ



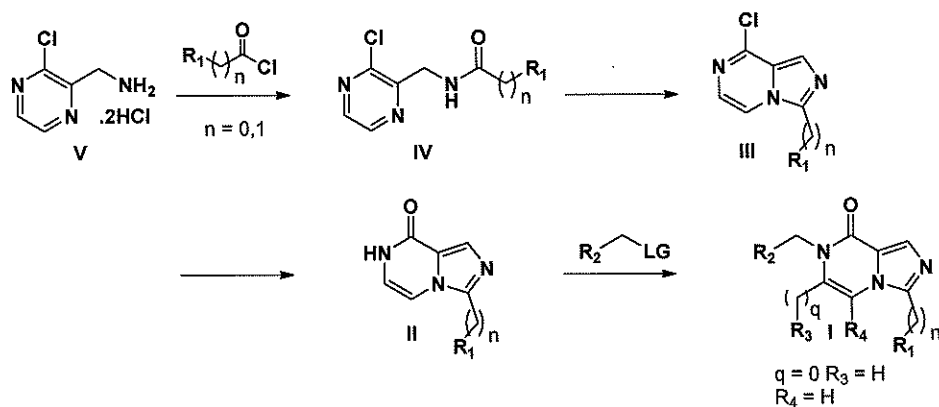
(I)

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bởi các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ, hoặc các cải biến mà quen thuộc với chuyên gia trong lĩnh vực. Các vật liệu khởi đầu được sử dụng ở đây có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bởi các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực, như các phương pháp được mô tả trong sách tham khảo tiêu chuẩn như "Compendium of Organic Synthetic Methods, Tập I-XII" (được xuất bản với Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây.

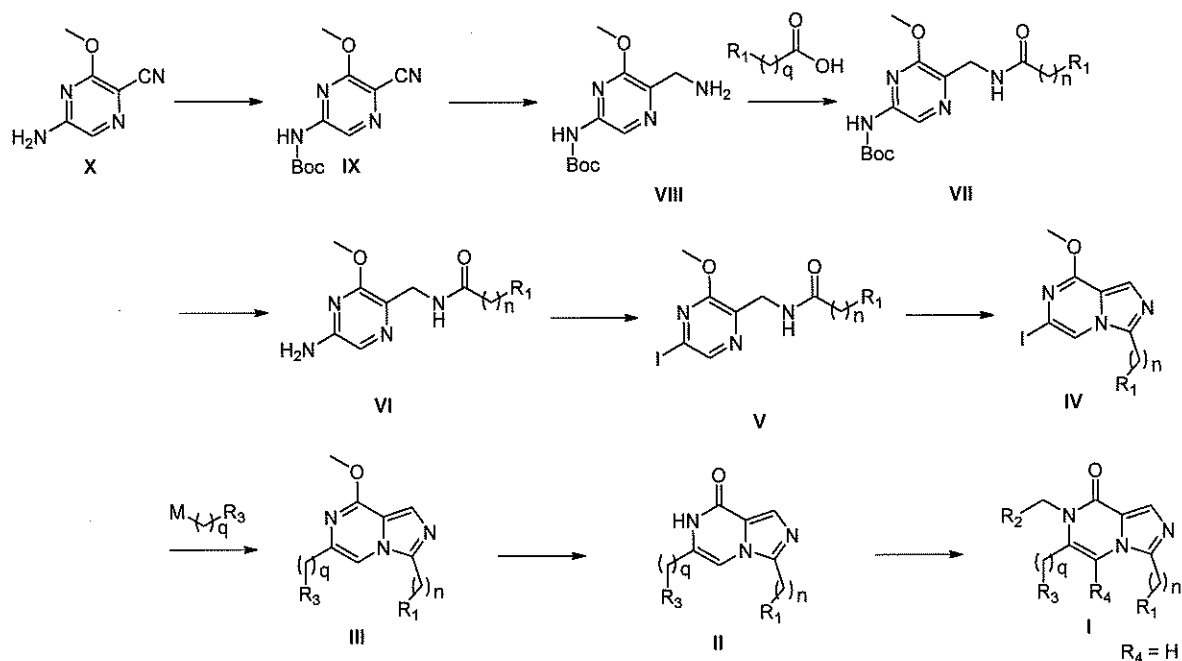
Các sơ đồ thể hiện các phương pháp hữu dụng trong việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Chúng không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Trừ khi có chỉ định khác, trong các sơ đồ phản ứng và mô tả sau đây, R₁-R₄ là như được xác định theo điểm 1.

Các phương pháp chung:

Phương pháp 1:



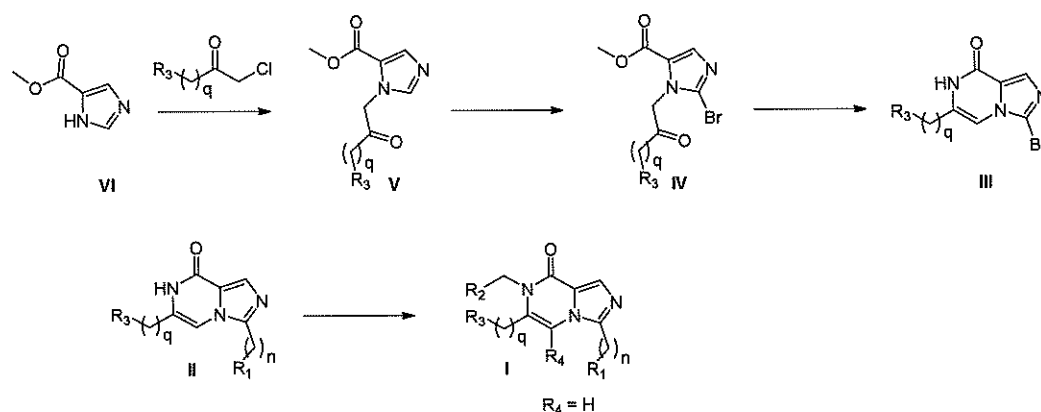
Tóm lại, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ (3-clopyrazin-2-yl)metanamin dihydroclorua **V** có trên thị trường (CAS: 867165-53-5). Cho (3-clopyrazin-2-yl)metanamin dihydroclorua **V** phản ứng với dẫn xuất axit ví dụ như nhưng không giới hạn ở axit clorua dưới các điều kiện thích hợp để tạo thành amit, sử dụng bazơ ví dụ như nhưng không giới hạn ở trietylamin và dung môi/hỗn hợp dung môi như dimetylformamit và diclometan tạo thành amit **IV**. Hợp chất trung gian **III** có thể được điều chế từ **IV** bằng cách xử lý với phosphoryl clorua trong dung môi như dioxan. 8-cloimidazo[1,5-*a*]pyrazin **III** được chuyển đổi thành imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on **II** dưới các điều kiện thủy phân tiêu chuẩn ví dụ như nhưng không giới hạn ở hydrocloric axit trong hỗn hợp dung môi như nước và 1,4-dioxan. Hợp chất **I** được tạo thành từ imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on **II** bằng cách xử lý với chất phản ứng alkyl hóa ví dụ như nhưng không giới hạn ở alkyl bromua sử dụng bazơ ví dụ như nhưng không giới hạn ở dung môi kali carbonat như dimetylformamit.

Phương pháp 2:

Tóm lại, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ 5-amino-3-metoxypyrazin-2-carbonitril **X** có trên thị trường (CAS: 1137478-55-7). Phản ứng của 5-amino-3-metoxypyrazin-2-carbonitril **X** với *tert*-butyl dicarbonat và chất xúc tác ví dụ như nhưng không giới hạn ở *N,N*-dimethylpyridin-4-amin dung môi như diclometan tạo ra pyrazin **IX**. Hydrat hóa của **IX** với chất xúc tác ví dụ như nhưng không giới hạn ở Raney Nikendưới khí quyển của dung môi hydro như metanol tạo thành amin **VIII**. Hợp chất có công thức **VII** có thể được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất có công thức **VIII** và carboxylic axit sử dụng các điều kiện tạo liên kết amit tiêu chuẩn ví dụ như nhưng không giới hạn ở HATU (1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-oxid hexaflophosphat), bazơ, ví dụ như nhưng không giới hạn ở dung môi trietylamin như diclometan. Hợp chất được bảo vệ boc có công thức **VII** có thể được khử bảo vệ thành hợp chất có công thức **VI** sử dụng các điều kiện khử bảo vệ tiêu chuẩn ví dụ như nhưng không giới hạn ở trifloaxetic axit dung môi như diclometan. Xử lý hợp chất có công thức **VI** với isoamyl nitrit, đồng iodua và dung môi diiodometan như tetrahydrofuran tạo thành hợp chất có công thức **V**. Hợp chất có công thức **V** có thể được chuyển đổi thành các midazopyrazin có công thức **IV** bằng cách xử lý với dung môi phosphoryl clorua như 1,4-dioxan. Các

imidazopyrazin có công thức **III** được điều chế từ **IV** sử dụng các điều kiện phản ứng liên hợp chéo tiêu chuẩn ví dụ như nhưng không giới hạn ở phản ứng liên hợp chéo Suzuki-Miyaura. Các điều kiện này cho phản ứng liên hợp chéo là ví dụ như nhưng không giới hạn ở sử dụng; boronic axit este, kali carbonat làm bazơ, hỗn hợp của 1,4-dioxan và nước làm dung môi và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (Pd(dppf)Cl_2) làm chất xúc tác. Imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on có công thức **II** được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức **III** với axit ví dụ như nhưng không giới hạn ở hydrocloric axit trong hỗn hợp của các dung môi như nước và metanol. Imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on có công thức **I** được điều chế bằng cách alkyl hóa **II** với chất phản ứng alkyl hóa ví dụ như nhưng không giới hạn ở alkylbromua sử dụng bazơ ví dụ như nhưng không giới hạn ở dung môi kali carbonat như dimetylformamit.

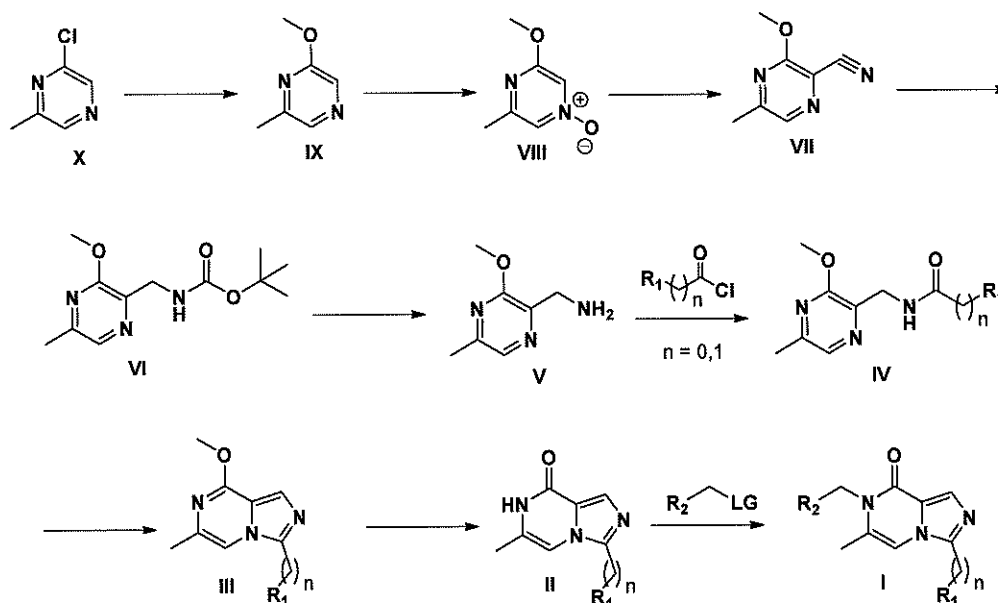
Phương pháp 3:



Tóm lại, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ methyl 1*H*-imidazol-5-carboxylat **VI** có trên thị trường (CAS: 17325-26-7). Phản ứng của methyl 1*H*-imidazol-5-carboxylat **VI** với keton được halogen hóa ví dụ như nhưng không giới hạn ở cloketon, dưới ảnh hưởng của bazơ ví dụ như nhưng không giới hạn ở dung môi kali carbonat như axeton tạo thành imidazol **V**. Xử lý imidazol **V** với chất phản ứng brom hóa ví dụ như nhưng không giới hạn ở *N*-bromosuccinimit (NBS) với sự có mặt của chất khởi đầu gốc ví dụ như nhưng không giới hạn ở azobisisobutyronitril (AIBN) tạo ra imidazol **IV**. Các hợp chất có công thức **III** được tạo thành bằng cách xử lý imidazol **IV** với dung môi amoni axetat như 1,4-dioxan. Các hợp chất có công thức **II** có thể được điều chế từ hợp chất trung gian **III** sử dụng các điều kiện phản

ứng liên hợp chéo tiêu chuẩn ví dụ như nhưng không giới hạn ở phản ứng liên hợp chéo Suzuki-Miyaura. Các điều kiện này cho phản ứng liên hợp chéo là ví dụ như nhưng không giới hạn ở sử dụng; boronic axit este, kali carbonat làm bazơ, hỗn hợp của 1,4-dioxan và nước làm dung môi và Pd(dppf)Cl_2 làm chất xúc tác. Trong một số ví dụ R_1 chứa liên kết cacbon-cacbon không bão hòa mà có thể được khử bằng phản ứng hydrat hóa dưới các điều kiện đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on có công thức **I** được điều chế bằng cách alkyl hóa **II** với chất phản ứng alkyl hóa ví dụ như nhưng không giới hạn ở alkylbromua sử dụng bazơ ví dụ như nhưng không giới hạn ở dung môi kali carbonat như dimetylformamit.

Phương pháp 4:



Tóm lại, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ 2-clo-6-metylpyrazin **X** có trên thị trường (CAS: 38557-71-0). Cho 2-clo-6-metylpyrazin **X** phản ứng với Natri metoxit trong metanol tạo thành pyrazin **IX**. *N*-oxit **VIII** có thể được điều chế từ **IX**, bằng cách xử lý với chất oxy hóa, không giới hạn ở natri metaborat và hydro peroxit, dung môi như axetic axit. Cho **VIII** phản ứng với nguồn xyanua, như trimetylsilyl xyanua và kẽm(II)bromua, sử dụng bazơ ví dụ như nhưng không giới hạn ở trietylamin và dung môi/hỗn hợp dung môi như axetonitril tạo thành xyanua **VII**. Phản ứng của **VII**, không giới hạn ở Raney niken và hydro, với sự có mặt của Boc-anhydrit, tạo thành carbamat **VI**. Amin **V** có thể được giải phóng bằng cách sử dụng

triflo axetic axit, nhưng không giới hạn ở, từ **VI**. Cho amin **V** phản ứng với dẫn xuất axit ví dụ như nhưng không giới hạn ở axit clorua dưới các điều kiện thích hợp để tạo thành amit, sử dụng bazơ ví dụ như nhưng không giới hạn ở trietylamin và dung môi/hỗn hợp dung môi như dimethylformamit và diclometan tạo thành amit **IV**. Hợp chất trung gian **III** có thể được điều chế từ **IV** bằng cách xử lý với dung môi phosphoryl clorua như dioxan. 8-cloimidazo[1,5-*a*]pyrazin **III** được chuyển đổi thành imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on **II** dưới các điều kiện thủy phân tiêu chuẩn ví dụ như nhưng không giới hạn ở hydrocloric axit trong hỗn hợp dung môi như nước và 1,4-dioxan. Hợp chất **I** được tạo thành từ imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on **II** bằng cách xử lý với chất phản ứng alkyl hóa ví dụ như nhưng không giới hạn ở alkyl bromua sử dụng bazơ ví dụ như nhưng không giới hạn ở dung môi kali carbonat như dimethylformamit.

Các phương pháp phân tích

Dữ liệu LC-MS phân tích thu được bằng cách sử dụng các phương pháp được xác định dưới đây.

Phương pháp 1: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: XBridge ShieldRP18, 5 m, 50x2,1 mm; Nhiệt độ cột: 40 °C; Hệ dung môi: A = nước/NH₃*H₂O (99,95:0,05) và B = axetonitril; Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 99:1 đến 0:100 trong 3,4 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 2: Dụng cụ Shimadzu 20 MS được trang bị ngồn ion của sự ion hóa bằng photon tại áp suất giảm và hệ Shimadzu LC-20AB được sử dụng. Cột: MERCK, RP-18e 25-2mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/trifloaxetic axit (99,9625:0,0375) và B = axetonitril /trifloaxetic axit (99,981:0,019); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = 95:5 đến A:B=5:95 trong 0,7 phút, sau đó A:B=5:95 trong 0,4 phút, sau đó tách rửa gradien tuyến tính với A:B 95:5 trong 0,4 phút với tốc độ dòng chảy không đổi bằng 1,5 mL/phút.

Phương pháp 3: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: Agilent TC-C18 5 μm; 2,1x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp:

Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 99:1 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 4: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: Agilent TC-C18 5 μ m; 2,1x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 90:10 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 5: Waters Acquity UPLC-MS được sử dụng. Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m; 2,1x50mm; Nhiệt độ cột: 60 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,965:0,035) và B = axetonitril /nước/axit trifloaxetic (94,965:5:0,035); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = 90:10 đến 0:100 trong 1,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 1,2 mL/phút.

Phương pháp 6: Waters Acquity UPLC-MS được sử dụng. Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m; 2,1x50mm; Nhiệt độ cột: 60 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit formic (99,9:0,1) và B = axetonitril /nước/axit formic (94,9:5:0,1); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = 90:10 đến 0:100 trong 1,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 1,2 mL/phút.

Phương pháp 7: Waters Acquity UPLC-MS được sử dụng. Cột: Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8 μ m; 2,1x50mm; Nhiệt độ cột: 60 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,965:0,035) và B = axetonitril /nước/axit trifloaxetic (94,965:5:0,035); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = 98:02 đến 0:100 trong 1,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 1,2 mL/phút.

Phương pháp 8: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Phenomenex Luna-C18, 5 m; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 99:1 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 9: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: Xtimate C18 2,1*30mm,3 μ m; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit

trifloaxetic (99,9996:0,0004) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,9998:0,0002); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 100:0 đến 70:30 trong 3,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 10: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: Xtimate C18 2,1*30mm,3um; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9996:0,0004) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,9998:0,0002); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 100:0 đến 40:60 trong 1,5 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 1,2 ml/phút.

Phương pháp 11: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1*50mm,5 m; Nhiệt độ cột: 40 °C; Hệ dung môi: A = nước/amoniac (99,95:0,05) và B = axetonitril; Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 95:5 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 12: Hệ Agilent 1100 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: YMC ODS-AQ 5 µm; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 99:1 đến 5:95 trong 3,5 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 13: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Phenomenex Luna-C18, 5 m; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 99:1 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 14: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: Xtimate C18 2,1*30mm,3um; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/trifloaxetic axit (99.9996:0.0004) và B = axetonitril / trifloaxetic axit (99.9998:0.0002); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 100:0 đến 40:60 trong 6,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 15: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: MERCK,RP-18e 25-2mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9996:0,0004) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,9998:0,0002); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = 95:5 đến 5:95 trong 0,7 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 1,5 mL/phút.

Phương pháp 16: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: Xtimate C18 2,1*30mm,3um; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9996:0,0004) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,9998:0,0002); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 100:0 đến 40:60 trong 0,9 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 1,2 ml/phút.

Phương pháp 17: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Phenomenex Luna-C18, 5 m; 2,0x50mm; Nhiệt độ cột: 50°C; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,9:0,1) và B = axetonitril /axit trifloaxetic (99,95:0,05); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 90:10 đến 0:100 trong 4,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 18: Hệ Agilent 1200 LCMS với bộ dò ELS được sử dụng. Cột: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1*50mm,5 m; Nhiệt độ cột: 40 °C; Hệ dung môi: A = nước/amoniac (99,95:0,05) và B = axetonitril; Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ 85:15 đến 0:100 trong 3,4 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 0,8 ml/phút.

Phương pháp 19: Waters Acquity UPLC-MS được sử dụng. Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1x50mm; Nhiệt độ cột: 60 °C; Hệ dung môi: A = nước/axit formic (99,9:0,1) và B = axetonitril /nước/axit formic (94,9:5:0,1); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = 98:2 đến 0,1:99,9 trong 1,0 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 1,2 mL/phút.

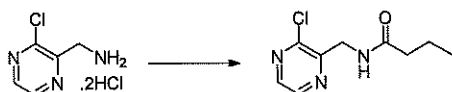
Tinh chế LC-MS dự bị được thực hiện trên thiết bị PE Sciex API 150EX với ion hóa hóa học áp suất khí quyển. Cột: 50 X 20 mm YMC ODS-A với kích thước hạt 5 µm; Hệ dung môi: A = nước/axit trifloaxetic (99,965:0,035) và B = axetonitril /nước/axit trifloaxetic (94,965:5:0,035); Phương pháp: Tách rửa gradien tuyến tính với A:B = từ

80:20 đến 0:100 trong 7 phút và với tốc độ dòng chảy bằng 22,7 ml/phút. Tiến hành gom các phân đoạn bằng cách dò MS dòng chảy tách.

SFC điều chế được thực hiện trên thiết bị Thar 80. Các điều kiện thử nghiệm có thể là, nhưng không giới hạn ở: Cột AD 250 X 30mm với kích thước hạt 20 μ m; Nhiệt độ cột: 38°C, Pha động: CO₂ siêu tới hạn/ EtOH(NH₃H₂O 0,2%) =45/55.

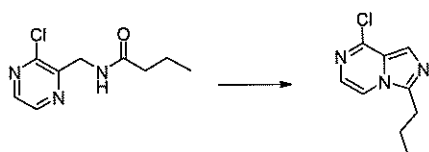
Các hợp chất trung gian:

N-((3-clopyrazin-2-yl)metyl)butyramit:



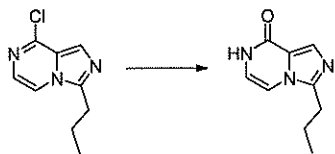
Thêm vào dung dịch đá lạnh của (3-clopyrazin-2-yl)metanamin (2,0 g, 14 mmol) trong diclometan (50 mL) và dimetylformamit (10mL) trietylamin(4,5 g, 45 mmol), sau đó thêm butyryl clorua (2.0 g, 14 mmol). Phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng với nước và được chiết với diclometan (2×250 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc *trong chân không* để tạo ra *N*-((3-clopyrazin-2-yl)metyl)butyramit 2.4 g (81%).

8-Clo-3-propylimidazo[1,5-*a*]pyrazin:



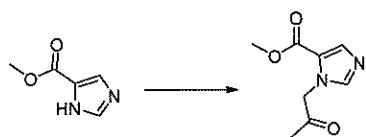
Thêm vào dung dịch *N*-((3-clopyrazin-2-yl)metyl)butyramit (2,4 g, 11 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) POCl₃ (3,44 g, 22,5 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ và sau đó làm nguội trên bề nước đá. NaHCO₃ nước bão hòa được thêm từ từ và hỗn hợp được chiết với diclometan (2×50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc *trong chân không* để tạo thành 8-clo-3-propylimidazo[1,5-*a*]pyrazin 2 g (63%).

3-Propylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:



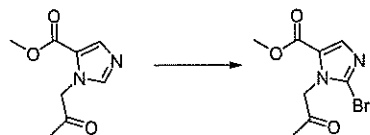
Dung dịch 3-propylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 0,51 mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (10 mL) và H₂O (4mL) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cần được pha loãng với diclometan (50 mL), được rửa với NaHCO₃(nước), sau đó nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc *trong chân không* để tạo ra 3-propylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 50 mg (55%).

Metyl 1-(2-oxopropyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat:



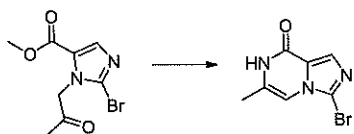
Hỗn hợp của metyl 1*H*-imidazol-5-carboxylat (20 g, 0,16 mol), 1-clopropan-2-on (22 g, 0,24 mol), và kali carbonat (44 g, 0,32 mol) trong axeton (400 mL) được khuấy ở 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*, cần được pha loãng với etyl axetat (200 mL) và được rửa với H₂O (3×50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc *trong chân không*. Cần được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để tạo ra metyl 1-(2-oxopropyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat 10 g (35%).

Metyl 2-bromo-1-(2-oxopropyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat:



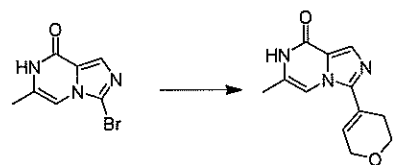
Hỗn hợp của metyl 1-(2-oxopropyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat (10 g, 55 mmol), *N*-bromosuccinimit (12,7 g, 71,4 mmol) và azobisisobutyronitril (1,8 g, 11 mmol) trong cloform (100 mL) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc *trong chân không*. Cần được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để tạo ra metyl 2-bromo-1-(2-oxopropyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat 13 g (91%).

3-Bromo-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:



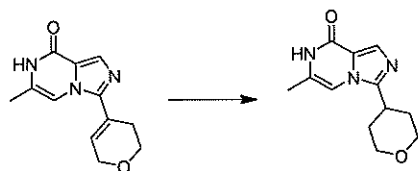
Hỗn hợp của methyl 2-bromo-1-(2-oxopropyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat (14 g, 50 mmol) và amoni axetat (16,5 g, 215 mmol) trong 1,4-dioxan (150 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở 90°C thêm 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cần được pha loãng với etyl axetat (600 mL) và được rửa với nước (3×100 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô với Na₂SO₄ khan và được cô đặc *trong chân không*. Cần được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để tạo ra 3-bromo-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 4,8 g (39%).

3-(3,6-Dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:



Hỗn hợp của 3-bromo-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (4,5 g, 20 mmol), 2-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (4,97 g, 23,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,9 g, 3,95 mmol), kali carbonat (5,5 g, 39 mmol) và H₂O (10 mL) trong 1,4-dioxan (40 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cần được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien diclometan và metanol để tạo ra 3-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 4,0 g (88%).

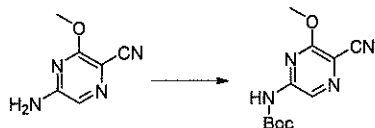
6-Metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:



Hỗn hợp của 3-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (4,0 g, 17 mmol) và 10% Pd/C (300 mg) trong tetrahydrofuran (15 mL) được khuấy ở 15° C trong 7 giờ dưới khí quyển của hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc

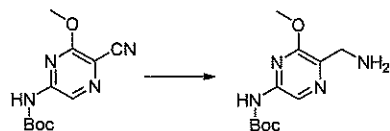
được cô đặc *trong chân không* để tạo ra 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 3,5 g (87%).

***Tert*-butyl (5-xyano-6-metoxypyrazin-2-yl)carbamat:**



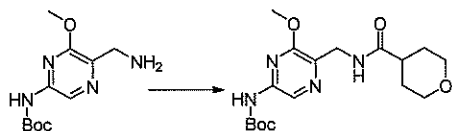
Dung dịch 5-amino-3-metoxypyrazin-2-carbonitril (4,70 g, 31,3 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (8,9 g, 41 mmol), *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (38 mg, 0,31 mmol) trong diclometan (150 mL) được khuấy ở 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để tạo ra *tert*-butyl (5-xyano-6-metoxypyrazin-2-yl)carbamate 9,0 g (80%).

***Tert*-butyl (5-(aminometyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)carbamat:**



Hỗn hợp của *tert*-butyl (5-xyano-6-metoxypyrazin-2-yl)carbamate (9,0 g, 36 mmol), mắt sàng Raney Ni 40-60 (5 g) và NH₃ bão hòa trong metanol (2 mL) trong metanol (100 mL) được khuấy ở 30°C trong 12 giờ dưới H₂ (45 psi). Phản ứng được lọc và được cô đặc *trong chân không* để tạo ra *tert*-butyl (5-(aminometyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)carbamate 10 g, đủ tinh khiết cho bước tiếp theo.

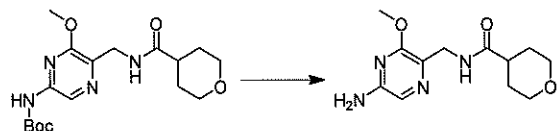
***Tert*-butyl (6-metoxy-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamido)metyl)pyrazin-2-yl)carbamat:**



Dung dịch *tert*-butyl (5-(aminometyl)-6-metoxypyrazin-2-yl)carbamate (10,0 g, 31,5 mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic axit (4,50 g, 34,6 mmol), trietylamin (6,37 g, 62,9 mmol) và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflo phosphat (13,2 g, 34,6 mmol) trong diclometan (120 mL) được khuấy ở

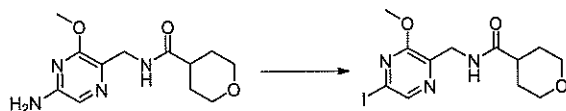
30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cần được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để tạo ra *tert*-butyl (6-metoxi-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamido)metyl)pyrazin-2-yl)carbammat 8 g (69,4%).

***N*-((5-Amino-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit:**



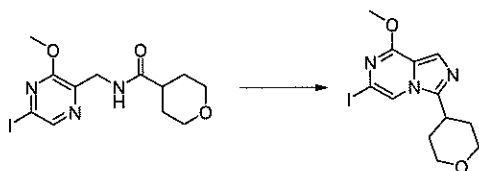
Dung dịch *tert*-butyl (6-metoxi-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamido)metyl)pyrazin-2-yl)carbammat (8 g, 21,8 mmol) và trifloaxetic axit (40 mL) trong diclometan (40 mL) được khuấy ở 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Cần được pha loãng với diclometan (100 mL), và được rửa với NaHCO₃ đến pH=8. Lốp hữu cơ được rửa với nước (3×20 mL), được làm khô và được cô đặc *trong chân không*. Cần được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để thu được *N*-((5-amino-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit 4 g (65,4%).

***N*-((5-Iodo-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit:**



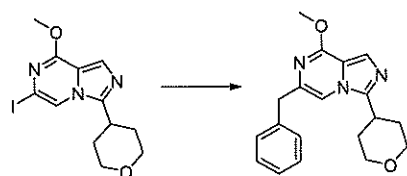
Dung dịch *N*-((5-amino-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (2,40 g, 9,01 mmol), đồng(I)iodua (1,72 g, 9,01 mmol), isoamyl nitrit (1,58 g, 13,5 mmol) và diiodometan (2,41 g, 9,01 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) được khuấy ở 75°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được lọc và được cô đặc *trong chân không*. Cần được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để tạo ra *N*-((5-iodo-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit 2,20 g (64,7%).

6-Iodo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin:



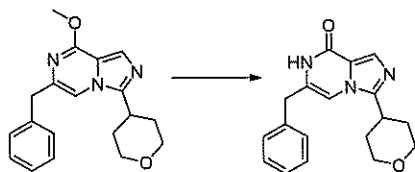
Thêm vào dung dịch *N*-((5-iodo-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (2 g, 5,30 mmol) trong 1,4-dioxan (60 mL) phosphoryl clorua (8,13 g, 53,0 mmol) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở 85°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc *trong chân không*. Cặn được pha loãng với diclometan (100 mL) và nước đá (60 mL), sau đó NaHCO₃ nước bão hòa (30 mL). Pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết với diclometan (3×20 mL). Pha hữu cơ kết hợp được gom, được làm khô và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để thu được 6-iodo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin 500 mg (23,6%).

6-Benzyl-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin:



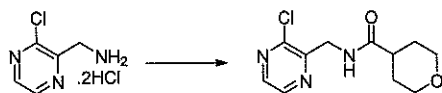
Hỗn hợp của 6-iodo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin (500 mg, 1,39 mmol), 2-benzyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (911 mg, 4,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (51 mg, 0,07 mmol), K₂CO₃ (577 mg, 4,18 mmol) và H₂O (3 mL) trong 1,4-dioxan (15 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ dưới khí quyển của N₂. Sau đó hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để thu được 6-benzyl-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin 260 mg (52%).

6-Benzyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:



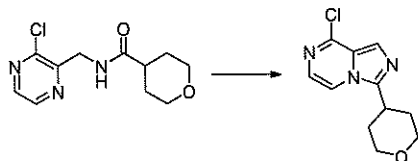
Dung dịch 6-benzyl-8-metoxi-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin (320 mg, 0,990 mmol) và 2 M HCl nước (8 mL) trong metanol (20 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Dung dịch được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để thu được 6-benzyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 230 mg (68%).

***N*-((3-clopyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit:**

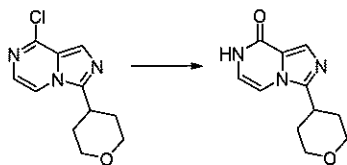


Thêm vào dung dịch (3-clopyrazin-2-yl)metanamin dihydroclorua (3,8 g, 18 mmol) trong DMF khan (20 mL) triethylamin (5,7g, 56 mmol). Hỗn hợp được làm nguội đến 0°C, tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonyl clorua (2,9 g, 19 mmol) được thêm nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat (3×80 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh pha loãng với etyl axetat để tạo ra *N*-((3-clopyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit 2,4 g (54%).

8-Clo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin:



Thêm vào dung dịch *N*-((3-clopyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (2,5 g, 9,8 mmol) trong 1,4-dioxan khan (20 mL) phosphoryl clorua (3,4 g, 22 mmol). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó dung dịch được làm nguội và được rót vào nước (100 mL), pH được điều chỉnh đến 8-9 bằng cách thêm K₂CO₃ nước bão hòa. Hỗn hợp thô được chiết với etyl axetat (2×100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để thu được 8-clo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin 2,1 g (90%).

3-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào dung dịch 8-clo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (2,1 g, 8,8 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) 2 M HCl nước (10 mL). Dung dịch được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và pH được điều chỉnh đến 8-9 bằng cách thêm K₂CO₃ nước bão hòa. Hỗn hợp thô được cô đặc *trong chân không* và cặn được hòa tan trong metanol (150 mL) và được lọc. Phần lọc được cô đặc *trong chân không* và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng hỗn hợp của diclometan và metanol (10:1) để tạo ra 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 1,6 g (81%).

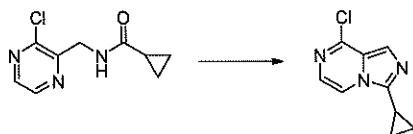
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,55 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 4H).

LC-MS: (*m/z*) 220,1 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 3) = 1,37 phút

N-((3-Clopyrazin-2-yl)metyl)xcyclopropancarboxamit:

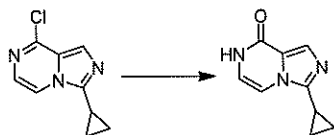
Thêm vào dung dịch (3-clopyrazin-2-yl)metanamin dihydroclorua (4,0 g, 19 mmol) trong DMF khan (20 mL) Et₃N (1,9 g, 18,5 mmol). Hỗn hợp được làm nguội đến 0°C và xyclopropancarbonyl clorua (2,3 g, 22 mmol) được thêm nhỏ giọt. Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL), được chiết với etyl axetat (2×100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (40 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh pha loãng với ete dầu hỏa/etyl axetat 2/1 để thu được N-((3-clopyrazin-2-yl)metyl)xcyclopropancarboxamit 3,3 g (85%).

8-Clo-3-xyclopropylimidazo[1,5-a]pyrazin:



Thêm vào dung dịch *N*-((3-clopyrazin-2-yl)metyl)xcyclopropancarboxamit (3,3 g, 15,6 mmol) trong 1,4-dioxan (30 mL) khan phosphoryl clorua (5,3 g, 35 mmol). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó dung dịch được làm nguội trên bề nước đá và được rót vào nước (50 mL). pH được điều chỉnh đến 8-9 bằng cách thêm K₂CO₃ nước bão hòa. Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (2×50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng ete dầu hỏa/etyl axetat 3:1 để thu được 8-clo-3-ycyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin 2.4 g (80%).

3-Xyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

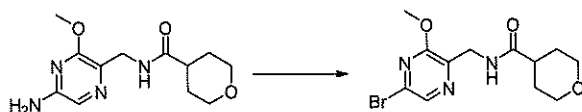


Thêm vào dung dịch 8-clo-3-ycyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin (2,5 g, 13 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) 2 M HCl nước (10 mL). Dung dịch được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội trên bề nước đá và pH được điều chỉnh đến 8-9 bằng cách thêm K₂CO₃ nước bão hòa. Hỗn hợp được cô đặc *trong chân không* và cặn được hòa tan trong metanol (150 mL) và được lọc. Phần lọc được cô đặc *trong chân không* và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng diclometan/metanol 10/1) để tạo ra 3-ycyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 1,9 g (83%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,49 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 0,99-0,89 (m, 4H).

LC-MS: (*m/z*) 176,1 (MH⁺) *t_R* (phút, Phương pháp 1) = 1,04 phút

N-((5-Bromo-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit:

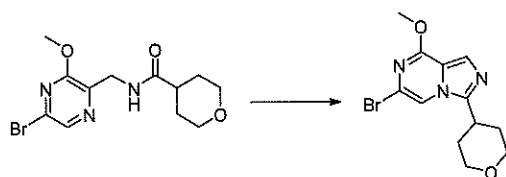


Dung dịch NaNO₂ (972 mg, 14,09 mmol) trong H₂O (100 mL) được thêm vào dung

dịch khuấy của *N*-((5-amino-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (2,5 g, 9,4 mmol) trong 40% HBr nước (33 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ, CuBr (2,02 g, 14,1 mmol) được thêm và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Giá trị pH được điều chỉnh đến pH 8 bằng cách thêm NaHCO₃ nước bão hòa. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien ete dầu hỏa và etyl axetat để thu được *N*-((5-bromo-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit 800 mg (25%).

LC-MS: (*m/z*) 331,8 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 2) = 0,723 phút

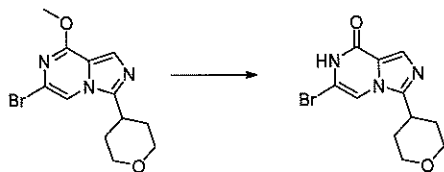
6-Bromo-8-metoxy-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin:



Thêm vào dung dịch *N*-((5-bromo-3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (800 mg, 2,42 mmol) trong 1,4-dioxan (30 mL) phosphoryl clorua (3,8 g, 25 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc *trong chân không* và cặn được pha loãng với diclometan (100 mL) và nước đá (60 mL). Giá trị pH được điều chỉnh đến pH 8 bằng cách thêm NaHCO₃ nước bão hòa. Pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết với diclometan (3×30 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien diclometan và metanol để thu được 6-bromo-8-metoxy-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin 500 mg (66%).

LC-MS: (*m/z*) 313,7 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 2) = 0,740 phút

6-Bromo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:



Thêm vào dung dịch 6-bromo-8-metoxi-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (200 mg, 0,641 mmol) trong diclometan (30 mL) boron tribromua (1,61 g, 6,41 mmol) ở 0°C. Phản ứng được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch được dừng với nước (2 mL) ở 0°C. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cần được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien diclometan và metanol để thu được 6-bromo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 130 mg (68%).

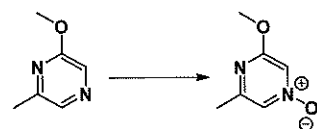
LC-MS: (m/z) 299,7 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 2) = 0,730 phút

2-metoxi-6-metylpyrazin



Thêm vào huyền phù của 2-clo-6-metylpyrazin (24 g, 186,7 mmol) trong MeOH khan (240 mL) NaOMe (12,1 g, 224 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60-70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được lọc. Phần lọc được cô đặc *trong chân không* để tạo ra 2-metoxi-6-metylpyrazin (22 g, 95% sản lượng). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40 (s, 3H). LC-MS: t_R = 1,47 phút (Phương pháp 14), m/z = 124,8 $[M + H]^+$.

3-metoxi-5-metylpyrazin 1-oxit



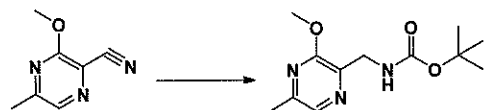
Thêm vào dung dịch 2-metoxi-6-metylpyrazin (21,3 g, 171,6 mmol) trong AcOH (150 mL) $NaBO_2 \cdot H_2O_2 \cdot 3H_2O$ (31,7 g, 205,9 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc *trong chân không* và được pha loãng với 2 M NaOH nước (300 mL). Hỗn hợp được chiết với EtOAc (200 mL $\times$ 4). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm khô qua để tạo ra 3-metoxi-5-metylpyrazin 1-oxit (14,4 g, 60% sản lượng).

3-metoxi-5-metylpyrazin-2-carbonitril



Thêm vào hỗn hợp của 3-metoxi-5-metylpyrazin 1-oxit (10 g, 71,4 mmol) trong MeCN (200 mL) TMSCN (24,8 g, 249,8 mmol) và trietylamin (36,1 g, 356,8 mmol), ZnBr₂ (32,1 g, 142,7 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 85-90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với DCM (500 mL) và được lọc. Phần lọc được rửa với nước (300 mL) và nước muối (200 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa:etyl axetat=5:1) để tạo ra 3-metoxi-5-metylpyrazin-2-carbonitril (4,1 g, 38% sản lượng).

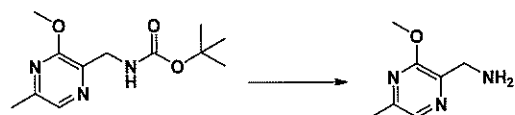
tert-butyl ((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)carbamate



Thêm vào dung dịch 3-metoxi-5-metylpyrazin-2-carbonitril (6,22 g, 41,7 mmol) trong MeOH (100 mL) (Boc)₂O (13,65 g, 62,6 mmol) và Raney Ni (2,0 g). Hỗn hợp được khuấy ở 20-25°C dưới H₂ (45 psi) trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa:etyl axetat=5:1) để tạo ra *tert*-butyl ((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)carbamate (7,7 g, 72% sản lượng).

LC-MS: *t_R* = 0,70 phút (Phương pháp 15), *m/z* = 254,0 [M + H]⁺.

(3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin



Thêm vào dung dịch *tert*-butyl ((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)carbamate (7,7 g, 30,3 mmol) trong THF (50 mL) TFA (20 mL). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với 2 M NaOH nước (200 mL), được chiết với DCM (100 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua để tạo ra (3-metoxi-5-

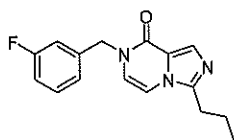
methylpyrazin-2-yl)metanamin (2,5 g, 54% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,90 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,69 (s, 2H).

LC-MS: $t_R = 0,73$ phút (Phương pháp 16), $m/z = 154,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

CÁC HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ:

Ví dụ 1



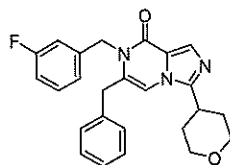
7-(3-Flobenzyl)-3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào dung dịch 3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (1,2 g, 6,8 mmol) trong DMF (10 mL) kali carbonat (1,4 g, 10 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (1,54 g, 8,13 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60-70°C trong 2 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được thêm nước (75 mL) và phản ứng được chiết với etyl axetat (2×50mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh thể bằng sắc ký nhanh để thu được 1,5 g (78%) 7-(3-flobenzyl)-3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 7,70 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 3H), 7,00 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

LC-MS: (m/z) 286,1 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,19 phút

Ví dụ 2



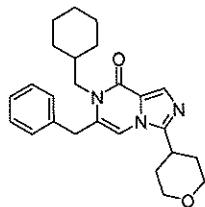
6-Benzyl-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-benzyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (200 mg, 0,647 mmol), 1-(bromometyl)-3-flobenzen (159 mg, 840 μ mol) và kali carbonat (179 mg, 1,29 mmol) trong DMF (6 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* và cặn được pha loãng với diclometan (20 mL) và được rửa với nước (3×5 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế, pha loãng với ete dầu hỏa và etyl axetat 1:2, để thu được 6-benzyl-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 80 mg (28%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,97 (s, 1 H), 7,39-7,30 (m, 4 H), 7,17 (d, *J*=7,53 Hz, 2 H), 6,94-6,92 (m, 2 H), 6,83 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,06 (s., 2 H), 4,12 (d, *J*=12,05 Hz, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,58 - 3,52 (m, 2 H), 3,03 - 3,09 (m, 1 H), 2,19 - 2,09 (m, 2 H), 1,89 (d, *J*=13,55 Hz, 2 H).

LC-MS: (*m/z*) 418,2 (MH⁺) _{tr} (phút, Phương pháp 3) = 2,69 phút

Ví dụ 3



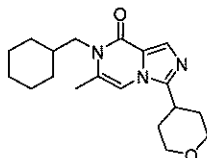
6-Benzyl-7-(cyclohexylmetyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Hỗn hợp của 6-benzyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (60 mg, 0,19 mmol), (bromometyl)cyclohexan (52 mg, 0,29 mmol) và kali carbonat (54 mg, 0,39 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy ở 75°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Cặn được pha loãng với diclometan (20 mL) và được rửa với nước (3×5 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế, pha loãng với ete dầu hỏa và etyl axetat 1:2, để thu được 6-benzyl-7-(cyclohexylmetyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 15 mg (8,1%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,87 (s, 1 H), 7,42-7,30 (m, 3 H), 7,19 (d, $J=7,34$ Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,11 (d, $J=11,25$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,66 (d, $J=6,36$ Hz, 2 H), 3,54 (t, $J=10,76$ Hz, 2 H), 3,05-2,99 (m, 1 H), 2,18 - 2,04 (m, 2 H), 1,86 (d, $J=13,94$ Hz, 2 H), 1,63 - 1,77 (m, 7 H), 1,18-1,15 (m, 2 H), 1,04-1,01 (m, 2 H).

LC-MS: (m/z) 406,2 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 4) = 2,38 phút

Ví dụ 4

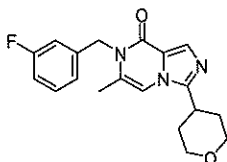


7-(Xyclohexylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (50 mg, 0,21 mmol), (bromometyl)xyclohexan (57 mg, 0,32 mmol) và kali carbonat (59 mg, 0,43 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Cặn được pha loãng với diclometan (20 mL) và được rửa với nước (3×5 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để thu được 7-(xyclohexylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 20 mg (28%),

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,85 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,13 (d, $J=11,04$ Hz, 2 H), 3,78 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 3,66-3,53 (m, 2 H), 3,11-3,05 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,20-2,05 (m, 2 H), 1,88 (d, $J=12,05$ Hz, 2 H), 1,80-1,64 (m, 6 H), 1,25-1,13 (m, 3 H), 1,12-0,99 (m, 2 H).

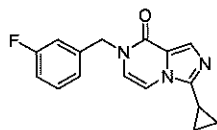
LC-MS: (m/z) 330,2 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,49 phút

Ví dụ 5**7-(3-Flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:**

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (50 mg, 0,21 mmol), 1-(bromometyl)-3-flobenzen (60 mg, 0,32 mmol) và K₂CO₃ (59 mg, 0,43 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Cặn được pha loãng với diclometan (20 mL) và được rửa với nước (3×5 mL). Lốp hữu cơ được làm khô và được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 20 mg (27%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,94 (s, 1 H), 7,34-7,29 (m, 1 H), 7,03-6,94 (m, 2 H), 6,90 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,14 (d, *J*=10,14 Hz, 2 H), 3,59 (td, *J*=11,69, 1,76 Hz, 2 H), 3,15-3,05 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,17-2,08 (m, 2 H), 1,90 (d, *J*=13,45 Hz, 2 H).

LC-MS: (*m/z*) 342,2 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,34 phút

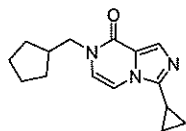
Ví dụ 6**3-Xyclopropyl-7-(3-flobenzyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:**

Thêm vào dung dịch 3-xyclopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (300 mg, 1,71 mmol) trong DMF khan (5 mL) K₂CO₃ (355 mg, 2,57 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (388 mg, 2,05 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 65°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và phân lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 3-xyclopropyl-7-(3-flobenzyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 280 mg (58%).

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz): 7,59-7,56 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 3H), 6,98 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 284,1 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,23 phút

Ví dụ 7



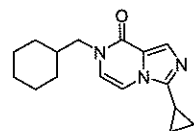
7-(Xyclopentylmetyl)-3-xyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Thêm vào dung dịch 3-xyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (300 mg, 1,71 mmol) trong DMF khan (5 mL) K_2CO_3 (355 mg, 2,57 mmol) và (bromometyl)xyclopentan (335 mg, 2,05 mmol). Phản ứng được khuấy ở 65°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để thu được 7-(xyclopentylmetyl)-3-xyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 210 mg (47%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 6H), 1,22-1,19 (m, 2H), 1,00-0,89 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 258,2 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,24 phút

Ví dụ 8



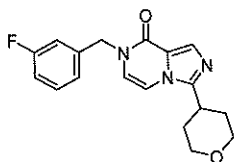
7-(Xyclohexylmetyl)-3-xyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Thêm vào dung dịch 3-xyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (300 mg, 1,71 mmol) trong DMF khan (5 mL) K_2CO_3 (355 mg, 2,57 mmol) và (bromometyl)xyclohexan (363 mg, 2,05 mmol). Phản ứng được khuấy ở 65°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để thu được 7-(xyclohexylmetyl)-3-xyclopropylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 195 mg (42%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,53-7,49 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,27-2,25 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 6H), 1,10-0,89 (m, 9H).

LC-MS: (m/z) 272,2 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,40 phút

Ví dụ 9



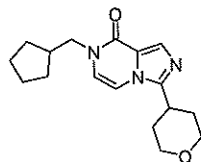
7-(3-Flobenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào dung dịch 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (200 mg, 0,91 mmol) trong DMF khan (5 mL) K_2CO_3 (189 mg, 1,37 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (207 mg, 1,10 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 190 mg (64%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 Mhz): 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,30-3,29 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 328,1 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 1) = 1,92 phút

Ví dụ 10



7-(Xyclopentylmetyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

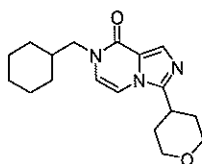
Thêm vào dung dịch 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (400 mg, 1,82 mmol) trong DMF khan (5 mL) K_2CO_3 (503 mg, 3,64 mmol) và (bromometyl)xyclopentan (445 mg, 2,73 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở

60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(xyclopentylmetyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 290 mg (53%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 Mhz): 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,69 (d, *J* = 7,6Hz, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 4H), 1,58-1,44 (m, 6H), 1,21-1,20 (m, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 302,2 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,29 phút

Ví dụ 11

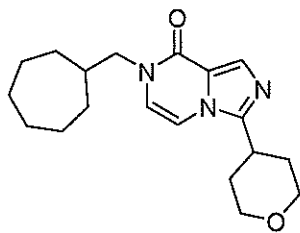


7-(Xyclohexylmetyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Thêm vào dung dịch 3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (300 mg, 1,37 mmol) trong DMF khan (5 mL) K₂CO₃ (379 mg, 2,74 mmol) và (bromometyl)xyclohexan (364 mg, 2,06 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để thu được 7-(xyclohexylmetyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 240 mg (55%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 Mhz): 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,30-3,29 (m, 1H), 1,78-1,52 (m, 10H), 1,10-1,06 (m, 3H), 0,93-0,91 (m, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 316,2 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,44 phút.

Ví dụ 12

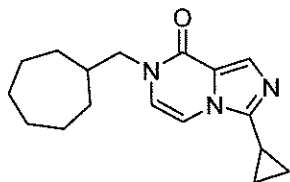
7-(Xycloheptylmetyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào dung dịch 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (300 mg, 1,37 mmol) trong DMF khan (4 mL) K₂CO₃ (568 mg, 4,11 mmol) và xycloheptylmetyl metansulfonat (565 mg, 2,74 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(xycloheptylmetyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 140 mg (30%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7,62 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 5H), 1,57-1,43 (m, 10H), 1,13-1,11 (m, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 330,2 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,58 phút

Ví dụ 13



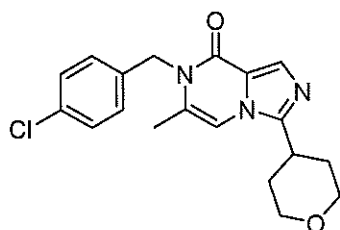
7-(Xycloheptylmetyl)-3-xyclopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào dung dịch 3-xyclopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (300 mg, 1,71 mmol) trong DMF khan (4 mL) K_2CO_3 (709 mg, 5,1 mmol) và xycloheptylmetyl metansulfonat (706 mg, 3,42 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(xycloheptylmetyl)-3-xyclopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 115 mg (24%).

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,55-7,52 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,91 (brs, 1H), 1,91-1,02 (m, 12H), 1,01-0,91 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 286,2 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,54 phút.

Ví dụ 14



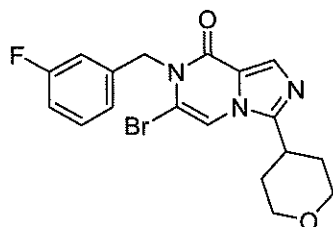
7-(4-Clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometyl)-4-clobenzen (132 mg, 0,643 mmol) và Cs_2CO_3 (280 mg, 0,857 mmol) trong DMF (2,0 mL) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(4-clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 53 mg (34%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358,1 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,46 phút

Ví dụ 15



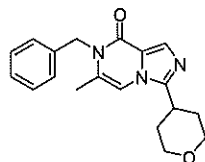
6-Bromo-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-bromo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 0,335 mmol), 1-(bromometyl)-3-flobenzen (95 mg, 0,50 mmol) và K_2CO_3 (93 mg, 0,67 mmol) trong DMF (2,0 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 6-bromo-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 30 mg (22%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 408,0 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,65 phút

Ví dụ 16



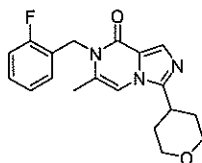
7-Benzyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 0,429 mmol), (bromometyl)benzen (110 mg, 0,643 mmol) và K₂CO₃ (119 mg, 0,857 mmol) trong DMF (1,0 mL) được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để thu được 7-benzyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 39 mg (28%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 324,2 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,25 phút

Ví dụ 17



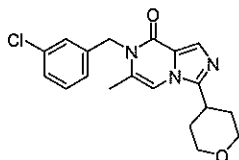
7-(2-Flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometyl)-2-flobenzen (122 mg, 0,643 mmol) và Cs₂CO₃ (279 mg, 0,857 mmol) trong DMF (2,0 mL) được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(2-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 49 mg (33%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16 - 2,10 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 342,1 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,30 phút

Ví dụ 18



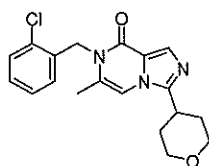
7-(3-Clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometyl)-3-clobenzen (132 mg, 0,643 mmol) và K_2CO_3 (119 mg, 0,857 mmol) trong DMF (1,0 mL) được khuấy ở 65°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được thêm Cs_2CO_3 (280 mg, 0,857 mmol) và phản ứng được khuấy ở 80°C thêm 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(3-clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 49 mg (32%).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358,1 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,44 phút

Ví dụ 19



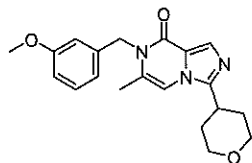
7-(2-Clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometyl)-2-clobenzen (132 mg, 0,643 mmol) và Cs_2CO_3 (279 mg, 0,857 mmol) trong DMF (2,0 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để thu được 7-(2-clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 55 mg (36%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,91 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358,1 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,46 phút

Ví dụ 20



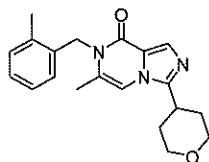
7-(3-Metoxymethyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometyl)-3-metoxymethylbenzen (129 mg, 0,643 mmol) và Cs_2CO_3 (280 mg, 0,857 mmol) trong DMF (1,0 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để thu được 7-(3-metoxymethyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 68 mg (45%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,08 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 354,2 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,28 phút

Ví dụ 21



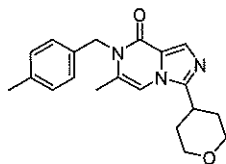
6-Metyl-7-(2-methylbenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometyl)-2-metylbenzen (119 mg, 0,643 mmol) và K₂CO₃ (119 mg, 0,857 mmol) trong DMF (2,0 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được thêm bổ sung Cs₂CO₃ (280 mg, 0,86 mmol) và phản ứng được khuấy ở 70°C thêm 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 6-metyl-7-(2-metylbenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 23 mg (16%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,15 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 338,2 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,37 phút

Ví dụ 22



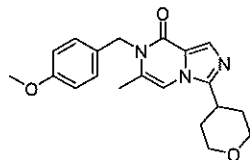
6-Metyl-7-(4-metylbenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (119 mg, 0,643 mmol) và Cs₂CO₃ (280 mg, 0,857 mmol) trong DMF (2,0 mL) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 6-metyl-7-(4-metylbenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 68 mg (47%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 338,2 (MH⁺) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,41 phút.

Ví dụ 23



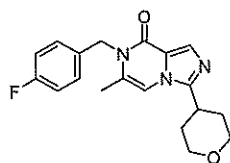
7-(4-Methoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 0,43 mmol), 1-(bromometyl)-4-metoxibenzen (129 mg, 0,643 mmol) và Cs₂CO₃ (280 mg, 0,857 mmol) trong DMF (2,0 mL) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(4-metoxibenzylyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 60 mg (39%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H).

LC-MS: (*m/z*) 354,2 (MH⁺)_{tr} (phút, Phương pháp 3) = 2,26 phút.

Ví dụ 24



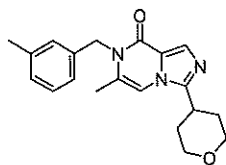
7-(4-Flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometyl)-4-flobenzen (122 mg, 0,643 mmol) và Cs₂CO₃ (279 mg, 0,857 mmol) trong DMF (2,0 mL) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để thu được 7-(4-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on 30 mg (21%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,04 - 7,00 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,62 - 3,60 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 342,1 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,30 phút

Ví dụ 25



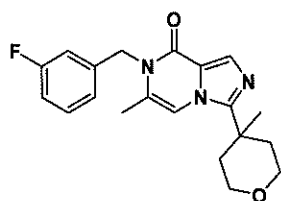
6-Metyl-7-(3-metylbenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 0,429 mmol), 1-(bromometyl)-3-metylbenzen (119 mg, 0,643 mmol) và Cs_2CO_3 (280 mg, 0,857 mmol) trong DMF (1 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 6-metyl-7-(3-metylbenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on 62 mg (43%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 338,1 (MH^+) t_R (phút, Phương pháp 3) = 2,40 phút.

Ví dụ 26:



7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (150 mg, 0,98 mmol) và 4-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxylic axit (212 mg, 1,5 mmol) trong DCM (6 mL) HATU (670 mg, 1,8 mmol) và Et₃N (198 mg, 1,96 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 20-25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (50 mL), được rửa với nước (30 mL) và nước muối (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hòa:etyl axetat=3:1) để tạo ra *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-4-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (250 mg, 91% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-4-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (300 mg, 1,07 mmol) trong dioxan (5 mL) POCl₃ (660 mg, 4,3 mmol). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không, được pha loãng với DCM (50 mL) và được thêm từ từ vào nước (30 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL) và được làm khô qua Na₂SO₄, được làm khô qua để tạo ra 8-metoxi-6-metyl-3-(4-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin (250 mg, 89% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 8-metoxi-6-metyl-3-(4-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin (200 mg, 0,77 mmol) trong dioxan (10 mL) 2M HCl(nước) (10 mL). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được thêm vào NaHCO₃ nước bão hòa (100 mL), được chiết với DCM (100 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua để tạo ra 6-metyl-3-(4-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (160 mg, 68% sản lượng).

LC-MS: *t_R* = 0,89 phút (Phương pháp 10), *m/z* = 248,3 [M + H]⁺.

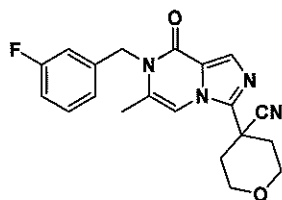
Bước 4: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(4-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (200 mg, 0,81 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (183 mg, 0,97 mmol) trong DMF khan (5 mL) K₂CO₃ (168 mg, 1,21 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60-70°C trong 16h. Hỗn hợp được làm nguội và được pha loãng với nước (20 mL), được chiết với EtOAc(30 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hòa:etyl axetat=1:2) để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-

6-methyl-3-(4-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (90 mg, 31% sản lượng) là chất rắn màu trắng đục.

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 3H).

LC-MS: *t_R* = 2,46 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 356,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 27:



4-(7-(3-flobenzyl)-6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitril:

Bước 1: Thêm vào dung dịch của (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (100 mg, 0,65 mmol) và 4-xyanotetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxylic axit (152 mg, 0,98 mmol) trong DCM (6 mL) HATU (447 mg, 1,18 mmol) và Et₃N (132 mg, 1,31 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 20-25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (30 ml), được rửa với nước (20 mL) và nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1) để tạo ra 4-xyano-*N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (100 mg, 53% sản lượng).

LC-MS: *t_R* = 0,61 phút (Phương pháp 2), *m/z* = 290,9 [M + H]⁺.

Bước 2: Thêm vào dung dịch 4-xyano-*N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (100 mg, 0,34 mmol) trong dioxan (5 mL) POCl₃ (330 mg, 2,15 mmol). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội và được thêm từ từ vào nước (50 mL), được chiết với EtOAc (30 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua để tạo ra 4-(8-metoxi-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitril (80 mg, 85% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 4-(8-metoxi-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitril (80 mg, 0,29 mmol) trong dioxan (4 mL) 2*M* HCl(nước) (2 mL). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 2h. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được thêm vào NaHCO₃ nước bão hòa (50 mL). Hỗn hợp được chiết với DCM (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL) và được cô đặc trong chân không để tạo ra 4-(6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitril (70 mg, 92% sản lượng) là chất rắn màu trắng đục.

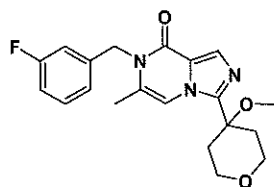
LC-MS: $t_R = 0,98$ phút (Phương pháp 10), $m/z = 259,2$ [M + H]⁺.

Bước 4: Thêm vào dung dịch 4-(6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitril (70 mg, 0,27 mmol) trong DMF khan (5 mL) 1-(bromometyl)-3-flo-benzen (77 mg, 0,41 mmol) và K₂CO₃ (75 mg, 0,54 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70-80°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội và được lọc. Phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 4-(7-(3-flobenzyl)-6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitril (65 mg, 65% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,97 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,69$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 367,1$ [M + H]⁺.

Ví dụ 28:



7-(3-flobenzyl)-3-(4-metoxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch 3-bromo-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (500 mg, 2,2 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (497 mg, 2,6 mmol) trong DMF (5

mL) K_2CO_3 (605 mg, 4,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với EtOAc (10 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (10 mL $\times$ 2); được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi dưới chân không để tạo ra 3-bromo-7-(3-flobenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (420 mg, 57% sản lượng).

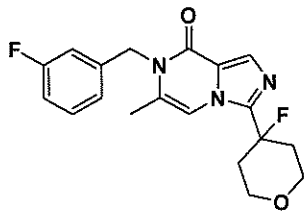
Bước 2: Thêm vào dung dịch 3-bromo-7-(3-flobenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (200 mg, 0,6 mmol) trong THF (10 mL) *n*-BuLi (0,31 mL, 0,77 mmol) ở -78 °C. Hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 30 phút. tetrahydro-4*H*-pyran-4-on (77 mg, 0,77 mmol) được thêm ở -78 °C. Hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp được dừng với NH_4Cl nước bão hòa (0,5 mL) và được làm bay hơi dưới chân không. Cặn được hòa tan trong DCM (20 mL) và được rửa với nước (10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi. Cặn được rửa với EtOAc (3 mL) và được lọc. Bã lọc được làm khô dưới chân không để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-3-(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 47% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 7-(3-flobenzyl)-3-(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (80 mg, 0,22 mmol) trong THF (5 mL) NaH (60% trong dầu khoáng, 13,4 mg, 0,36 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 20 °C trong 30 phút. MeI (64 mg, 0,45 mmol) được thêm ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 20 °C trong 11,5 giờ. Hỗn hợp được dừng với NH_4Cl nước bão hòa (0,5 mL) và được làm bay hơi dưới chân không. Cặn được hòa tan trong DCM (10 mL) và được rửa với nước (4 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (EtOAc) để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-3-(4-metoxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (25 mg, 30% sản lượng).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 14,0$ Hz, 1H), 7,03-6,92 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 3,91-3,80 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,73$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 372,1$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 29:



7-(3-flobenzyl)-3-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

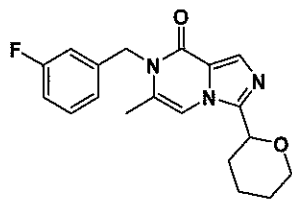
Bước 1: Thêm nhỏ giọt vào dung dịch 3-bromo-7-(3-flobenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 0,3 mmol) trong THF khô (5 mL) n-BuLi (2,5 M, 0,15 mL) (2,5 M trong n-hexan). Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 0,5 giờ. Sau đó tetrahydro-4H-pyran-4-on (45 mg, 0,45 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được dừng với NH_4Cl nước bão hòa (2 mL). Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa với H_2O (10 mL), nước muối (10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (1%~10% MeOH trong DCM) để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-3-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (40 mg, 38% sản lượng).

LC-MS: $t_R = 0,671$ phút (Phương pháp 2), $m/z = 358,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Bước 2: Thêm vào dung dịch 7-(3-flobenzyl)-3-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (40 mg, 111,9 μmol) trong DCM khô (4 mL) DAST (diethylaminosulfur trifluoride) (28 mg, 170 μmol) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Nước (10 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa với H_2O (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH=10/1) để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-3-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (12,83 mg, 32% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,00-3,89 (m, 4H), 2,57-2,42 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 5H).

LC-MS: $t_R = 2,753$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 360,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 30:

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 1 và 2:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (200 mg, 1,31 mmol) trong DCM (8 mL) tetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic axit (255 mg, 1,96 mmol) và HATU (894 mg, 2,35 mmol), Et₃N (264 mg, 2,61 mmol). Dung dịch được khuấy ở 20-25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (30 mL), được chiết với DCM (40 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1) để tạo ra *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-pyran-2-carboxamit (250 mg, 72% sản lượng). LC-MS: *t*_R = 0,70 phút (Phương pháp 2), *m/z* = 266,2 [M + H]⁺.

Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-pyran-2-carboxamit (250 mg, 0,94 mmol) trong dioxan (8 mL) POCl₃ (480 mg, 3,13 mmol). Dung dịch được khuấy ở 90°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội và được làm khô qua. Cặn được pha loãng với DCM (50 mL), được rửa với NaHCO₃ nước bão hòa (nước) (50 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua để tạo ra 8-metoxi-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (200 mg, 86% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 8-metoxi-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (270 mg, 1,09 mmol) trong dioxan (8 mL) 2M HCl(nước) (4 mL). Dung dịch được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được thêm vào NaHCO₃ nước bão hòa (50 mL). Hỗn hợp được chiết với DCM (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL) và được làm khô qua để tạo ra 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (200 mg, 79% sản lượng).

Bước 4: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (200 mg, 0,86 mmol) trong DMF khan (10 mL) K₂CO₃ (237 mg, 1,71 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (243 mg, 1,29 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được pha loãng với nước (100 mL), được chiết với EtOAc (50 mL × 3). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (130 mg, 44% sản lượng).

Bước 5: 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (130 mg, 380,8 μmol) được tinh chế bằng SFC.

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on, **thu được chất đồng phân lập thể 1** (35 mg, 27% sản lượng).

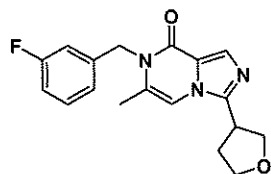
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19(s, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,76 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 3H).

LC-MS: *t*_R = 2,33 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 5,478 phút, ee% = 99,90%. D²⁰ +16,00 (c = 0,10, CHCl₃).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on, **thu được chất đồng phân lập thể 2** (33 mg, sản lượng: 35%).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19(s, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 3H).

LC-MS: *t*_R = 2,33 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 5,789 phút, ee% = 98,92%. D²⁰ -23,33 (c = 0,10, CHCl₃).

Ví dụ 31:

**7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on,
chất đồng phân lập thể 1 và 2:**

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxý-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (200 mg, 1,3 mmol) trong DCM khô (10 mL) tetrahydrofuran-3-carboxylic axit (228 mg, 2,0 mmol), Et₃N (265 mg, 2,6 mmol) và HATU (747 mg, 2,0 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 15°C trong 16 giờ. Nước (10 mL) được thêm vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (10%~100% etyl axetat trong ete dầu hỏa) để tạo ra *N*-((3-metoxý-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)tetrahydrofuran-3-carboxamit (200 mg, 61% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxý-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)tetrahydrofuran-3-carboxamit (300 mg, 1,19 mmol) trong dioxan (5 mL) POCl₃ (366 mg, 2,39 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 15°C và được điều chỉnh đến pH=8 bằng NaHCO₃ nước bão hòa. Lớp nước được chiết với DCM (20 mL × 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 ml), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 8-metoxý-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (300 mg).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 8-metoxý-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (300 mg, 1,29 mmol) trong dioxan (5 mL) 2 N HCl (2 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 15°C và được chiết với DCM (20 mL × 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (210 mg, 74% sản lượng).

Bước 4: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (200 mg, 912,24 μmol) trong DMF khô (5 mL) 1-(bromometyl)-3-

flobenzen (259 mg, 1,37 mmol) và K_2CO_3 (252 mg, 1,82 mmol). Khuấy hỗn hợp ở $60^\circ C$ trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được hòa tan trong DCM (20 mL) và H_2O (10 mL). Lớp nước được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H_2O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (10%~100% etyl axetat trong ete dầu hỏa) để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (40 mg, 13% sản lượng).

Bước 5: 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (40 mg, 122,2 μ mol) được tinh chế bằng SFC để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, **chất đồng phân lập thể 1** (16,43 mg, 41% sản lượng).

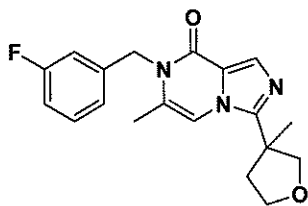
1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,19-4,17 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 1H), 2,40 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,964$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 328,0$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 4,503$ phút, ee% = 99,8%; $D^{20} +14,7$ ($c = 0,10$, DCM).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, **chất đồng phân lập thể 2** (15,58 mg, 38% sản lượng).

1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,97-3,95 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 2,38 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,957$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 328,0$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 4,779$ phút, ee% = 96%; $D^{20} -14,0$ ($c = 0,10$, DCM).

Ví dụ 32:

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 1 và 2:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxý-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (200 mg, 1,3 mmol) trong DCM (6 mL) 3-metyltetrahydrofuran-3-carboxylic axit (255 mg, 1,9 mmol) và HATU (894 mg, 2,4 mmol), Et₃N (264 mg, 2,6 mmol). Dung dịch được khuấy ở 20-25°C trong 1 giờ. Nước (40 ml) được thêm, hỗn hợp được chiết với DCM (40 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel(ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1) để tạo ra *N*-((3-metoxý-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-3-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit (300 mg, 67% sản lượng, 78% tinh khiết).

Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxý-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-3-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit (400 mg, 1,5 mmol) trong dioxan (6 mL) POCl₃ (880 mg, 5,7 mmol). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội và được làm khô qua. Cặn được pha loãng với DCM (50 mL), được rửa với NaHCO₃nước bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua để tạo ra 8-metoxý-6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (350 mg, 94% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 8-metoxý-6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (300 mg, 1.2 mmol) trong dioxan (8 mL) 2M HCl (nước) (4 mL). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được thêm vào NaHCO₃ nước bão hòa (50 mL). Hỗn hợp được chiết với DCM(50 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL) và được làm khô qua để tạo ra 6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (260 mg, 92% sản lượng).

Bước 4: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (260 mg, 1.1 mmol) trong DMF khan (10 mL) K₂CO₃ (308 mg, 2,2 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (316 mg, 1,7 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70-80°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội và được pha loãng với nước (50 mL), được chiết với EtOAc (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (160 mg, 42% sản lượng).

Bước 5: 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (160 mg, 0,47 mmol) được tách bằng SFC để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, **chất đồng phân lập thể 1** (37 mg, 23% sản lượng) là chất rắn màu trắng đục. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,88 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,94-6,82 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,60 (s, 3H). LC-MS: *t*_R = 2,47 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 4,91 phút, ee% > 99%. D²⁰ = +5,0 (c = 0,10, MeOH).

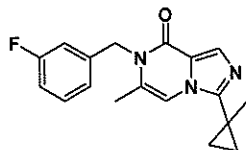
7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, **chất đồng phân lập thể 2** (44 mg, 27% sản lượng) là chất rắn màu trắng đục.

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,82 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,94-6,82 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).

LC-MS: *t*_R = 2,47 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺.

SFC: *t*_R = 5,33 phút, ee% > 99%. D²⁰ = -3,0 (c = 0,10, MeOH).

Ví dụ 33:



7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(1-metylcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch 1-metylcyclopropan-1-carboxylic axit (500 mg, 4,99 mmol) trong DCM (2 mL) (COCl_2) (3,17 g, 24,95 mmol). Dung dịch được khuấy ở 40°C trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được làm khô qua để tạo ra 1-metylcyclopropan-1-carbonyl clorua (500 mg, 85% sản lượng).

Bước 2: Dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (100 mg, 0,65 mmol) trong DCM khan (3 mL) được làm nguội đến 0°C. Sau đó dung dịch 1-metylcyclopropan-1-carbonyl clorua (100 mg, 0,85 mmol) trong DCM khan (2 mL) được thêm nhỏ giọt và được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (20 mL), được rửa với NaHCO_3 nước bão hòa (20 mL), nước muối (20 mL) và được làm khô qua Na_2SO_4 . Lớp hữu cơ được làm khô qua để tạo ra *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-1-metylcyclopropan-1-carboxamit (120 mg, 78% sản lượng).

LC-MS: $t_R = 0,66$ phút (Phương pháp 2), $m/z = 236,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Bước 3: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-1-metylcyclopropan-1-carboxamit (120 mg, 0,51 mmol) trong dioxan (5 mL) POCl_3 (590 mg, 3,85 mmol). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội và được thêm từ từ vào nước (50 mL), được chiết với EtOAc (30 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm khô qua để tạo ra 8-metoxi-6-metyl-3-(1-metylcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin (80 mg, 72% sản lượng).

Bước 4: Thêm vào dung dịch 8-metoxi-6-metyl-3-(1-metylcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin (80 mg, 0,37 mmol) trong dioxan (5 mL) 2M HCl (nước) (2 mL). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được thêm vào NaHCO_3 nước bão hòa (50 mL). Hỗn hợp được chiết với DCM (50 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL) và được cô đặc trong chân không để tạo ra 6-metyl-3-(1-metylcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (70 mg, 94% sản lượng).

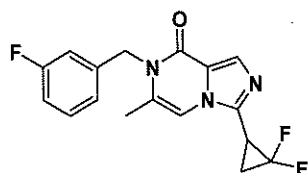
Bước 5: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(1-metylcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (70 mg, 0,34 mmol) trong DMF khan (4 mL) 1-(bromometyl)-3-flo-benzen (98 mg, 0,52 mmol) và K_2CO_3 (95 mg, 0,69 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70-80°C

trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được lọc. Phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(1-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (35 mg, 32% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,84 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,11-1,09 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2,34 phút (Phương pháp 3), m/z = 312,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 34:



3-(2,2-difloxycyclopropyl)-7-(3-flobenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (100 mg, 0,65 mmol) trong DCM (5 mL) 2,2-difloxycyclopropan-1-carboxylic axit (120 mg, 0,98 mmol) và HATU (447 mg, 1,18 mmol), Et_3N (132 mg, 1,31 mmol). Dung dịch được khuấy ở 20-25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL), được chiết với DCM (30 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm khô qua. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1) để tạo ra 2,2-diflo-*N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)xcyclopropan-1-carboxamit (200 mg, 89% sản lượng, 75% tinh khiết).

Bước 2. Thêm vào dung dịch 2,2-diflo-*N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)xcyclopropan-1-carboxamit (200 mg, 0,58 mmol, 75% tinh khiết) trong dioxan (5 mL) POCl_3 (1,12 g, 7,3 mmol). Dung dịch được khuấy ở 90°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội và được làm khô qua. Cặn được pha loãng với DCM (50 mL), được rửa với NaHCO_3 nước bão hòa (nước) (50 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm khô qua để tạo ra 3-(2,2-difloxycyclopropyl)-8-metoxi-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin (120 mg, 86% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 3-(2,2-difloxycyclopropyl)-8-metoxi-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin (120 mg, 0,50 mmol) trong dioxan (5 mL) 2M HCl (nước) (3 mL). Dung

dịch được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được thêm vào NaHCO₃ nước bão hòa (50 mL). Hỗn hợp được chiết với DCM (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL) và được cô đặc trong chân không để tạo ra 3-(2,2-difloxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 89% sản lượng).

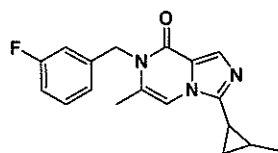
LC-MS: t_R = 0,94 phút (Phương pháp 10), m/z = 226,2 [M + H]⁺.

Bước 4: Thêm vào dung dịch 3-(2,2-difloxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 0,44 mmol) trong DMF khan (5 mL) K₂CO₃ (123 mg, 0,89 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (126 mg, 0,67 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội và được lọc. Phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 3-(2,2-difloxypropyl)-7-(3-flobenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (40 mg, 27% sản lượng) là chất rắn màu trắng.

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,98-6,84 (m, 4H), 5,28-5,16 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,38-2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,05-2,04 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2,67 phút (Phương pháp 3), m/z = 334,1 [M + H]⁺.

Ví dụ 35:



7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metylxyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 1, 2, 3 và 4:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (100 mg, 652,8 μmol) và 2-metylxyclopropan-1-carboxylic axit (98 mg, 979,2 μmol) trong DCM (5 mL) HATU (446,8 mg, 1,2 mmol) và trietylamin (132,1 mg, 1,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 24°C trong 16h. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (20 mL) và được rửa với nước (15 mL). Lớp nước được chiết với DCM (2×30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (etyl axetat) để tạo ra N-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-metylxyclopropan-1-carboxamit (150 mg, 95%

sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-metylxcyclopropan-1-carboxamit (150 mg, 636 μmol) trong dioxan (5 mL) POCl_3 (400 mg, 2,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội xuống 25°C , được trung hòa với NaHCO_3 nước bão hòa và được chiết với etyl axetat (3×30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra 8-metoxi-6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin thô (130 mg, 94% sản lượng). Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 3: Dung dịch 8-metoxi-6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin (120 mg, 552,3 μmol) trong dioxan (5 mL) và HCl (2 M, 2 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 25°C , được trung hòa với NaHCO_3 nước bão hòa và được chiết với etyl axetat (3×20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra 6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on thô (100 mg, 89% sản lượng). Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 4: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 492,0 μmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (139,5 mg, 738,0 μmol) trong DMF (5 mL) K_2CO_3 (136 mg, 984 μmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60 – 70°C trong 16h. Hỗn hợp được làm nguội đến 25°C , được pha loãng với nước (15 mL), được chiết với etyl axetat (3×30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải bằng 0%~50% etyl axetat trong ete dầu hòa) để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (80 mg, 52% sản lượng).

Bước 5: 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 321,2 μmol) được tinh chế bằng SFC.

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on, thu được **chất đồng phân lập thể 1** (35 mg, 27% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,83 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,00-6,94(m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,89-0,88 (m, 1H).

LC-MS: $t_R = 2,03$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 312,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 4,466$ phút, $ee\% > 99\%$. $\text{D}^{20} +29,3$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, thu được **chất đồng phân lập thể 2** (26 mg, 26% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,84 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,00-6,96(m, 2H), 6,90-6,89 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,36-1,34 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 0,91-0,89 (m, 1H).

LC-MS: $t_R = 2,02$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 312,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 5,227$ phút, $ee\% > 99\%$. $\text{D}^{20} -15,0$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, thu được **chất đồng phân lập thể 3** (8,0 mg, 8% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,89 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,01-6,91(m, 4H), 5,29 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,97(m, 1H), 1,39-1,27 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

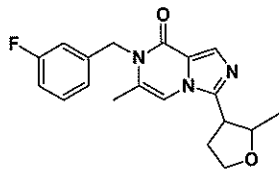
LC-MS: $t_R = 1,98$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 312,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 6,995$ phút, $ee\% > 99\%$. $\text{D}^{20} +37,0$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metylxcyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, thu được **chất đồng phân lập thể 4** (9.0 mg, 9% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,99-6,88(m, 4H), 5,27 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,97-1,95(m, 1H), 1,58-1,53 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,98$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 312,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 8,704$ phút, $ee\% > 99\%$. $\text{D}^{20} -66,7$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

Ví dụ 36:



7-(3-fluorobenzyl)-6-methyl-3-(2-methyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 1, 2, 3 và 4:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (300 mg, 2,0 mmol), 2-metyltetrahydrofuran-3-carboxylic axit (382 mg, 2,9 mmol) trong DCM (10 mL) HATU (1,3 g, 3,5 mmol) và triethylamin (396 mg, 3,9 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 24°C trong 16h. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (30 mL) và được rửa với nước (20 mL). Lớp nước được chiết với DCM (2 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (0%~70% etyl axetat trong ete dầu hỏa) để tạo ra *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit (350 mg, 62% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit (350 mg, 1,3 mmol) trong dioxan (5 mL) POCl₃ (720 mg, 4,7 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội đến 25°C, được trung hòa với NaHCO₃ nước bão hòa và được chiết với etyl axetat (2 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 8-metoxi-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin thô (320 mg). Chất thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 3: Dung dịch 8-metoxi-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (320 mg, 1,3 mmol) trong dioxan (5 mL) và HCl (2 M, 2 mL) được khuấy ở 80°C-90°C trong 21,5 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống 25°C, được trung hòa với NaHCO₃ nước bão hòa, được chiết với DCM (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on thô (300 mg). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 4: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (250 mg, 1,1mmol) trong DMF (8 mL) 1-(bromometyl)-3-flobenzen (304 mg, 1,6 mmol) và K₂CO₃ (296 mg, 2,1 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60-70°C trong 16h. Hỗn hợp được làm nguội xuống 25°C và được pha loãng với nước (15 mL), được chiết với etyl axetat (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải bằng 0%~30% etyl axetat trong ete dầu hòa) để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (170 mg, 47% sản lượng).

Bước 5: 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (220 mg, 644 μmol) được tinh chế bằng SFC.

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 1** (20 mg, 9% sản lượng) .

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

LC-MS: *t_R* = 2,12 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺.

SFC: *t_R* = 4,812 phút, ee% > 99%. D²⁰ -24,3 (c = 0,10, CHCl₃).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 2** (10 mg, 5% sản lượng) .

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,99-6,87 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

LC-MS: *t_R* = 2,07 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺.

SFC: *t_R* = 5,088 phút, ee% = 97,9%. D²⁰ +10,3 (c = 0,10, CHCl₃).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 3** (38,0 mg, 17% sản lượng) .

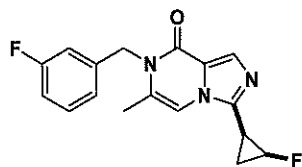
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,29 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,90 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,02$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 342,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 5,516$ phút, $ee\% > 99\%$. $D^{20} +46,3$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, **chất đồng phân lập thể 4** (30,0 mg, 14% sản lượng). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,01-6,90 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,29 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,90 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,98$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 342,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 6,304$ phút, $ee\% > 99\%$. $D^{20} -47,0$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

Ví dụ 37:



7-(3-flobenzyl)-3-(*cis*-2-floxycyclopropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, **chất đồng phân lập thể 1 và 2:**

Bước 1: Dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (400 mg, 2,1 mmol) và triethylamin (662 mg, 6,5 mmol) trong DCM (8 mL) được làm nguội đến 0°C , 2-floxycyclopropan-1-carbonyl clorua (251 mg, 2,1 mmol) được thêm nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 0,5h. Hỗn hợp được pha loãng với nước (10 mL), được chiết với DCM ($20\text{ mL} \times 2$). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1) để tạo ra *cis*-2-flo-*N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)xyclopropan-1-carboxamit (200 mg, 40% sản lượng) và (1*S*,2*R*)-2-flo-*N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)xyclopropan-1-carboxamit (200 mg, 40% sản lượng) tất cả.

Bước 2: Thêm vào dung dịch *cis*-2-flo-*N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)xylopropan-1-carboxamit (260 mg, 1,1 mmol) trong dioxan (10 mL) POCl₃ (500 mg, 3,3 mmol). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 2h. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được pha loãng với NaHCO₃ (30 mL), được chiết với DCM (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua để tạo ra 3-(*cis*-2-floxylopropyl)-8-metoxi-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin (220 mg, 91% sản lượng).

Bước 3: Dung dịch 3-(*cis*-2-floxylopropyl)-8-metoxi-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin (220 mg, 994 μmol) trong 2N HCl (nước) (5 mL) và dioxan (10 mL) được khuấy ở 80-90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Căn được pha loãng với NaHCO₃(nước) (30 mL), được chiết với DCM (30 mL × 3). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua để tạo ra 3-(*cis*-2-floxylopropyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (200 mg, 97% sản lượng).

Bước 4: Thêm vào dung dịch 3-(*cis*-2-floxylopropyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on(200 mg, 965 μmol) trong DMF khan (10 mL) K₂CO₃ (133 mg, 965 μmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (274 mg, 1,5 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60-70°C trong 16h và 80°C trong 21h. Hỗn hợp được làm nguội và được lọc và phần lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-3-(*cis*-2-floxylopropyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (80 mg, 26% sản lượng).

Bước 5: 7-(3-flobenzyl)-3-(*cis*-2-floxylopropyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (80 mg, 253 μmol) được tách bằng SFC.

7-(3-flobenzyl)-3-(*cis*-2-floxylopropyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 1** (25 mg, 30% sản lượng).

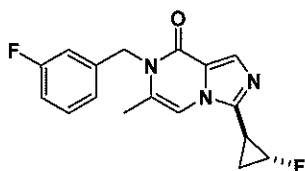
¹H NMR (CDCl₃ Varian_H_400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 4H), 5,29-5,15 (m, 2H), 5,02-4,84 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,44-1,25 (m, 1H).

LC-MS: *t*_R = 2,00 phút (Phương pháp 8), *m/z* = 316,1 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 6,53 phút, ee% > 99%. D²⁰ -84,00 (c = 0,10, MeOH).

7-(3-flobenzyl)-3-(*cis*-2-floxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 2** (15 mg, 18% sản lượng). ^1H NMR (CDCl_3 Varian_H_400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 4H), 5,31-5,17 (m, 2H), 5,04-4,86 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 1H).

LC-MS: $t_R = 1,99$ phút (Phương pháp 8), $m/z = 316,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 5,06$ phút, $ee\% > 99\%$. $D^{20} +75,00$ ($c = 0,10$, MeOH).

Ví dụ 38:



7-(3-flobenzyl)-3-(*trans*-2-floxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 1 và 2**:

Bước 1: Thêm vào dung dịch *trans*-2-flo-*N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)xypropyl-1-carboxamit (280 mg, 1,1 mmol) trong dioxan (10 mL) POCl_3 (540 mg, 3,5 mmol). Dung dịch được khuấy ở 80-90°C trong 2h. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được pha loãng với NaHCO_3 (30 mL), được chiết với DCM (50 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm khô qua để tạo ra 3-(*trans*-2-floxypropyl)-8-metoxi-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin (240 mg, 93% sản lượng).

Bước 2: Dung dịch 3-(*trans*-2-floxypropyl)-8-metoxi-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin (240 mg, 1,1 mmol) trong 2N HCl (nước) (5 mL) và dioxan (10 mL) được khuấy ở 80-90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với NaHCO_3 (nước) (30 mL), được chiết với DCM (30 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm khô qua để tạo ra 3-(*trans*-2-floxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (220 mg, 98% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 3-(*trans*-2-floxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (220 mg, 1,1 mmol) trong DMF khan (10 mL) K_2CO_3 (293 mg, 2,1 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (300 mg, 1,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy

ở 60-70°C trong 16h và 80°C trong 21h. Hỗn hợp được làm nguội và được lọc và phân lọc được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-3-(*trans*-2-floxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (250 mg, 77% sản lượng).

Bước 4: 7-(3-flobenzyl)-3-(*trans*-2-floxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (250 mg, 793 μmol) được tách bằng SFC.

7-(3-flobenzyl)-3-(*trans*-2-floxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 1** (15 mg, 17% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,81 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,98-6,86 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 5,01-4,84 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,58-1,55 (m, 1H).

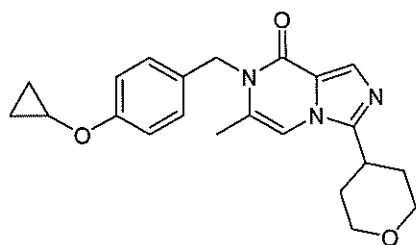
LC-MS: t_R = 2,24 phút (Phương pháp 8), m/z = 316,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 2,83 phút, ee% > 99%. $D^{20} +29,00$ (c = 0,10, MeOH).

7-(3-flobenzyl)-3-(*trans*-2-floxypropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 2** (45 mg, 17% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,81 (s, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 6,98-6,86 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 5,01-4,84 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2,23 phút (Phương pháp 8), m/z = 316,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: t_R = 3,69 phút, ee% > 99%. $D^{20} -31$ (c = 0,10, MeOH).

Ví dụ 39:



7-(4-cyclopropoxybenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on:

Bước 1: Dung dịch 1-bromo-4-xyclopropoxybenzen (900 mg, 4,22 mmol) trong THF (20 mL, khan) được thêm n-BuLi (2,5 M, 2,6 mL) ở -78°C và được khuấy ở -78°C trong 2 giờ dưới N_2 . Sau đó, được thêm nhỏ giọt vào đó DMF (926 mg, 12,66 mmol, khan) ở -78°C và dung dịch được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được dừng với NH_4Cl (1mL nước) ở -78°C và được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (10 mL). Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat (30 mL), được rửa với nước muối (3×15 mL). Lớp hữu cơ được làm khô với Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra 4-xyclopropoxybenzaldehyt (700 mg). LC-MS: $t_R = 0,800$ phút (Phương pháp 2), $m/z = 162,8$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Bước 2: Dung dịch 4-xyclopropoxybenzaldehyt (700 mg) trong MeOH (15 mL, khan) được thêm NaBH_4 (319 mg, 8,44 mmol) ở 0°C và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch được dừng với NH_4Cl nước bão hòa (0,5mL nước). Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1, 1/1) để tạo ra (4-xyclopropoxyphenyl)metanol (540 mg, 78% sản lượng).

Bước 3: Dung dịch (4-xyclopropoxyphenyl)metanol (500 mg, 3,1 mmol) và Et_3N (617 mg, 6,1 mmol) trong DCM khan (10 mL) được làm nguội đến 0°C , sau đó MsCl (1,41 g, 12,3 mmol) được thêm nhỏ giọt. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 0,5h. Hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL), được chiết với DCM (50 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm khô qua để tạo ra 4-xyclopropoxybenzyl metansulfonat (600 mg, 81% sản lượng).

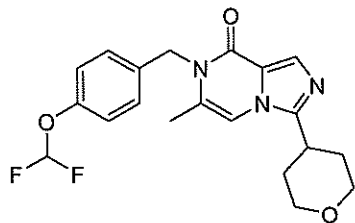
Bước 4: Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (250 mg, 1,07 mmol), 4-xyclopropoxybenzyl metansulfonat (311 mg, 1,28 mmol) và Cs_2CO_3 (698 mg, 2,14 mmol) trong DMF (6,0 mL, khan) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1, 0/1) để tạo ra 7-(4-xyclopropoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (320 mg, 77% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,12 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,71 - 3,69 (m, 1H), 3,67 -

3,55 (m, 2H), 3,09 - 3,07 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,88 (d, $J=13,2$ Hz, 2H), 0,79 - 0,71 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 2,154$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 380,1$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 40:



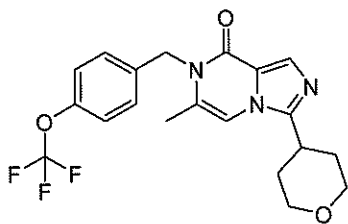
7-(4-(difluoromethoxy)benzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on

Hỗn hợp của 6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (400 mg, 1,7 mmol), 1-(bromomethyl)-4-(difluoromethoxy)benzen (608 mg, 2,6 mmol), Cs_2CO_3 (1,11 g, 3,4 mmol) trong DMF (50 mL) được khuấy ở 60 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa:etyl axetat=5:1~0:1) để tạo ra 7-(4-(difluoromethoxy)benzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (360 mg, sản lượng: 52%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,20 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,46 (t, $J=73,6$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,11 (d, $J=10,8$ Hz, 2H), 3,56 (td, $J=12,0, 2,0$ Hz, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 5H), 1,86 (d, $J=13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 1,85$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 390,1$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 41:



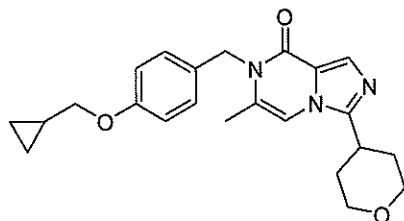
6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (400 mg, 1,7 mmol), 1-(bromometyl)-4-(triflometoxy)benzen (654 mg, 2,6 mmol) và Cs₂CO₃ (1,11 g, 3,4 mmol) trong DMF (50 mL) được khuấy ở 60 °C trong 12h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa:etyl axetat=5:1~0:1) để tạo ra 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-7-(4-(triflometoxy)benzyl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (300 mg, sản lượng: 41%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 7,17 - 7,15 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,11 (d, *J*= 10,4 Hz, 2H), 3,56 (td, *J*= 11,2, 2,0 Hz, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 5H), 1,86 (d, *J*= 13,6 Hz, 2H).

LC-MS: *t*_R = 2,05 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 408,1 [M + H]⁺.

Ví dụ 42:



7-(4-(xyclopropylmethoxy)benzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Bước 1: Hỗn hợp của 4-hydroxybenzaldehyt (1,0 g, 8,19 mmol), (bromometyl)xyclopropan (1,33 g, 9,83 mmol) và K₂CO₃ (2,26 g, 16,38 mmol) trong DMF (10,0 mL, khan) được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Dung dịch được pha loãng với nước (20 mL). Pha nước được chiết với etyl axetat (60 mL × 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL × 1), được làm khô qua khan Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1, 1/1) để tạo ra 4-(xyclopropylmethoxy)benzaldehyt (1,3 g, 87% sản lượng).

Bước 2: Dung dịch 4-(xyclopropylmethoxy)benzaldehyt (1,3 g, 7,4 mmol) trong MeOH (30 mL) được làm nguội đến 0°C, sau đó NaBH₄ (558 mg, 14,8 mmol) được thêm và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được dừng với nước muối bão hòa (nước) (50 mL), được chiết với EtOAc (50 mL × 2). Lớp hữu cơ được rửa với

nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm khô qua để tạo ra (4-(xyclopropylmethoxy)phenyl)metanol (1,21 g, 92% sản lượng).

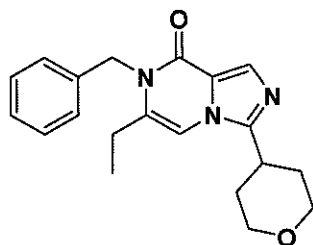
Bước 3. Dung dịch (4-(xyclopropylmethoxy)phenyl)metanol (800 mg, 4,5 mmol) và Et_3N (907 mg, 9,0 mmol) trong DCM (10 mL) được làm nguội đến 0°C , then MsCl (617 mg, 5,4 mmol) được thêm nhỏ giọt. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 0,5h. Hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL), được chiết với DCM ($50\text{ mL} \times 2$). Lọc hữu cơ được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm khô qua để tạo ra 4-(xyclopropylmethoxy)benzyl metansulfonat (760 mg, 66% sản lượng).

Bước 4: Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (300 mg, 1,29 mmol), 4-(xyclopropylmethoxy)benzyl metansulfonat (429 mg, 1,68 mmol) và Cs_2CO_3 (841 mg, 2,58 mmol) trong DMF (6 mL, khan) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (chiều cao cột: 250 mm, đường kính: 100 mm, 100-200 mesh silica gel, Ete dầu hỏa/Etyl axetat=10/1, 0/1) để tạo ra 7-(4-(xyclopropylmethoxy)benzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (360 mg, 68% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 5H), 1,88 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,27 - 1,24 (m, 1H), 0,66 - 0,61 (m, 2H), 0,35 - 0,33 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,238$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 394,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 43:



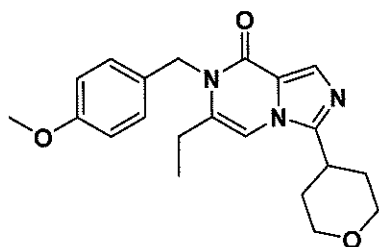
7-benzyl-6-ethyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 6-ethyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 404 μmol), bromometylbenzen (83 mg, 485,26 μmol) và Cs_2CO_3 (264 mg, 809 μmol) trong DMF (3,0 mL) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC để tạo ra 7-benzyl-6-ethyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (56,0 mg, 41,0% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,042$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 338,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 44:



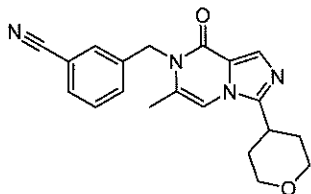
6-ethyl-7-(4-methoxybenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Hỗn hợp của 6-ethyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 404 μmol), 1-(bromometyl)-4-methoxy-benzen (98 mg, 485 μmol) và Cs_2CO_3 (264 mg, 809 μmol) trong DMF (5,0 mL) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC để tạo ra 6-ethyl-7-(4-methoxybenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (65 mg, 42,3% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,12 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,050$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 368,2$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 45:



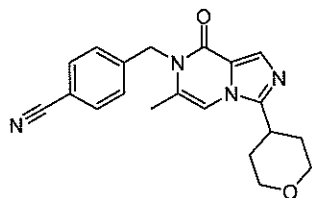
3-((6-methyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)methyl)benzonitril:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 428,69 μmol), 3-(bromometyl)benzonitril (126 mg, 643,03 μmol) và Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μmol) trong DMF (3 mL) được khuấy ở 70°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 3-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)methyl)benzonitril (35 mg, 23% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 5H), 1,91 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,164$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 349,1$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 46:



4-((6-methyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)methyl)benzonitril:

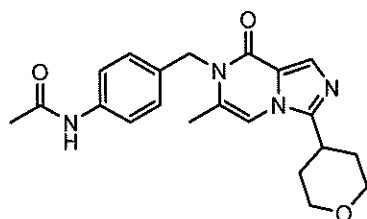
Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 428,69 μmol), 4-(bromometyl)benzonitril (126 mg, 643,04 μmol) và Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μmol) trong DMF (3 mL) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn

hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1, 1/5) để tạo ra 4-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)metyl)benzonitril (65 mg, 43% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 5H), 1,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).

LC-MS: *t_R* = 2,160 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 349,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 47:



N-(4-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)metyl)phenyl)axetamit:

Bước 1: Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (200 mg, 858 μmol), 1-(bromometyl)-4-nitrobenzen (278 mg, 1,29 mmol) và Cs₂CO₃ (559 mg, 1,71 mmol) trong DMF (4 mL) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1, 1/5) để tạo ra 6-metyl-7-(4-nitrobenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (270 mg, 85% sản lượng). LC-MS: *t_R* = 0,612 phút (Phương pháp 2), *m/z* = 368,8 [M + H]⁺.

Bước 2: Hỗn hợp của 6-metyl-7-(4-nitrobenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (200 mg, 542,90 μmol), Fe (152 mg, 2,71 mmol), NH₄Cl (88 mg, 1,63 mmol) và MeOH (10 mL) trong H₂O (10 mL) được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (diclometan /metanol=1/0, 15/1) để tạo ra 7-(4-aminobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on

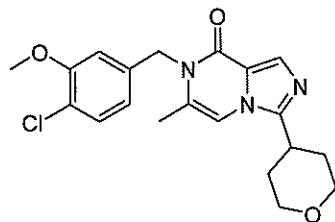
(170 mg, 93% sản lượng).LC-MS: $t_R = 0,287$ phút (Phương pháp 2), $m/z = 338,9$ $[M + H]^+$.

Bước 3: Hỗn hợp của 7-(4-aminobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (120 mg, 354,61 μ mol), axetyl axetat (60 mg, 588,65 μ mol) và trietylamin (144 mg, 1,42 mmol) trong dioxan (10 mL) được khuấy ở 90°C trong 6 giờ. Dung dịch được dừng với nước (2 mL) và được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Sau đó dung dịch được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (diclometan / metanol=1/0, 15/1) để tạo ra *N*-(4-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)metyl)phenyl)axetamit (120 mg, 86,52% sản lượng).

1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 8H), 1,88 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 1,593$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 381,1$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 48:



7-(4-clo-3-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

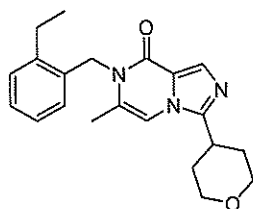
Thêm vào huyền phù của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 429 μ mol) trong DMF khô (2 mL) CS_2CO_3 (279 mg, 858 μ mol) và 4-(bromometyl)-1-clo-2-metoxibenzen (151 mg, 643 μ mol). Hỗn hợp được sục với N_2 trong 2 phút và được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. DCM (30 ml) được thêm vào cặn. Nó được lọc và bã lọc được rửa với DCM (20 mL). Phần lọc được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (10%~100% etyl axetat trong ete dầu hỏa) để tạo ra 7-(4-clo-3-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (99,01 mg, 60% sản

lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,14 - 4,11 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,466$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 388,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 49:



7-(2-ethylbenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on :

Bước 1: Dung dịch (2-ethylphenyl)metanol (500 mg, 3,67 mmol) và triethylamin (742 mg, 7,34 mmol) trong DCM (5 mL) được thêm MsCl (1,0 g, 8,73 mmol) ở 0°C và được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó dung dịch được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được dừng với nước (0,5 mL), và được pha loãng với DCM (10 mL). Hỗn hợp được thêm NaHCO_3 (nước) đến khi $\text{pH}=8$. Lớp hữu cơ được rửa với nước (3×5 mL), được làm khô với Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc dưới chân không để tạo ra 2-ethylbenzyl metansulfonat (600 mg), mà được sử dụng vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

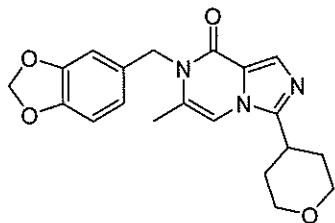
Bước 2: Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (150 mg, 643 μmol), 2-ethylbenzyl metansulfonat (276 mg) và Cs_2CO_3 (419 mg, 1,29 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(2-ethylbenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (90 mg, 40% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H),

3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,78 - 2,72 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 5H), 1,91 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,533$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 352,2$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 50:



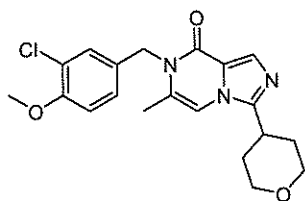
7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào huyền phù của 6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 429 μmol) trong DMF khô (2 mL) Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μmol) và 5-(bromomethyl)benzo[d][1,3]dioxol (138 mg, 643 μmol). Hỗn hợp được tạo bột với N_2 trong 2 phút và được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. DCM (30 mL) được thêm vào cạn. Hỗn hợp được lọc và bã lọc được rửa với DCM (20 mL). Phần lọc được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (10%~100% ethyl axetat trong ete dầu hỏa) để tạo ra 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (81,74 mg, 52% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 4H), 5,95 - 5,93 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,14 - 4,11 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,245$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 368,2$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 51:



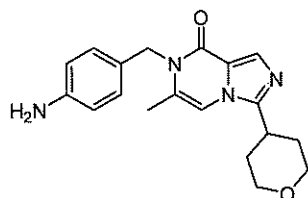
7-(3-clo-4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 427 μ mol), 4-(bromometyl)-2-clo-1-metoxybenzen (151 mg, 643 μ mol) và Cs_2CO_3 (279 mg, 858 μ mol) trong DMF (3 mL) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1, 0/1) để tạo ra 7-(3-clo-4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (110 mg, 65% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 5H), 1,89 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,414$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 388,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 52:



7-(4-aminobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on :

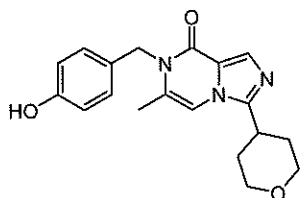
Dung dịch *N*-(4-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-7(8*H*)-yl)metyl)phenyl)axetamit (100 mg, 263 μ mol), NaOH (63 mg, 1,58 mmol) và MeOH (1 mL) trong H_2O (1 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Dung dịch được thêm KHSO_4 (nước) đến khi pH=7 và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM: MeOH = 10:1). để tạo ra 7-(4-aminobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (50 mg, 56% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,63

(d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,67 (brs, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 1,273$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 339,1$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 53:



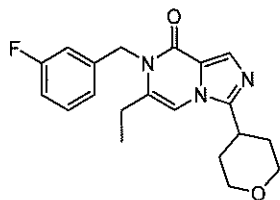
7-(4-hydroxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Dung dịch 7-(4-metoxibenzy)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (2,0 g, 5,66 mmol) trong DCM (32 mL) được thêm BBr_3 (4,3 g, 16,98 mmol) ở $0^\circ C$ và được khuấy ở $20^\circ C$ trong 3 giờ. Dung dịch được dừng với H_2O (5 mL) ở $0^\circ C$. Hỗn hợp được khuấy ở $0^\circ C$ trong 1 giờ và sau đó dung dịch được thêm $NaHCO_3$ (nước bão hòa) đến khi pH=6. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được pha loãng với DCM (20 mL) và MeOH (2 mL). Sau đó nó được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được thêm vào KOH (60 mL, 2 M, nước) ở $20^\circ C$ và được khuấy ở $50^\circ C$ trong 1 giờ. Dung dịch được thêm $KHSO_4$ (nước bão hòa) đến khi pH=6, hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (diclometan/ metanol=1/0, 15/1) để tạo ra 7-(4-hydroxybenzy)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (460 mg, 24% sản lượng).

1H NMR (DMSO Varian_H_400 MHz): 9,39 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,96 - 3,93 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 1,62$ phút (Phương pháp 8), $m/z = 340,1$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 54:



6-ethyl-7-(3-fluorobenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Hỗn hợp của methyl 1*H*-imidazol-5-carboxylat (1,6 g, 13 mmol), 1-bromobutan-2-on (2,0 g, 13 mmol) và K₂CO₃ (3,5 g, 25 mmol) trong axeton (20 mL) được khuấy ở 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1, 0/1) để tạo ra methyl 1-(2-oxobutyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat (750 mg, 30% sản lượng).

Bước 2: Hỗn hợp của methyl 1-(2-oxobutyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat (700 mg, 3,59 mmol), NBS (831 mg, 4,67 mmol), và AIBN (118 mg, 718 μmol) trong CHCl₃ (20 mL) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1, 1/2) để tạo ra methyl 2-bromo-1-(2-oxobutyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat (650 mg, 66% sản lượng). LC-MS: *t*_R = 0,585 phút (Phương pháp 2), *m/z* = 274,7 [M + H]⁺

Bước 3: Hỗn hợp của methyl 2-bromo-1-(2-oxobutyl)-1*H*-imidazol-5-carboxylat (650 mg, 2,36 mmol) và NH₄OAc (727,64 mg, 9,44 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) được khuấy ở 90°C trong 3 ngày. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1, 1/1) để tạo ra 3-bromo-6-etylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (500 mg, 88% sản lượng). LC-MS: *t*_R = 0,542 phút (Phương pháp 2), *m/z* = 241,8 [M + H]⁺

Bước 4: Hỗn hợp của 3-bromo-6-etylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (500 mg, 2,07 mmol), 2-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (522 mg, 2,48 mmol), K₂CO₃ (572 mg, 4,14 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (303 mg, 414 μmol) và H₂O (5 mL) trong 1,4-dioxan (20 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Diclometan/Metanol=1/0, 15/1) để tạo ra 3-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-etylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (400 mg, 78,78% sản lượng). LC-MS: *t*_R = 0,430

phút (Phương pháp 2), $m/z = 245,8$ $[M + H]^+$

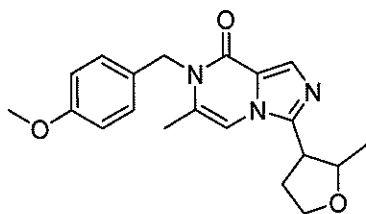
Bước 5: Hỗn hợp của 3-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-etylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (400 mg, 1,63 mmol) và Pd/C (khô, 10% Pd, 20 mg) trong THF (15 mL) được khuấy ở 15°C trong 4 giờ dưới H₂ (15 psi). Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không để tạo ra 6-etyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (300 mg, 74% sản lượng). LC-MS: $t_R = 1,324$ phút (Phương pháp 9), $m/z = 248,0$ $[M + H]^+$.

Bước 6: Hỗn hợp của 6-etyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (300 mg, 1,21 mmol), 1-(bromometyl)-3-flobenzen (297 mg, 1,57 mmol) và K₂CO₃ (334 mg, 2,42 mmol) trong DMF (20 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/Etyl axetat=3/1, 0/1) để tạo ra 6-etyl-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (150 mg, 34% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 2,18 - 2,13 (m, 2H), 1,91 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,475$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 356,1$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 55:



7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on, chất đồng phân lập thể 1,2,3 và 4:

Bước 1: Thêm nhỏ giọt vào dung dịch lạnh (0°C) của 2-metyltetrahydrofuran-3-carboxylic axit (110 mg, 845 μmol) trong DCM khô (2 mL) oxalyl diclorua (107 mg, 845 μmol). Sau đó thêm một giọt DMF và hỗn hợp được khuấy ở 26°C trong 1 giờ.

Dung dịch của 2-metyltetrahydrofuran-3-carbonyl clorua (126 mg) trong DCM (2 mL) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2: Thêm nhỏ giọt vào dung dịch lạnh (0°C) của 2-metyltetrahydrofuran-3-carbonyl clorua (160 mg, 844 μ mol, HCl) trong DCM khô (5 mL) triethylamin (256 mg, 2,53 mmol) và (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (125 mg, 843,70 μ mol) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp ở 26°C trong 1 giờ. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Nước (5 mL) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết với DCM (30 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (10~50% etyl axetat trong ete dầu hỏa) để tạo ra *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit (100 mg, 45% sản lượng) là chất dầu màu vàng sáng.

Bước 3: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit (150 mg, 565 μ mol) trong dioxan khô (5 mL) POCl₃ (173 mg, 1,13 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 26°C và dung dịch màu nâu của 8-metoxi-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (140 mg) trong dioxan (5 mL) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 4: Thêm vào dung dịch 8-metoxi-6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (140 mg, 566 μ mol) trong dioxan (5 mL) 2 N HCl (2 M, 2 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 25°C, được điều chỉnh đến pH=7 bằng NaHCO₃ nước bão hòa và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, lọc và được cô đặc để tạo ra 6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (131 mg).

Bước 5: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (131 mg, 562 μ mol) trong DMF khô (5 mL) 1-(bromometyl)-4-metoxibenzen (169 mg, 842 μ mol) và Cs₂CO₃ (366 mg, 1,12 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và thêm nước (10 mL). Hỗn hợp được chiết với DCM (30 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (30 mL $\times$ 2),

nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (10%~100% ethyl axetat trong ete dầu hỏa) để tạo ra 7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-(2-methyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (90 mg, 45% sản lượng).

7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-(2-methyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 283 μmol) được tinh chế bằng SFC.

Chất đồng phân lập thể 1: (9,4 mg, 9% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,074$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 354,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 5,177$ phút, ee% > 99%. D^{20}_{-26} ($c = 0,10$, DCM).

Chất đồng phân lập thể 2: (7,3 mg, 7% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,072$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 354,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 5,458$ phút, ee% = 99,7%. D^{20}_{+24} ($c = 0,10$, DCM).

Chất đồng phân lập thể 3: (39,7 mg, 40% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,22-5,10 (m, 2H), 4,31-4,26 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,87 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,983$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 354,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. SFC: $t_R = 5,932$ phút, ee% = 98,8%. D^{20}_{+48} ($c = 0,10$, DCM).

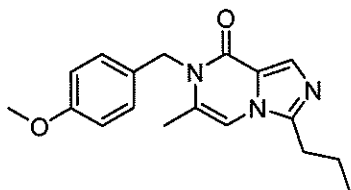
Chất đồng phân lập thể 4: (26,4 mg, 26% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,22-5,09 (m, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,77 (s,

3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,87 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,983$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 354,1$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 6,570$ phút, ee% = 99,6%. D^{20}_{-64} ($c = 0,10$, DCM).

Ví dụ 56:



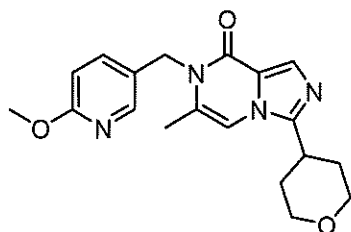
7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào dung dịch 3-bromo-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (500 mg, 1,44 mmol, 1 *đương lượng*) trong THF (10 mL) $Ni(dppp)Cl_2$ (327,83 mg, 604,80 μ mol, 0,42 *đương lượng*) ở $0^\circ C$ qua 10 phút, sau đó ở $-78^\circ C$ trong 10 phút. propylmagiê bromua (1 M, 3 mL, 2.1 *đương lượng*) được thêm nhỏ giọt ở $0^\circ C$. Hỗn hợp thu được được khuấy ở $0^\circ C$ trong 1,5 hour. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5 mL). Cặn được tinh chế bằng silica sắc ký cột (Gradient: 0~50, EtOAc trong PE với 1% triethylamin) để tạo ra 220 mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (PE:EtOAc=1:1 với 1% triethylamin). Cặn được rửa với hexan (3 mL) và được lọc và bã lọc được làm khô dưới chân không để tạo ra 7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (82 mg, 18% sản lượng).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,85 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,82 (t, $J = 7,2$, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,927$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 312,1$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 57:



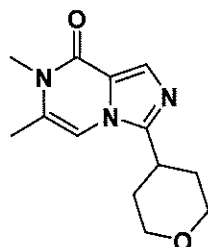
7-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on:

Thêm vào lọ 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (200mg, 0,86 mmol), 5-(clometyl)-2-metoxypyridin (162 mg, 1,03 mmol), xêsi carbonat (559 mg, 1,72 mmol) và natri iodua (154 mg, 1,03 mmol) trong DMF (9,44 g, 10 ml, 129 mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm ở 70°C. Thêm vào phản ứng etylaxetat, và phản ứng được lọc và được cô đặc. Phản ứng được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được 7-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (127 mg, 0,358 mmol) trong 42% sản lượng.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8,06 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (td, *J* = 11,7, 2,2 Hz, 2H), 3,07 (tt, *J* = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 2,25 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,12 (dtd, *J* = 13,7, 11,6, 4,3 Hz, 2H), 1,87 (ddd, *J* = 13,5, 4,2, 2,1 Hz, 2H).

LC-MS: *t_R* = 0,38 phút (Phương pháp 6), *m/z* = 355,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 58:



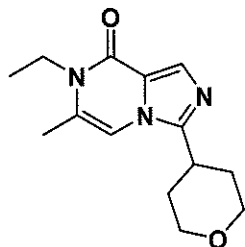
6,7-dimetyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on:

Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 428,69 μmol , 1 *đương lượng*) trong DMSO (2 mL) Cs_2CO_3 (139,68 mg, 428,69 μmol , 1 *đương lượng*) và metyliodua (121,70 mg, 858 μmol , 53,38 μL , 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (25 mL) và được chiết với DCM (50 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (etyl axetat). Thu được 6,7-dimetyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (73 mg, 68% sản lượng, 98% tinh khiết).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,87 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 1,300$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 248,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 59:



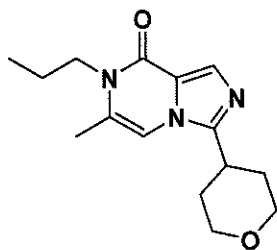
7-etyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 429 μmol , 1 *đương lượng*) trong DMF khan (2 mL) K_2CO_3 (119 mg, 858 μmol , 2 *đương lượng*) và iodoetan (134 mg, 858 μmol , 69 μL , 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng với H_2O (20 mL) và được chiết với EA (40 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Thu được 7-etyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (40 mg, 34% sản lượng, 96% tinh khiết).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,85 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,58 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,490$ phút (Phương pháp 11), $m/z = 262,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 60:

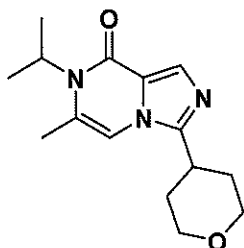


6-metyl-7-propyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (100 mg, 429 μmol , 1 *đương lượng*) trong DMF khan (2 mL) K_2CO_3 (119 mg, 858 μmol , 2 *đương lượng*) và 1-bromopropan (105 mg, 858 μmol , 78,11 μL , 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại DMF. Cặn được pha loãng với H_2O (20 mL) và được chiết với EA (40 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (etyl axetat). Thu được 6-metyl-7-propyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (45 mg, 37% sản lượng, 98% tinh khiết).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

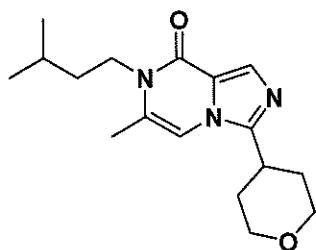
LC-MS: $t_R = 1,666$ phút (Phương pháp 11), $m/z = 276,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 61:**7-isopropyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:**

Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (350 mg, 1,50 mmol, 1 *đương lượng*) trong DMF khan (4 mL) Cs₂CO₃ (978 mg, 3 mmol, 2 *đương lượng*) và 2-iodopropan (510 mg, 3 mmol, 300 μ L, 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại DMF. Cặn được pha loãng với H₂O (15mL) và được chiết với EtOAc(40mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối(10 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (etyl axetat). Thu được 7-isopropyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (68 mg, 16% sản lượng, 96% tinh khiết).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,12 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,86 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,62-1,61 (m, 6H).

LC-MS: t_R = 1,576 phút (Phương pháp 13), m/z = 276,1 [M + H]⁺.

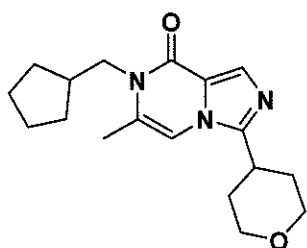
Ví dụ 62:**7-isopentyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:**

Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 428,69 μ mol, 1 *đương lượng*) trong DMF khan (2 mL) K_2CO_3 (118,50 mg, 858 μ mol, 2 *đương lượng*) và 1-bromo-3-metylbutan (129,50 mg, 858 μ mol, 108 μ L, 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại DMF. Cặn được pha loãng với H_2O (20 mL) và được chiết với EtOAc (40 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (etyl axetat). Thu được 7-isopentyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (65 mg, 50% sản lượng).

1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): 7,84 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10-2,09 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,00-0,98 (m, 6H).

LC-MS: $t_R = 1,968$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 304,2$ $[M + H]^+$.

Ví dụ 63:



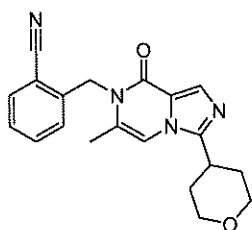
7-(xyclopentylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Thêm vào hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (150 mg, 0,64 mmol) và (bromometyl)xyclopentan (157 mg, 0,96 mmol) trong DMSO (2 mL) Cs_2CO_3 (419 mg, 1,29 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết với DCM (5 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (5 mL $\times$ 2) và được làm khô qua Na_2SO_4 . Các lớp hữu cơ được làm bay hơi dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng

TLC điều chế (etyl axetat) để tạo ra 7-(xyclopentylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (95 mg, 46% sản lượng). ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 6H), 1,34-1,32 (m, 2H).

LC-MS: tR = 1,98 phút (Phương pháp 13), m/z = 316,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 64:



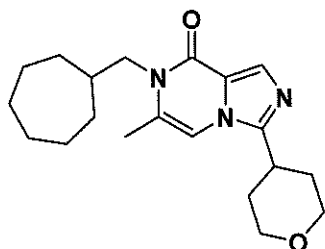
2-(((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)metyl)benzonitril:

Hỗn hợp của 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100 mg, 429 mol), 2-(bromometyl)benzonitril (126 mg, 643 mol) và Cs₂CO₃ (279 mg, 857 mol) trong DMF (3,0 mL) được khuấy ở 70°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/Etyl axetat=10/1, 0/1) để tạo ra 2-(((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)metyl)benzonitril (92 mg, 59% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 5H), 1,90 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,202$ phút (Phương pháp 3), $m/z = 349,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 65:



7-(xycloheptylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm từng phần vào dung dịch xycloheptancarboxylic axit (500 mg, 3,52 mmol) trong THF (40 mL) LiAlH_4 (401 mg, 10,6 mmol) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở 65°C trong 3 giờ. Phản ứng được dừng với H_2O (0,4 mL) và 10% NaOH (0,4 mL, nước). Thêm vào hỗn hợp Na_2SO_4 . Hỗn hợp được lọc. Phần lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel để tạo ra xycloheptylmetylmetanol (383 mg, 85% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 3,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 5H), 1,56 - 1,40 (m, 4H), 1,31 (br, s, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,10 - 1,22 (m, 2H).

Bước 2: Thêm vào dung dịch xycloheptylmetylmetanol (313 mg, 2,44 mmol) và triethylamin (494 mg, 4,88 mmol) trong DCM (5 mL) MsCl (490 mg, 4,28 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở 20°C trong 40 phút. Dung dịch được rửa với NaHCO_3 (nước bão hòa $5\text{ mL} \times 4$), nước ($5\text{ mL} \times 2$), nước muối (3 mL) và sau đó được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo ra xycloheptylmetyl metansulfonat (381 mg) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

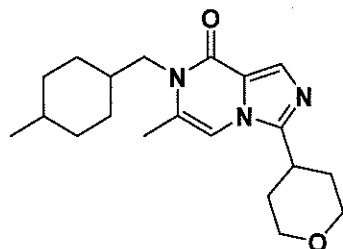
Bước 3: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (150 mg, 643 μmol) và xycloheptylmetyl metansulfonat (159 mg,

772 μmol) trong DMF (3 mL) Cs_2CO_3 (419 mg, 1,29 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (20 mL) và được rửa với nước (5 mL $\times$ 2), nước muối (10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel và sau đó được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(xycloheptylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (25,15 mg, 11% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 2,98 (m, 1H), 1,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,63 - 1,75 (m, 4H), 1,55 - 1,62 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,44 - 1,33 (m, 2H), 1,30 - 1,18 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2,227$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 344,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 66:

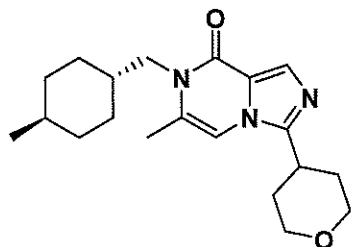


6-metyl-7-((4-metylxclohexyl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, *cis* và *trans*:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (4-metylxclohexyl)metanol(400 mg, 3,12 mmol, 1 *đương lượng*) trong DCM khan (20 mL) trietylamin (631 mg, 6,24 mmol, 865 μL , 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được thêm nhỏ giọt vào metansulfonyl clorua (465 mg, 4,06 mmol, 314 μL , 1,30 *đương lượng*) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa với nước (5mL $\times$ 3), nước muối (3mL), được làm khô và được cô đặc. Thu được (4-metylxclohexyl)metyl metansulfonat (700 mg).

Bước 2: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (260 mg, 1,11 mmol, 1 *đương lượng*) và (4-metylxclohexyl)metyl metansulfonat (572 mg, 2,78 mmol, 2,50 *đương lượng*) trong DMF khan (6 mL) Cs_2CO_3 (723 mg, 2,22 mmol, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 60

°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại DMF. Cặn được pha loãng với H₂O (3 mL) và được chiết với DCM (10 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO₂, EA). Thu được 6-metyl-7-((4-metylxyclohexyl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (175 mg, 45% sản lượng).

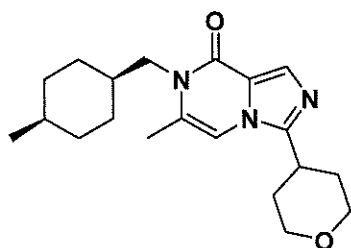


***trans*-6-metyl-7-((-4-metylxyclohexyl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:**

6-metyl-7-((4-metylxyclohexyl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (160 mg, 466 μmol, 1 đương lượng) được tinh chế bằng SFC để tạo ra 6-metyl-7-(((*trans*)-4-metylxyclohexyl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (60 mg, 37% sản lượng, 98% tinh khiết).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,79-3,77 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,69-1,67 (m, 5H), 1,34-1,32 (m, 2H), 1,11-1,09 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 4H).

LC-MS: *t_R* = 2,256 phút (Phương pháp 13), *m/z* = 344,2 [M + H]⁺.



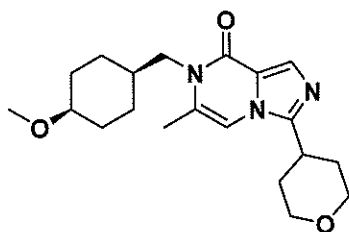
***cis*-6-metyl-7-((-4-metylxyclohexyl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:**

6-metyl-7-(((*cis*)-4-metylxcyclohexyl)metyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on(90 mg, 54% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,89-3,87 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,87 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 1,50-1,40 (m, 8H), 0,97-0,95 (m, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,240$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 344,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 67:

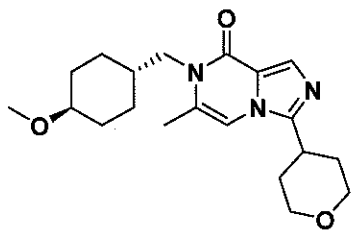


7-(((*cis*)-4-metoxycyclohexyl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (60 mg, 257 μmol , 1 đương lượng) trong DMF khô (5 mL) ((*cis*)-4-metoxycyclohexyl)metyl metansulfonat (74 mg, 334 μmol , 1,30 đương lượng) và Cs_2CO_3 (168 mg, 514 μmol , 2 đương lượng). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. DCM (20 mL) và H_2O (10 mL) được thêm. Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa với H_2O (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH=20/1) để tạo ra 7-(((*cis*)-4-metoxycyclohexyl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (15 mg, 16% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,83 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,10 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,56 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 5H), 1,44-1,37 (m, 6H).

LC-MS: $t_R = 1,887$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 360,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

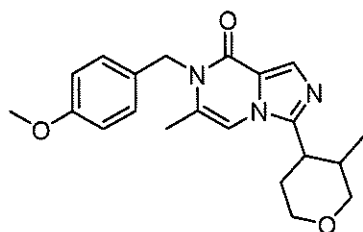
Ví dụ 68:

7-(((*trans*)-4-metoxycyclohexyl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on:

Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (60 mg, 257 μmol , 1 đương lượng) trong DMF khô (5 mL) ((*trans*)-4-metoxycyclohexyl)metyl metansulfonat (74 mg, 334 μmol , 1,30 đương lượng) và Cs_2CO_3 (168 mg, 514 μmol , 2 đương lượng). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. DCM (20 mL) và H_2O (10 mL) được thêm. Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa với H_2O (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH=20/1) để tạo ra 7-(((*trans*)-4-metoxycyclohexyl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (35 mg, 38% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,11 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 4H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 3H), 1,15-1,11 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 1,831$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 360,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 69:

7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (150 mg, 0,79 mmol, 1 đương lượng) và 3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxylic axit (125 mg, 870 μ mol, 1,1 đương lượng) trong DCM (5 mL) HATU (451 mg, 1,19 mmol, 1,5 đương lượng) và DIPEA (204 mg, 1,58 mmol, 276 μ L, 2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 25 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh với ete dầu hỏa:ethyl axetat = 3:1 ~ 2:1. Thu được *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (220 mg, 780 μ mol, 99% sản lượng).

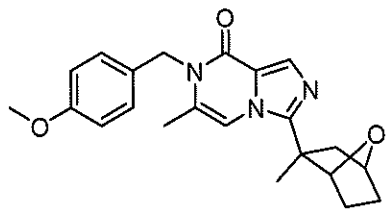
Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (220 mg, 788 μ mol, 1 đương lượng) trong dioxan (8 mL) POCl₃ (242 mg, 1,58 mmol, 146 μ L, 2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 80 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. 6-metyl-3-(3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8-ol (223 mg, muối hydroclorua) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8-ol (170 mg, 0,6 mmol) trong DMF (5 mL) Cs₂CO₃ (586 mg, 1,80 mmol, 3 đương lượng) và 1-(clometyl)-4-metoxibenzen (113 mg, 719 μ mol, 98 μ L, 1,20 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phân lọc được cô đặc. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng LC-MS điều chế, và sau đó bằng TLC điều chế với ethyl axetat là chất rửa giải. Thu được 7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (76 mg, 207 μ mol, 35% sản lượng).

¹H NMR, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (CDCl₃ 400 MHz): 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (s, 0,73H), 6,71 (s, 0,28H), 5,22 - 5,12 (m, 2H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 2,66 - 2,64 (m, 1H), 2,36 - 2,33 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13 - 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,61 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

LC-MS: *t*_R = 2,370 phút (Phương pháp 11), *m/z* = 368,1 [M + H]⁺.

Ví dụ 70:



7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-((1R,2R,4S)-2-methyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on triệt quang:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (150 mg, 791 μmol , 1 *đương lượng*) trong DCM khô (5 mL) triethylamin (240 mg, 2,37 mmol, 329 μL , 3 *đương lượng*), (1R,2S,4S)-2-methyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic axit triệt quang (124 mg, 791 μmol , 1 *đương lượng*) và HATU (361 mg, 949 μmol , 1,20 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 15°C trong 16 giờ. H₂O (5 mL) được thêm và hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (0%~50% etyl axetat trong ete dầu hỏa) để tạo ra racemic (1R,2S,4S)-N-((3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)-2-methyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (200 mg, 87% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch (1R,2S,4S)-N-((3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)-2-methyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit triệt quang (150 mg, 515 μmol , 1 *đương lượng*) trong dioxan khô (5 mL) POCl₃ (158 mg, 1,03 mmol, 96 μL , 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 15°C và được rót vào nước (5 mL). Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 8 bằng NaHCO₃ nước bão hòa và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Các hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 6-methyl-3-((1R,2R,4S)-2-methyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol triệt quang (120 mg).

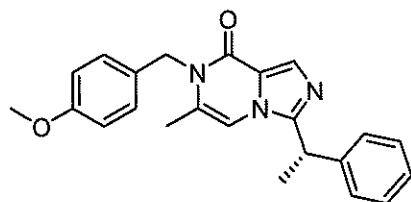
Bước 3: Thêm vào dung dịch 6-methyl-3-((1R,2R,4S)-2-methyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol triệt quang (100 mg, 386 μmol , 1 *đương lượng*) trong DMF khô (5 mL) 1-(clometyl)-4-methoxy-benzen (72 mg, 463 μmol , 63 μL , 1,20 *đương lượng*) và Cs₂CO₃ (251 mg, 771 μmol , 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. DCM (20

mL) và H₂O (10 mL) được thêm. Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa với H₂O (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on triệt quang (40 mg, 27% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,23-5,07 (m, 2H), 4,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,71 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,39-1,37 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 1H).

LC-MS: *t_R* = 2,228 phút (Phương pháp 13), *m/z* = 380,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 71:



(*S*)-7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-(1-phenylethyl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxymethyl-5-methylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (300 mg, 1,58 mmol) và (*S*)-2-phenylpropanoic axit (261 mg, 1,74 mmol, 237 μ L, 1,10 đương lượng) trong DCM (10 mL) triethylamin (400 mg, 3,95 mmol, 548 μ L, 2,50 đương lượng) và HATU (901 mg, 2,37 mmol, 1,50 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 15°C trong 12 giờ. Nước (50 mL) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp được chiết với DCM (50 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (Chất rửa giải bằng 0~20% Etyl axetat/ete dầu hòa). Thu được (*S*)-*N*-((3-metoxymethyl-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)-2-phenylpropanamit (450 mg, 1.56 mmol, 99% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,81(s, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 4,37-4,52 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2: Thêm vào dung dịch (*S*)-*N*-((3-metoxymethyl-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)-2-

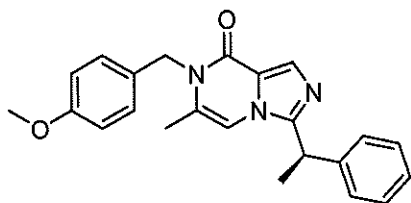
phenylpropanamit (450 mg, 1,58 mmol, 1 *đương lượng*) trong dioxan (10 mL) POCl₃ (485 mg, 3,16 mmol, 294 μ L, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại dioxan. Cặn được dùng bằng cách thêm H₂O (50 mL) ở 0°C, bazơ hóa bằng cách thêm NaHCO₃ nước bão hòa (10 mL) và sau đó được chiết với EtOAc (50 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (Chất rửa giải bằng 0~100% Etyl axetat/ete dầu hòa). (S)-6-metyl-3-(1-phenyletyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol (128 mg, 505 μ mol, 32% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch (S)-6-metyl-3-(1-phenyletyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol (128 mg, 505 μ mol, 1 *đương lượng*) và 1-(clometyl)-4-metoxibenzen (95 mg, 0,61 mmol, 83 μ L, 1,20 *đương lượng*) trong DMF (10 mL) Cs₂CO₃ (329,29 mg, 1,01 mmol, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế và được tinh chế thêm bằng SFC. Thu được (S)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(1-phenyletyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (76.40 mg, 203 μ mol, 40% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,98 (s, 1H), 7,17-7,31 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 15,6 Hz, 2H), 4,26 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H).

LC-MS: *t_R* = 2,218 phút (Phương pháp 17), *m/z* = 374,2 [M + H]⁺. SFC: *t_R* = 1,641 phút, ee% > 99%, [α]_D²⁰ = -51,4 (c=0,11, MeOH).

Ví dụ 72:



(R)-7-(4-metoxibenzy)-6-metyl-3-(1-phenyletyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (200 mg, 1,05 mmol, 1 *đương lượng*) và (R)-2-phenylpropanoic axit (190 mg, 1,27

mmol, 173 μ L, 1,20 đương lượng) trong DCM (10 mL) triethylamin (267 mg, 2,64 mmol, 365 μ L, 2,50 đương lượng) và HATU (602 mg, 1,58 mmol, 1,50 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 15°C trong 12 giờ. Nước (50 mL) được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp được chiết với DCM (50 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (Chất rửa giải bằng 0~20% Etyl axetat/ete dầu hỏa). Thu được (R)-N-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-phenylpropanamit (300 mg, 1.02 mmol, 97% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,81(s, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 4,37-4,52 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

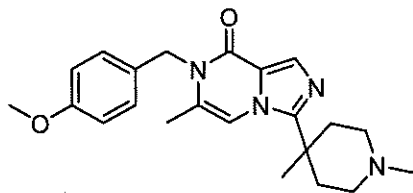
Bước 2: Thêm vào dung dịch (R)-N-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-phenylpropanamit (450 mg, 1,58 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (10 mL) POCl₃ (727 mg, 4,74 mmol, 440 μ L, 3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại dioxan. Cặn được dùng bằng cách thêm H₂O (50 mL) ở 0°C, được bazơ hóa bằng cách thêm NaHCO₃ nước bão hòa (10 mL) và sau đó được chiết với EtOAc (50 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (Chất rửa giải bằng 0~100% Etyl axetat/ete dầu hỏa). Thu được (R)-6-metyl-3-(1-phenyletyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol (150 mg, 592 μ mol, 37% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch (R)-6-metyl-3-(1-phenyletyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol (100 mg, 395 μ mol, 1 đương lượng) và 1-(clometyl)-4-metoxibenzen (74 mg, 474 μ mol, 65 μ L, 1,20 đương lượng) trong DMF (5 mL) Cs₂CO₃ (257 mg, 790 μ mol, 2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế. Thu được (R)-7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(1-phenyletyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (140 mg, 95% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,98 (s, 1H), 7,17-7,32 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 16,0 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,184$ phút (Phương pháp 18), $m/z = 374,1$ $[M + H]^+$. SFC: $t_R = 1,324$ phút, ee% = 97,8%, $[\alpha]_D^{20} = +50,7$ (c=0,11, MeOH).

Ví dụ 73:



3-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (150 mg, 791 μmol) trong DCM (5 mL) 1,4-dimethylpiperidin-4-carboxylic axit hydroclorua (169 mg, 870 μmol , 1,10 đương lượng, HCl), triethylamin (240 mg, 2,37 mmol, 329 μL , 3 đương lượng) và HATU (361 mg, 949 μmol , 1,20 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH=10/1) để tạo ra *N*-((3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)-1,4-dimethylpiperidin-4-carboxamit (150 mg, 65% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)-1,4-dimethylpiperidin-4-carboxamit (100 mg, 342 μmol , 1 đương lượng) trong dioxan khô (5 mL) POCl₃ (105 mg, 684 μmol , 64 μL , 2 đương lượng). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 15°C và được rót vào nước (5 mL). Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 8 bằng NaHCO₃ nước bão hòa và được cô đặc. 10% MeOH trong DCM (20 mL) được thêm vào cặn và được lọc, phần lọc được cô đặc để tạo ra 3-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol (90 mg).

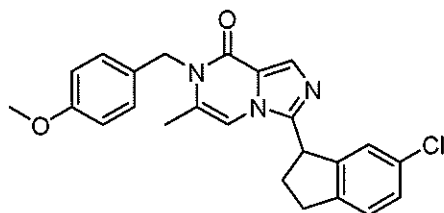
Bước 3: Thêm vào dung dịch 3-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol (60 mg, 230 μmol , 1 đương lượng) trong DMF (2 mL) 1-(clometyl)-4-methoxybenzen (54 mg, 346 μmol , 47 μL , 1,50 đương lượng) và Cs₂CO₃ (150 mg, 461 μmol , 2 đương lượng). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. DCM (20 mL) và H₂O (10 mL) được thêm. Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa với H₂O (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 3-(1,4-

dimethylpiperidin-4-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on
(20 mg, 23% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,747$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 381,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 74:



3-(6-clo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxy-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (200 mg, 1,05 mmol) và 6-clo-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxylic axit (206 mg, 1,05 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (5 mL) HATU (479 mg, 1,26 mmol, 1,20 đương lượng) và DIPEA (407 mg, 3,15 mmol, 550 μL , 3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 18°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rửa với H_2O (20 mL) và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới chân không. Thu được 6-clo-N-((3-metoxy-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamit (312 mg, 864 μmol , 82% sản lượng).

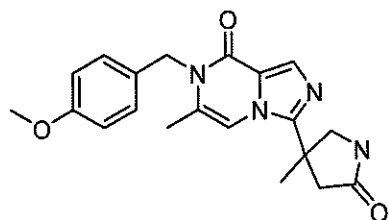
Bước 2: Thêm vào dung dịch 6-clo-N-((3-metoxy-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-carboxamit (0,262 g, 1 đương lượng) trong dioxan (10 mL) POCl_3 (363 mg, 2,37 mmol, 220 μL , 3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được dừng bằng H_2O (20 mL) và adjusted pH > 7 bằng NaHCO_3 nước bão hòa. Hỗn hợp được chiết với DCM (25 mL $\times$ 3). Hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới chân không. Thu được 3-(6-clo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (236 mg) và được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 3: Thêm vào dung dịch 3-(6-clo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (236 mg, 787 μ mol, 1 *đương lượng*) và 1-(clometyl)-4-metoxibenzen (148 mg, 945 μ mol, 1,20 *đương lượng*) trong DMF (12 mL) Cs₂CO₃ (513 mg, 1,57 mmol, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được dừng với H₂O (15 mL) và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 3-(6-clo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-7-(4-metoxibenzyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (99 mg, 237 μ mol, 30% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,93 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 HZ, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,71 (t, *J* = 8,4 HZ 1H), 3,79 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).

LC-MS: *t_R* = 2,358 phút (Phương pháp 17), *m/z* = 420,1 [M + H]⁺.

Ví dụ 75:



7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(3-metyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch etyl 3-metyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylat (200 mg, 1,17 mmol, 1 *đương lượng*) trong THF (4 mL) và H₂O (2 mL) LiOH H₂O (147,06 mg, 3,50 mmol, 3 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH=2 bằng 1 M HCl và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 3-metyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic axit (100 mg, 60% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch lạnh (0°C) của 3-metyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic axit (100 mg, 0,7 mmol, 1 *đương lượng*) trong DCM (2 mL) oxalyl diclorua (98 mg, 768

μmol , 67 μL , 1,10 *đương lượng*) và một giọt DMF khô được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Dung dịch không màu của 3-metyl-5-oxopyrrolidin-3-carbonyl clorua (112,89 mg) trong DCM (2 mL) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 3: Thêm nhỏ giọt vào dung dịch lạnh (0°C) của (3-metoxo-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (120 mg, 633 μmol , 1 *đương lượng*, HCl) trong DCM khô (3 mL) triethylamin (192 mg, 1,90 mmol, 263 μL , 3 *đương lượng*) và dung dịch 3-metyl-5-oxopyrrolidin-3-carbonyl clorua (112 mg, 696 μmol , 1,10 *đương lượng*) trong DCM khô (2 mL). Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 1 giờ. H₂O (5 mL) được thêm và hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH=10/1) để tạo ra *N*-((3-metoxo-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxamit (75 mg, 42% sản lượng).

Bước 4: Dung dịch *N*-((3-metoxo-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxamit (100 mg, 359 μmol , 1 *đương lượng*) trong chất phản ứng Eaton (7,7 % khối lượng dung dịch phosphorus pentoxit trong metansulfonic axit) (2 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 15°C và được rót vào nước đá (5 g). Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH=8 bằng 7 M NH₃/MeOH và được cô đặc. 10% MeOH trong DCM (20 mL) được thêm vào cặn và được lọc, phần lọc được cô đặc để tạo ra 4-(8-hydroxy-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-4-metylpyrrolidin-2-on (100 mg).

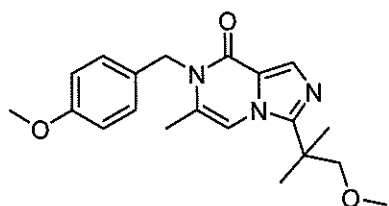
Bước 5: Thêm vào dung dịch 4-(8-hydroxy-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-4-metylpyrrolidin-2-on (100 mg, 406 μmol , 1 *đương lượng*) trong DMF (5 mL) 1-(clometyl)-4-metoxobenzen (76 mg, 487 μmol , 66 μL , 1,20 *đương lượng*) và Cs₂CO₃ (265 mg, 812 μmol , 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 2h. Hỗn hợp được cô đặc. DCM (20 mL) và H₂O (10 mL) được thêm. Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL). Các lớp hữu cơ được rửa với H₂O (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo

ra 7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-(3-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (40 mg, 27% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,87 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,93 (brs, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 2,57 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,764$ phút (Phương pháp 11), $m/z = 367,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 76:



3-(1-methoxy-2-methylpropan-2-yl)-7-(4-metoxymethyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch 3-methoxy-2,2-dimethylpropanoic axit (115 mg, 870 μmol , 1 đương lượng) trong DCM (5 mL) oxalyl diclorua (121 mg, 957 μmol , 84 μL , 1,10 đương lượng) ở 0°C , sau đó một giọt DMF. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2: Thêm vào dung dịch 3-methoxy-2,2-dimethylpropanoyl clorua (150 mg, 791 μmol , 1 đương lượng, HCl) và triethylamin (120 mg, 1,19 mmol, 164 μL , 1,50 đương lượng) trong DCM (10mL) (3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)metanamin (131 mg, 870 μmol , 1,10 đương lượng) trong DCM (5mL). Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được dừng với H_2O (20 mL) và được chiết với DCM (15 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới chân không. Thu được 3-methoxy-N-((3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)-2,2-dimethylpropanamit (142 mg, 522 μmol , 66% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 3-methoxy-N-((3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)-2,2-dimethylpropanamit (102 mg, 382 μmol , 1 đương lượng) trong dioxan (5 mL) POCl_3 (117 mg, 763 μmol , 71 μL , 2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2

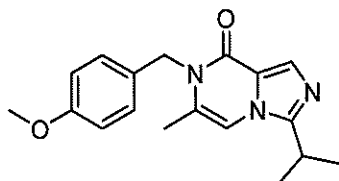
giờ. Hỗn hợp được dùng với nước (20 mL) và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô với Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Thu được 3-(1-metoxi-2-metylpropan-2-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (45 mg, 191 μ mol, 50% sản lượng).

Bước 4: Thêm vào dung dịch 3-(1-metoxi-2-metylpropan-2-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (62 mg, 264 μ mol, 1 đương lượng) và 1-(clometyl)-4-metoxibenzen (49,52 mg, 316 μ mol, 43,06 μ L, 1,20 đương lượng) trong DMF (5 mL) Cs₂CO₃ (171,72 mg, 527 μ mol, 2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được rửa với H₂O (20 mL) và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 3-(1-metoxi-2-metylpropan-2-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (25,15 mg, 71 μ mol, 27% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 6,86 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

LC-MS: *t_R* = 2,050 phút (Phương pháp 13), *m/z* = 356,1 [M + H]⁺.

Ví dụ 77:



3-isopropyl-7-(4-metoxibenzy)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch lạnh (0°C) của (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (150 mg, 791 μ mol), Et₃N (176 mg, 1,74 mmol, 241 μ L, 2,20 đương lượng) trong DCM khan (5 mL) isobutyryl clorua (93 mg, 870 μ mol, 91 μ L, 1,10 đương lượng). Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 0,5h. Hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL), được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 ml), được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm khô qua. Thu được N-((3-

metoxy-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)isobutyramit (160 mg, 717 μmol , 91% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxy-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)isobutyramit (160 mg, 717 μmol , 1 đương lượng) trong dioxandioxan (5 mL) POCl_3 (220 mg, 1,43 mmol, 133 μL , 2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Thu được 3-isopropyl-8-metoxy-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin (130 mg, 633 μmol , 88% sản lượng).

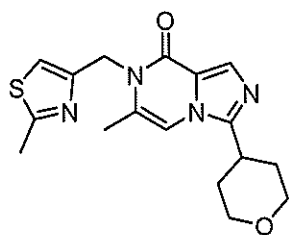
Bước 3: Dung dịch 3-isopropyl-8-metoxy-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin (130 mg, 633 μmol , 1 đương lượng) trong 2M HCl (nước) (4 mL) và dioxan (8 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (DCM:MeOH=10:1). 3-isopropyl-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (120 mg, 628 μmol , 99% sản lượng) thu được.

Bước 4: Thêm vào dung dịch 3-isopropyl-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (120 mg, 628 μmol , 1 đương lượng) trong DMF (8 mL) 1-(clometyl)-4-metoxybenzen (118 mg, 753 μmol , 103 μL , 1,20 đương lượng) và Cs_2CO_3 (307 mg, 941 μmol , 1,50 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc. Phân lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế (bazo). Thu được 3-isopropyl-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (90 mg, 287 μmol , 46% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,41-1,79 (d, $J=7,2$ Hz, 6H).

LC-MS: t_R = 1,92 phút (Phương pháp 13), m/z = 312,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 78:



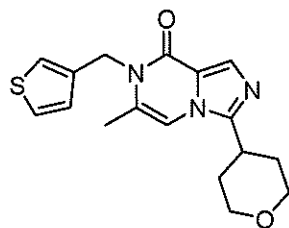
6-metyl-7-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào lọ 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (30mg, 0,13 mmol), xêsi carbonat (84 mg, 0,26 mmol), 4-(clometyl)-2-metylthiazol (23 mg, 0,15 mmol) và natri iodua (23 mg, 0,15 mmol) trong DMF (2 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C, và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi và sau đó được sắc ký trên silicagel để thu được sản phẩm thô. Tinh chế cuối cùng trên LC-MS điều chế tạo ra 6-metyl-7-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (3,9 mg, 0,013 mmol) trong 10% sản lượng.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8,17 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,49 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,83 (m, 4H).

LC-MS: *t_R* = 0,39 phút (Phương pháp 5), *m/z* = 344,9 [M + H]⁺.

Ví dụ 79:



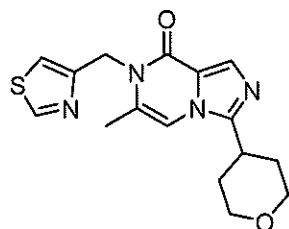
6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(thiophen-3-ylmetyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào lọ 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (30mg, 0,129 mmol), xêsi carbonat (84 mg, 0,26 mmol), 3-(clometyl)thiophen (20 mg, 0,15 mmol) và natri iodua (23 mg, 0,15 mmol) trong DMF (2 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C, và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi và sau đó được sắc ký trên silicagel để thu được sản phẩm thô. Tinh chế cuối cùng trên LC-MS điều chế tạo ra 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(thiophen-3-ylmetyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (10 mg, 0,0324 mmol) trong 25% sản lượng.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 8,21 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (dd, $J = 5,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,35 (dq, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,98 (dt, $J = 11,4, 3,4$ Hz, 2H), 3,49 (m, 3H), 2,26 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,84 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0,45$ phút (Phương pháp 5), $m/z = 329,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 80:



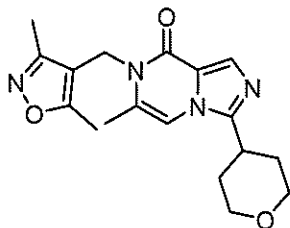
6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(thiazol-4-ylmetyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào lọ 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (30mg, 0.129 mmol), xêsi carbonat (147 mg, 0,450 mmol), 4-(clometyl)thiazol hydroclorua (26 mg, 0,15 mmol) và natri iodua (23 mg, 0,15 mmol) trong DMF (2 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C , và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi và sau đó được sắc ký trên silicagel để thu được sản phẩm thô. Tinh chế cuối cùng trên LC-MS điều chế tạo ra 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(thiazol-4-ylmetyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (7 mg, 0,0153 mmol) trong 12% sản lượng.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 9,07 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,97 (dt, $J = 11,3, 3,3$ Hz, 2H), 3,48 (m, 3H), 2,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,84 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0,34$ phút (Phương pháp 5), $m/z = 331,0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 81:



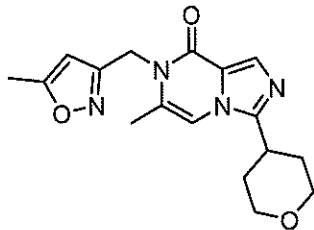
7-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào lọ 6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (25mg, 0,107 mmol), xêsi carbonat (70 mg, 0,21 mmol), 4-(clometyl)-3,5-dimethylisoxazol (19 mg, 0,129 mmol) và natri iodua (19 mg, 0,129 mmol) trong DMF (1,6 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C, và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi và sau đó được sắc ký trên silicagel để thu được sản phẩm thô. Tinh chế cuối cùng trên LC-MS điều chế tạo ra 7-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (11 mg, 0,024 mmol) trong 23% sản lượng.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8,11 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,97 (dt, *J* = 11,3, 3,3 Hz, 2H), 3,46 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,82 (dd, *J* = 7,8, 3,5 Hz, 4H).

LC-MS: *t_R* = 0,38 phút (Phương pháp 5), *m/z* = 343,0 [M + H]⁺.

Ví dụ 82:



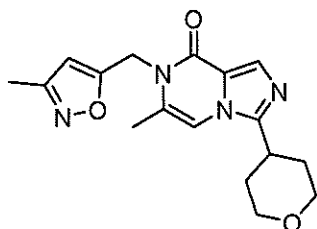
6-methyl-7-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào lọ 6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (25mg, 0,107 mmol), xêsi carbonat (70 mg, 0,21 mmol), 3-(clometyl)-5-methylisoxazol (34 mg, 0,13 mmol, 50 %) và natri iodua (19 mg, 0,13 mmol) trong DMF (1,6 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C, và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi và sau đó được sắc ký trên silicagel để thu được sản phẩm thô. Tinh chế cuối cùng trên LC-MS điều chế tạo ra 6-methyl-7-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (9 mg, 0,0194 mmol) trong 18% sản lượng.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 8,05 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,19 (q, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,97 (dt, $J = 11,3, 3,4$ Hz, 2H), 3,45 (m, 3H), 2,37 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,86 – 1,79 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0,38$ phút (Phương pháp 5), $m/z = 328,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 83:



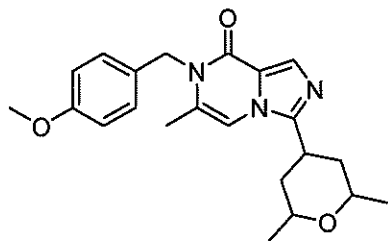
6-metyl-7-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Thêm vào lọ 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (25mg, 0,107 mmol), xêsi carbonat (70 mg, 0,21 mmol), 5-(clometyl)-3-metylisoxazol (17 mg, 0,13 mmol) và natri iodua (19 mg, 0,13 mmol) trong DMF (1,6 mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C, và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và được làm bay hơi và sau đó được sắc ký trên silicagel để thu được sản phẩm thô. Tinh chế cuối cùng trên LC-MS điều chế tạo ra 6-metyl-7-((3-metylisoxazol-5-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (14 mg, 0,0313 mmol) trong 29 % sản lượng.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 8,20 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,29 (m, 2H), 3,98 (dt, $J = 11,4, 3,5$ Hz, 2H), 3,49 (m, 3H), 2,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,85 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 0,37$ phút (Phương pháp 5), $m/z = 328,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 84:



3-(2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (200 mg, 1,05 mmol, 1 *đương lượng*) và 2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic axit (167 mg, 1,05 mmol, 1 *đương lượng*) trong DCM (10 mL) HATU (481 mg, 1,27 mmol, 1,20 *đương lượng*) và DIPEA (409 mg, 3,16 mmol, 552 μ L, 3 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy ở 18°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rửa với H₂O (20 mL) và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. N-((3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)metyl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit (300 mg, 0,95 mmol, 90% sản lượng) thu được.

Bước 2: Thêm vào dung dịch N-((3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)metyl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit (280 mg, 954 μ mol, 1 *đương lượng*) trong dioxan (10 mL) POCl₃ (293 mg, 1,91 mmol, 177 μ L, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rửa với H₂O (20 mL) và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. 3-(2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (249 mg) thu được.

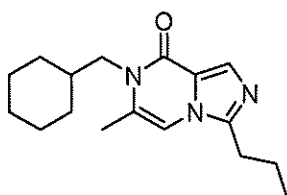
Bước 3: Thêm vào dung dịch 3-(2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (200 mg, 765 μ mol, 1 *đương lượng*) và 1-(clometyl)-4-methoxybenzen (156 mg, 995 μ mol, 135 μ L, 1,30 *đương lượng*) trong DMF (10 mL) Cs₂CO₃ (500 mg, 1,53 mmol, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Hỗn hợp được rửa với H₂O (20 mL) và được chiết với DCM (15 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (40 mL $\times$ 3, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không.

Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo thành 3-(2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(4-metoxymethyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (48 mg, 126 μ mol, 16% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,4$ HZ, 2H), 6,85 (d, $J=8,4$ HZ, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,90-1,87 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,28 (d, $J=6,0$ HZ, 6H).

LC-MS: $t_R = 2,133$ phút (Phương pháp 17), $m/z = 382,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 85:



7-(xyclohexylmetyl)-6-metyl-3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch 3-bromo-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (1 g, 4,39 mmol, 1 đương lượng) và Cs_2CO_3 (2,86 g, 8,78 mmol, 2 đương lượng) trong DMF (20 mL) (bromometyl)xyclohexan (1,55 g, 8,78 mmol, 1,22 mL, 2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phân lọc được cô đặc. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh với ete dầu hỏa:etyl axetat = 5:1 ~ 3:1. 3-bromo-7-(xyclohexylmetyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (1 g, 3,02 mmol, 69% sản lượng) thu được.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,86 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 6H), 1,22 - 1,04 (m, 5H).

LC-MS: $t_R = 0,791$ phút (Phương pháp 15), $m/z = 325,9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Bước 2: Thêm vào dung dịch 3-bromo-7-(xyclohexylmetyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (200 mg, 617 μ mol, 1 đương lượng) và (E)-4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (155 mg, 925 μ mol, 1,50 đương lượng) trong dioxan (4 mL) và H_2O (1 mL) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (90 mg, 123 μ mol, 0,20 đương lượng) và Cs_2CO_3 (402 mg, 1,23 mmol, 2 đương lượng) dưới khí quyển N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 2 giờ dưới điều kiện vi sóng. Nước (50 mL) được thêm và hỗn

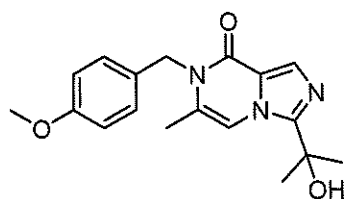
hợp được chiết với EtOAc (50 mL $\times$ 3), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh với ete dầu hỏa:etyl axetat = 1:1. Thu được (E)-7-(xyclohexylmetyl)-6-metyl-3-(prop-1-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (150 mg, 504,59 μ mol, 82% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch (E)-7-(xyclohexylmetyl)-6-metyl-3-(prop-1-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (150 mg, 526 μ mol, 1 đương lượng) trong EtOAc (30 mL) Pd-C (10%, 40 mg, ướt) dưới N₂. Huyền phù được khử khí trong chân không và được sục với H₂ nhiều lần. Khuấy hỗn hợp trong môi trường khí H₂ (15 psi) ở 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc và cặn được rửa với EtOAc (20 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo thành 7-(xyclohexylmetyl)-6-metyl-3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (95,5 mg, 321 μ mol, 61% sản lượng).

¹H NMR (400 MHz): 7,83 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,86 - 1,84 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 6H), 1,19 - 1,17 (m, 3H), 1,05 - 1,01 (m, 5H).

LC-MS: t_R = 1,68 phút (Phương pháp 17), m/z = 288,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 86:



3-(2-hydroxypropan-2-yl)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: NaH (2,64 g, 66 mmol, 60% trong dầu khoáng, 2,20 đương lượng) được thêm vào 2-hydroxy-2-metylpropanoic axit (3,12 g, 30 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (30 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 30 phút. (bromometyl)benzen (10,26 g, 60 mmol, 7,13 mL, 2 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được dừng bằng H₂O (30 mL) và

được điều chỉnh pH=7 bằng HCl (1 M, đương lượng). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (30 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng H₂O (20 mL) và nước muối. Cặn được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. ¹H NMR thể hiện hợp chất là sản phẩm mong muốn. benzyl 2-(benzyloxy)-2-methylpropanoat (3,98 g, 14 mmol, 47% sản lượng) thu được.

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,40-7,32 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,58 (s, 6H).

Bước 2: Thêm vào dung dịch benzyl 2-(benzyloxy)-2-methylpropanoat (2 g, 7,03 mmol, 1 đương lượng) trong H₂O (20 mL), THF (20 mL) và MeOH (20 mL) NaOH (1,12 g, 27,98 mmol, 3,98 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH=2 bằng HCl nước (1 M) và được chiết với DCM (10 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được rửa với NaOH nước (1 M, 5 mL) và được chiết với DCM (15 mL $\times$ 3). Dung dịch nước được điều chỉnh đến pH=2 bằng HCl nước (1 M, đương lượng) và được chiết với DCM (10 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (15 mL $\times$ 2) và nước muối. Hỗn hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Thu được 2-(benzyloxy)-2-methylpropanoic axit (1,36 g, 7 mmol, 100% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 2-(benzyloxy)-2-methylpropanoic axit (500 mg, 2,64 mmol, 1 đương lượng, HCl) trong DCM (10 mL) DIPEA (1,02 g, 7,92 mmol, 1,38 mL, 3 đương lượng). Hỗn hợp được thêm (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (513 mg, 2,64 mmol, 1 đương lượng) và HATU (1,20 g, 3,17 mmol, 1,20 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 18 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rửa với H₂O (20 mL) và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Thu được 2-(benzyloxy)-N-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-methylpropanamit (617 mg, 1,75 mmol, 66% sản lượng).

Bước 4: Thêm vào dung dịch 2-(benzyloxy)-N-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-methylpropanamit (1,40 g, 4,25 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (20 mL) POCl₃ (1,30 g, 8,50 mmol, 790 μ L, 2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được dừng với H₂O (15 mL) và được điều chỉnh pH >7 bằng NaHCO₃ nước bão hòa. Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ

kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới chân không. Thu được 3-(2-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (375 mg, 1,26 mmol, 30% sản lượng).

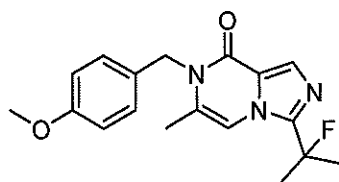
Bước 5: Thêm vào dung dịch 3-(2-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (264 mg, 888 μmol , 1 *đương lượng*) trong DMF (10 mL) Cs_2CO_3 (579 mg, 1,78 mmol, 2 *đương lượng*) và 1-(clometyl)-4-metoxibenzen (180,76 mg, 1,15 mmol, 1578 μL , 1,30 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Hỗn hợp được rửa với H_2O (25 mL) và được chiết với DCM (20mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới chân không. Thu được 3-(2-(benzyloxy)propan-2-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (445 mg, 998 μmol , 64% sản lượng).

Bước 6: Thêm vào dung dịch 3-(2-(benzyloxy)propan-2-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (345 mg, 826 μmol , 1 *đương lượng*) trong MeOH (60 mL) Pd/C (10%, ướt) (40 mg). Hỗn hợp được khuấy ở áp suất của H_2 (30 psi). Khuấy hỗn hợp ở 18°C trong 8 giờ. Hỗn hợp được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC (ete dầu hỏa:etyl axetat=1.1). Thu được 3-(2-hydroxypropan-2-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (98 mg, 292 μmol , 35% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (d, $J=12$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,216-2,192 (m, 4H), 1,76 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,906$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 328,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 87:



3-(2-flopropan-2-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

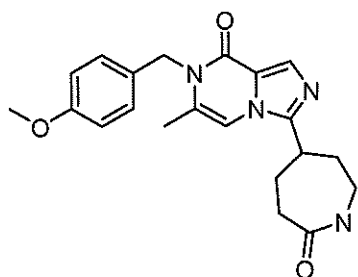
Thêm vào dung dịch 3-(2-hydroxypropan-2-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (75 mg, 229,09 μmol , 1 *đương lượng*) trong

DCM (10 ml) DAST (40,6 mg, 252 μmol , 33 μL , 1,10 đương lượng) ở -78°C . Hỗn hợp được khuấy ở 18°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được dừng với H_2O (10mL) và được chiết với DCM (15 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế với TLC (ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1). Thu được 3-(2-flopropan-2-yl)-7-(4-metoxymethyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (68 mg, 206 μmol , 64% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,89 (s, 1H), 7,19-7,16 (m, 3H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 1,906$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 328,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 88:



7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-(7-oxoazepan-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (500 mg, 2,64 mmol, 1 đương lượng) và 7-oxoazepan-4-carboxylic axit (456 mg, 2,90 mmol, 1,10 đương lượng) trong DCM (45 mL) HATU (1,20 g, 3,17 mmol, 1,20 đương lượng) và DIPEA (1,02 g, 7,92 mmol, 1,38 mL, 3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 18°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được dừng với H_2O (30 mL) và được chiết với DCM (25 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới chân không. Thu được N-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-7-oxoazepan-4-carboxamit (493 mg, 1,58 mmol, 60% sản lượng).

Bước 2: N-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-7-oxoazepan-4-carboxamit (463 mg, 1,58 mmol, 1 đương lượng) được thêm vào chất phản ứng Eaton (7,7 % khối lượng dung dịch phosphorus pentoxit trong metansulfonic axit) (3,04 g, 12,77 mmol, 2 mL, 8,08 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 7 giờ. Hỗn hợp được thêm vào

nước đá (30 g). Hỗn hợp được điều chỉnh pH>7 bằng NH₃ (MeOH). Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được rửa với DCM : MeOH =10:1. Hỗn hợp được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc dưới chân không. Thu được 6-metyl-3-(7-oxoazepan-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (45 mg, 165,83 μ mol, 11% sản lượng).

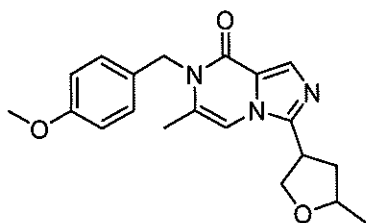
¹H NMR (MeOD 400 MHz): 7,77 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 3,49-3,39 (m, 3H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(7-oxoazepan-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (45 mg, 173 μ mol, 1 *đương lượng*) và 1-(clometyl)-4-metoxybenzen (32 mg, 207 μ mol, 28 μ L, 1,20 *đương lượng*) trong DMF (3 mL) Cs₂CO₃ (113 mg, 346 μ mol, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rửa với H₂O (10 mL) và được chiết với DCM (15 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (30 mL $\times$ 3), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC (DCM:MeOH=10:1). Thu được 7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(7-oxoazepan-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (12 mg, 32 μ mol, 18% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,89 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=8,8 HZ, 2H), 6,84 (d, *J*=8,4 HZ, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,36 (brs, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 4H).

LC-MS: *t*_R = 1,748 phút (Phương pháp 13), *m/z* = 381,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 89:



7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(5-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (200 mg, 1,05 mmol, 1 *đương lượng*, HCl) và 5-metyltetrahydrofuran-3-carboxylic axit (137 mg, 1,05 mmol, 1 *đương lượng*) trong DCM (10 mL) HATU (481 mg, 1,27 mmol, 1,20 *đương lượng*) và DIPEA (409 mg, 3,16 mmol, 553 μ L, 3 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 18°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rửa với H₂O (20 mL) và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Thu được *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-5-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit (211 mg, 795 μ mol, 76% sản lượng).

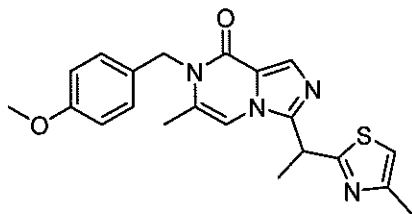
Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-5-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit (191 mg, 720 μ mol, 1 *đương lượng*) trong dioxan (5 mL) POCl₃ (221 mg, 1,44 mmol, 134 μ L, 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được rửa với H₂O (20 mL) và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Thu được 6-metyl-3-(5-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (167 mg).

Bước 3: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(5-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (138 mg, 592 μ mol, 1 *đương lượng*) và 1-(clometyl)-4-metoxibenzen (120 mg, 769 μ mol, 1,30 *đương lượng*) trong DMF (10 mL) Cs₂CO₃ (386 mg, 1,18 mmol, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Hỗn hợp được rửa với H₂O (20 mL) và được chiết với DCM (15 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (40 mL $\times$ 3, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (bazo). Thu được 7-(4-metoxibenzyl)-6-metyl-3-(5-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (10 mg, 28 μ mol, 5% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,16 (d, *J*=8,4 HZ, 2H), 6,87-6,82 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 3H), 3,79-3,71 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,40 (s, *J*=6,0 HZ, 3H).

LC-MS: *t*_R = 2,036 phút (Phương pháp 13), *m/z* = 354,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 90:



7-(4-metoxymethyl)-6-metyl-3-(1-(4-metylthiazol-2-yl)etyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (150 mg, 791 μmol , 1 *đương lượng*) trong DMF khô (5 mL) trietylamin (240 mg, 2,37 mmol, 329 μL , 3 *đương lượng*), natri 2-(4-metylthiazol-2-yl)propanoat (153 mg, 791 μmol , 1 *đương lượng*) và HATU (361 mg, 949 μmol , 1,20 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. H₂O (5 mL) được thêm và hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (0%~50% etyl axetat trong ete dầu hỏa) để tạo ra *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)propanamit (210 mg, 87% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch *N*-((3-metoxi-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-2-(4-metylthiazol-2-yl)propanamit (200 mg, 653 μmol , 1 *đương lượng*) trong dioxan khô (5 mL) POCl₃ (200 mg, 1,31 mmol, 121 μL , 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến 15°C và được rót vào nước (5 mL). Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 8 bằng NaHCO₃ nước bão hòa và được chiết với DCM (20 mL $\times$ 2). Các hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 6-metyl-3-(1-(4-metylthiazol-2-yl)etyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol (160 mg).

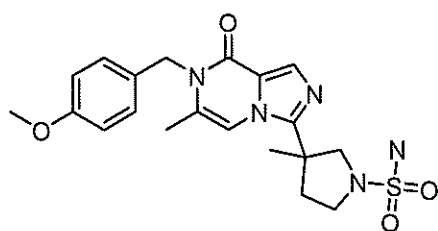
Bước 3: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(1-(4-metylthiazol-2-yl)etyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-ol (180 mg, 656 μmol , 1 *đương lượng*) trong DMF (5 mL) 1-(clometyl)-4-metoxi-benzen (123 mg, 787 μmol , 107 μL , 1,20 *đương lượng*) và Cs₂CO₃ (428 mg, 1,31 mmol, 2 *đương lượng*). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 2h. Hỗn hợp được cô đặc. DCM (20 mL) và H₂O (10 mL) được thêm. Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa với H₂O (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄,

được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng LC-MS điều chế để tạo ra 7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-(1-(4-methylthiazol-2-yl)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (30 mg, 12% sản lượng).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,19-5,06 (m, 2H), 4,76 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H).

LC-MS: $t_R = 2,532$ phút (Phương pháp 11), $m/z = 395,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 91:



3-(7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-3-methylpyrrolidin-1-sulfonamid:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxymethyl-5-methylpyrazin-2-yl)metanamin (200 mg, 1,05 mmol, 1 đương lượng, HCl) và 1-((benzyloxy)carbonyl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic axit (304 mg, 1,16 mmol, 1,10 đương lượng) trong DCM (10 mL) HATU (479 mg, 1,26 mmol, 1,20 đương lượng) và DIPEA (407 mg, 3,15 mmol, 550 μL , 3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 18°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được dừng với H_2O (30 mL) và được chiết với DCM ($25\text{ mL} \times 3$). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới chân không. Thu được benzyl 3-(((3-metoxymethyl-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylpyrrolidin-1-carboxylat (420 mg, 1,01 mmol, 96% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch benzyl 3-(((3-metoxymethyl-5-methylpyrazin-2-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylpyrrolidin-1-carboxylat (390 mg, 979 μmol , 1 đương lượng) trong dioxan (15 mL) POCl_3 (300 mg, 1,96 mmol, 182 μL , 2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 3 giờ. Dung dịch được dừng với H_2O (20 mL) và được chiết với DCM ($20\text{ mL} \times 3$). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới chân không. Thu được benzyl 3-methyl-3-(6-methyl-8-oxo-7,8-

dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (170 mg, 423 μ mol, 43% sản lượng).

Bước 3: Thêm vào dung dịch benzyl 3-metyl-3-(6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (290 mg, 791 μ mol, 1 *đương lượng*) và di-*tert*-butyl dicarbonat (207 mg, 950 μ mol, 218 μ L, 1,20 *đương lượng*) trong MeOH (200 mL) Pd/C (10%, ướt) (140 mg). Huyền phù được khử khí trong chân không và được sục với H₂ nhiều lần. Khuấy hỗn hợp trong môi trường khí H₂ (30 psi) ở 25°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc dưới chân không. Thu được *tert*-butyl 3-metyl-3-(6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (204 mg, 614 μ mol, 78% sản lượng).

Bước 4: Thêm vào dung dịch *tert*-butyl 3-metyl-3-(6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (274 mg, 824 μ mol, 1 *đương lượng*) và 1-(clometyl)-4-metoxibenzen (155 mg, 989 μ mol, 135 μ L, 1,20 *đương lượng*) trong DMF (15 mL) Cs₂CO₃ (537 mg, 1,65 mmol, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 14 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Hỗn hợp được rửa với H₂O (15 mL) và được chiết với DCM (15 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với H₂O (30 mL $\times$ 2), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Thu được *tert*-butyl 3-(7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-3-metylpyrrolidin-1-carboxylat (291 mg, 537 μ mol, 65% sản lượng).

Bước 5: Thêm vào dung dịch *tert*-butyl 3-(7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-3-metylpyrrolidin-1-carboxylat (288 mg, 636 μ mol, 1 *đương lượng*) trong etyl axetat (4 mL) HCl/EtOAc (4 M, 4 mL, 25 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 18°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. 7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(3-metylpyrrolidin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (247 mg, chất thô, HCl) thu được. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp bước tiếp theo.

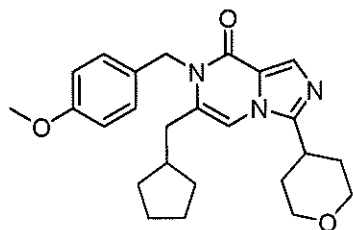
Bước 6: Thêm vào dung dịch 7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(3-metylpyrrolidin-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (250 mg, 709 μ mol, 1 *đương lượng*) và sulfuric diamit (82 mg, 851 μ mol, 51 μ L, 1,20 *đương lượng*) trong dioxan (20 mL) DIPEA (183 mg, 1,42 mmol, 248 μ L, 2 *đương lượng*). Khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 24 giờ.

Hỗn hợp được dừng với H₂O (20 mL) và được chiết với DCM (20 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế HPLC điều chế (bazo). Thu được 3-(7-(4-methoxybenzyl)-6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-3-metylpyrrolidin-1-sulfonamit (14 mg, 32 μmol, 5% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,16 (d, *J*=8,4 HZ, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,18 (d, *J*=8,0 HZ, 2H), 6,88-6,82 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,30 (d, *J*=10,4 HZ, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 5H), 1,65-1,59 (m, 4H).

LC-MS: *t_R* = 2,055 phút (Phương pháp 13), *m/z* = 432,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 92:



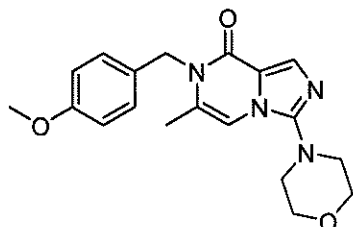
6-(xyclopentylmetyl)-7-(4-metoxibenzy)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

6-(bromometyl)-7-(4-metoxibenzy)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (250 mg, 0,439 mmol) được hòa tan trong THF (20 ml), ở -78°C. xyclopentylmagiê bromua (0,9 ml, 1,8 mmol, 2 molar trong ete) được thêm và phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Xyclopentylmagiê bromua (0,9 ml, 1,8 mmol, 2 molar trong ete) được thêm. Sau 1 giờ phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau hai giờ, hỗn hợp phản ứng được dừng với NH₄Cl bão hòa, được chiết với AcOEt và các chất hữu cơ được rửa với nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô với Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Hỗn hợp được tinh chế qua LC-MS điều chế và 6-(xyclopentylmetyl)-7-(4-metoxibenzy)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (26 mg, 0,049 mmol) được phân lập trong 11% sản lượng, là muối TFA.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) 13,26 (bs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,16 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,57 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,25 – 2,07 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,23 (dt, $J = 13,2, 7,1$ Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 0,69$ phút (Phương pháp 5), $m/z = 422,0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 93:



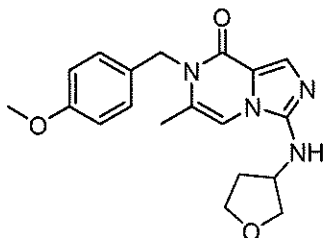
7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-morpholinoimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 3-bromo-7-(4-methoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (300 mg, 0,86 mmol) và morpholin (150 mg, 1,72 mmol) trong DMSO (5 mL) được thêm CsF (261 mg, 1,72 mmol) và K_2CO_3 (238 mg, 1,72 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với DCM (10 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (10 mL $\times$ 2); được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (etyl axetat) để tạo ra 7-(4-methoxybenzyl)-6-metyl-3-morpholinoimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (18 mg, 6% sản lượng).

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): 7,76 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,89 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,18 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,03$ phút (Phương pháp 13), $m/z = 355,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 94:



7-(4-methoxybenzyl)-6-metyl-3-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

3-bromo-7-(4-methoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (60 mg, 0,172 mmol) và tetrahydrofuran-3-amin (0,04 ml, 0,465 mmol) được trộn trong NMP (2 mL) và DIPEA (0,23 ml, 1,317 mmol).

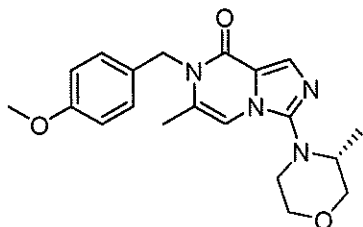
Phản ứng được gia nhiệt trong 4 giờ ở 250°C trong lò vi sóng.

Phản ứng được tinh chế trên silica gel, qua LC-MS điều chế, và TLC điều chế (10% EtOH trong etyl axetat) để tạo ra 7-(4-methoxybenzyl)-6-metyl-3-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (2 mg, 0,005 mmol) trong 3% sản lượng.

¹H NMR (600 MHz, Dimetylsulfoxit-*d*₆) 8,50 (m, NH), 7,68 (s, 1H), 7,31 (s, 1H) 7,22 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 14 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,5 (m, 1H) 2,31 (s, 3H).

LC-MS: *t*_R = 0,54 phút (Phương pháp 19), *m/z* = 355,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 95:



(R)-7-(4-methoxybenzyl)-6-metyl-3-(3-metylmorpholino)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

3-bromo-7-(4-metoxymethyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (80 mg, 0,23 mmol) và (R)-3-methylmorpholin (34,7 mg, 0,039 ml, 0,343 mmol) được trộn trong NMP (2,0 mL) và DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol) được thêm.

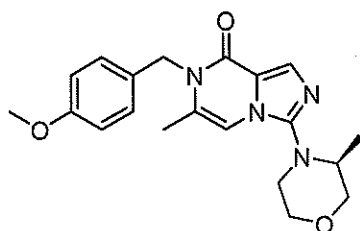
Phản ứng được gia nhiệt trong 6,5 giờ ở 250°C trong lò vi sóng.

Phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng LC-MS điều chế để tạo ra (R)-7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (10 mg, 0,024 mmol) trong 10% sản lượng.

¹H NMR(500 MHz, Cloroform-*d*) 8,00 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,23 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (dd, *J* = 11,7, 7,9 Hz, 1H), 3,32 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,22 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,29 (td, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 1,00 (dd, *J* = 6,4, 1,5 Hz, 3H).

LC-MS: *t*_R = 0,65 phút (Phương pháp 7), *m/z* = 369,1 [M + H]⁺.

Ví dụ 96:



(S)-7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

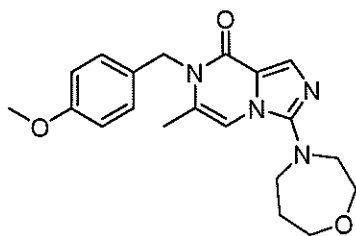
3-bromo-7-(4-metoxymethyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (80 mg, 0,230 mmol) và (S)-3-methylmorpholin (0,039 ml, 0,343 mmol) được trộn trong NMP (2 mL) và DIPEA (148 mg, 0,2 ml, 1,1 mmol).

Phản ứng được gia nhiệt trong 6,5 giờ ở 250°C, trong lò vi sóng. Phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng LC-MS điều chế để tạo ra (S)-7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (10 mg, 0,028 mmol) trong 12% sản lượng.

^1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) 8,00 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,23 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (dd, $J = 11,7, 7,9$ Hz, 1H), 3,32 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,28 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 1,29 (td, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 1,00 (dd, $J = 6,4, 1,5$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 0,65$ phút (Phương pháp 7), $m/z = 369,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 97:



7-(4-metoxibenzy)-6-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

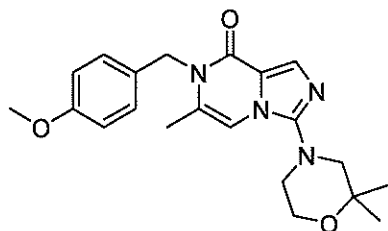
3-bromo-7-(4-metoxibenzy)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (149 mg, 0,428 mmol) và 1,4-oxazepan hydroclorua (100 mg, 0,727 mmol) được trộn trong NMP (2,2 mL) và DIPEA (296 mg, 0,4 mL, 2,29 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 3 giờ ở 250°C.

Phản ứng được tinh chế trực tiếp qua LC-MS điều chế để tạo ra 7-(4-metoxibenzy)-6-metyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (27 mg, 0,073 mmol) trong 17% sản lượng.

^1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) 7,84 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 3,73 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 0,56$ phút (Phương pháp 7), $m/z = 369,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 98:



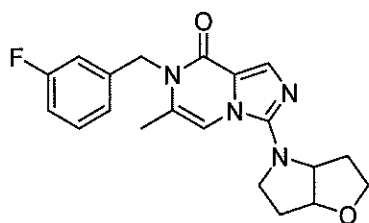
3-(2,2-dimethylmorpholino)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on:

Hỗn hợp của 3-bromo-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (500 mg, 1,44 mmol) và 2,2-dimethylmorpholin (331 mg, 2,88 mmol) trong DMSO (5 mL) được thêm CsF (328 mg, 2,88 mmol) và K₂CO₃ (299 mg, 2,88 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với DCM (10 mL × 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (10 mL × 2); được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm bay hơi dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ethyl axetat) để tạo ra 3-(2,2-dimethylmorpholino)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (15 mg, 3% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,75 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

LC-MS: *t_R* = 2,26 phút (Phương pháp 13), *m/z* = 383,1 [M + H]⁺.

Ví dụ 99:



7-(3-flobenzyl)-3-(hexahydro-4H-furo[3,2-b]pyrrol-4-yl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 1 và 2:

Bước 1: Thêm vào dung dịch 3-bromo-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (3 g, 13,16 mmol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (2,99 g, 15,79 mmol) trong DMF (50 mL) K₂CO₃ (3,64 g, 26,3 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được

pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với EtOAc (50 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (50 mL $\times$ 2); được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm bay hơi dưới chân không. Cặn được rửa với EtOAc (10 mL) và được lọc. Bã lọc được làm khô dưới chân không để tạo ra 3-bromo-7-(3-flobenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (2 g, 45% sản lượng).

Bước 2: Hỗn hợp của 3-bromo-7-(3-flobenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (1,2 g, 3,57 mmol) và hexahydro-2*H*-furo[3,2-*b*]pyrrol (0,5 muối oxalic axit) (678 mg, 4,28 mmol) trong DMSO (20 mL) được thêm CsF (542 mg, 3,57 mmol) và K₂CO₃ (1,23 g, 8,92 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 72 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với DCM (50 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (50 mL $\times$ 2); được làm khô qua Na₂SO₄ và được làm bay hơi dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3 (200 mg, 15% sản lượng).

Bước 3: 7-(3-flobenzyl)-3-(hexahydro-4*H*-furo[3,2-*b*]pyrrol-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on (200 mg, 0,54 mmol) was được tinh chế bằng SFC để tạo ra **chất đồng phân lập thể 1** (48 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,74 (s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,72 - 4,66 (m, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 2H), 3,75 - 3,73 (m, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 6H), 1,91 - 1,86 (m, 1H).

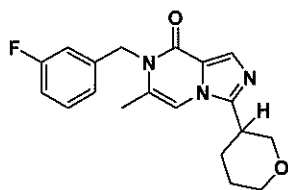
LC-MS: *t*_R = 1,90 phút (Phương pháp 12), *m/z* = 369,1 [M + H]⁺. SFC-MS: *t*_R = 4,44 phút, ee% > 99%. D²⁰ +133,00 (c = 0,10, DCM).

chất đồng phân lập thể 2 (32 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,74 (s, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 - 4,67 (m, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,75 - 3,72 (m, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 6H), 1,91 - 1,86 (m, 1H).

LC-MS: *t*_R = 1,89 phút (Phương pháp 12), *m/z* = 369,1 [M + H]⁺. SFC-MS: *t*_R = 5,71 phút, ee% > 99%. D²⁰ -82,00 (c = 0,10, DCM).

Ví dụ 100:



7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on, chất đồng phân lập thể 1 và 2:

Bước 1: Thêm vào dung dịch (3-metoxý-5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (150 mg, 979,2 mol), tetrahydro-2H-pyran-3-carboxylic axit (127,4 mg, 979,2 mol) trong DCM (10 mL) HATU (670,2 mg, 1,8 mmol) và triethylamin (198,2 mg, 1,9 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (15 mL), được chiết với DCM (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (EA/MeOH=20/1) để tạo ra N-((3-metoxý-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-pyran-3-carboxamit (130 mg, 50% sản lượng).

Bước 2: Thêm vào dung dịch N-((3-metoxý-5-metylpyrazin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-pyran-3-carboxamit (130 mg, 490 mol) trong dioxan (3 mL) POCl₃ (1,28 g, 490 mol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3h. Hỗn hợp được làm nguội xuống 25°C và được cô đặc. Cặn được trung hòa bằng NaHCO₃ nước bão hòa, được chiết với etyl axetat (2 × 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 8-metoxý-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin thô (120 mg, 99% sản lượng). Chất thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 3: Thêm vào dung dịch 8-metoxý-6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin (120 mg, 485,3 mol) trong dioxan (3 mL) HCl (2 M, 3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3h. Hỗn hợp được làm nguội xuống 25°C và được cô đặc, được trung hòa với NaHCO₃ nước bão hòa, được chiết với DCM (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo ra 6-metyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on thô (110 mg, 97% sản lượng). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 4: Thêm vào dung dịch 6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (100,0 mg, 428,7 μ mol) và 1-(bromometyl)-3-flobenzen (121,6 mg, 643,0 μ mol) trong DMF (5 mL) K₂CO₃ (118,5 mg, 857,4 μ mol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội xuống 25°C và được pha loãng với nước (20 mL), được chiết với etyl axetat (3 $\times$ 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA=1/1) để tạo ra 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (80 mg, 54% sản lượng).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on (80 mg, 234,3 μ mol) được tinh chế bằng SFC.

Thu được 7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 1** (26 mg, 33% sản lượng).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,69 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 5H), 1,85-1,79 (m, 2H).

LC-MS: *t*_R = 2,06 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 342,1 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 5,286 phút, ee% > 99%. *D*²⁰ = -3,0 (*c* = 0,10, CHCl₃).

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on, **chất đồng phân lập thể 2** (28 mg, sản lượng: 35%) thu được.

¹H NMR(CDCl₃ 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,68 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 5H), 1,84-1,78 (m, 2H).

LC-MS: *t*_R = 2,06 phút (Phương pháp 3), *m/z* = 342,2 [M + H]⁺. SFC: *t*_R = 6,404 phút, ee% > 99%. *D*²⁰ = +3,0 (*c* = 0,10, CHCl₃).

THỬ NGHIỆM TRONG ỐNG NGHIỆM

THỬ NGHIỆM ỨC CHẾ PDE1

Tiến hành các thử nghiệm PDE1A, PDE1B và PDE1C như sau: các thử nghiệm được thực hiện trong các mẫu 60 L có chứa lượng cố định của enzym 1 PDE1 (đủ để

chuyển hóa 20–25% chất nền nucleotit vòng), chất đệm (50 mM HEPES độ pH 7,6; 10 mM $MgCl_2$; Tween20 0,02 %), 0,1 mg/ml BSA, 15 nM cAMP được gắn nhãn triti và các hàm lượng thay đổi của các chất ức chế. Khởi đầu các phản ứng bằng cách bổ sung chất nền nucleotit vòng, và để cho phản ứng diễn ra trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi làm dừng bằng cách trộn với 20 L (0,2 mg) hạt SPA ytri silicat (PerkinElmer). Các hạt được để cho lắng xuống trong thời gian 1 giờ trong tối trước khi các đĩa được đếm trên thiết bị đếm Wallac 1450 Microbeta. Tín hiệu đo được có thể được chuyển hóa hoạt tính tương đối so với đối chứng không bị ức chế (100%) và các giá trị IC_{50} được tính bằng cách sử dụng XIFit (mẫu 205, IDBS).

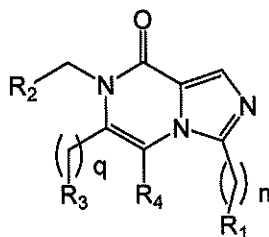
THỬ NGHIỆM ỨC CHẾ PDE9

Thử nghiệm PDE9 có thể ví dụ, được tiến hành như sau: Tiến hành thử nghiệm trong các mẫu 60 μL có chứa lượng cố định của enzym PDE (đủ để chuyển hóa 20-25% chất nền nucleotit vòng), đệm (50 mM HEPES 7,6; 10mM $MgCl_2$; 0,02% Tween20), 0,1mg/ml BSA, 225 pCi chất nền nucleotit vòng được gắn nhãn 3H , cAMP được gắn nhãn triti đến nồng độ cuối bằng 5 nM và các hàm lượng thay đổi của các chất ức chế. Khởi đầu các phản ứng bằng cách bổ sung chất nền nucleotit vòng, và để cho phản ứng diễn ra trong thời gian một giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi làm dừng bằng cách trộn với 15 μL 8 mg/mL hạt SPA ytri silicat (Amersham). Các hạt được để cho lắng xuống trong một giờ trong tối trước khi các đĩa được đếm trên thiết bị đếm Wallac 1450 Microbeta. Tín hiệu đo được có thể được chuyển hóa thành hoạt tính so với đối chứng không được ức chế (100 %) và các giá trị IC_{50} có thể được tính bằng cách sử dụng mở rộng Xlfit cho EXCEL.

Trong bối cảnh sáng chế tiến hành thử nghiệm trong 60 μL đệm thử (50 mM HEPES độ pH 7,6; 10mM $MgCl_2$; 0,02% Tween20) chứa đủ PDE9 để chuyển hóa 20-25% 10 nM 3H -cAMP và các hàm lượng thay đổi của các chất ức chế. Sau 1 giờ ủ dừng phản ứng bằng cách bổ sung 15 μL 8 mg/mL hạt SPA ytri silicat (Amersham). Các hạt được cho lắng xuống trong một giờ trong tối trước khi các đĩa được đếm trên các thiết bị đếm hiệu Wallac 1450 Microbeta.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

n là 0 hoặc 1;

q là 0 hoặc 1;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, indanyl, indolin và heteroaryl có 5 cạnh; tất cả trong số chúng có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C₁-C₃ alkyl; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm vòng đơn bão hòa chứa 4-6 nguyên tử cacbon và 1-2 nguyên tử nitơ; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm methyl, flo và sulfonamit; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm lactam chứa 4-6 nguyên tử cacbon; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm methyl và flo; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm ete hai vòng như, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm methyl và flo; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl; tất cả trong số chúng có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm methyl, flo, hydroxy, xyano hoặc metoxy; hoặc

R1 là C₁-C₃ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế bằng nhóm thế được chọn từ phenyl và heteroaryl có 5 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 cạnh này có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₃ alkyl; hoặc

R1 được chọn từ nhóm bao gồm morpholin, tetrahydrofuran-3-amin, hexahydro-2*H*-furo[3,2-*b*]pyrol và homomorpholin; tất cả trong số chúng có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₃ alkyl;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, phenyl, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa, oxetanyl, benzo[*d*][1,3]dioxolyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl; hoặc

R2 là phenyl hoặc pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, amino, xyano, halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₃-C₅ xycloalkoxy, C₃-C₅ xycloalkyl-metoxy, C₁-C₃ floalkoxy, và -NC(O)CH₃; hoặc

R2 là heteroaryl có 5 cạnh có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₃ alkyl;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁-C₅ alkyl, C₃-C₅ xycloalkyl và phenyl; hoặc

R3 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế một hoặc nhiều lần bằng C₁-C₃ alkyl; metyl được thế một, hai hoặc ba lần bằng flo; etyl được thế một, hai hoặc ba lần bằng flo;

R4 là hydro;

và các chất hỗ biến và các muối cộng được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R1 được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm, C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, phenyl, và C₃-C₈ xycloalkyl đơn vòng bão hòa; hoặc

R2 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁-C₃ alkyl và metoxy;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₃ alkyl và halogen và;

R4 là hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R1 là được chọn từ tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-Benzyl-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-Benzyl-7-(xyclohexylmetyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(Xyclohexylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-Flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-Bromo-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-Benzyl-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(2-Flobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(2-clobenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-Metoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-Metyl-7-(2-metylbenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-Metyl-7-(4-metylbenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-Metoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-Florbenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-Metyl-7-(3-metylbenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-florbenzyl)-6-metyl-3-(4-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

4-(7-(3-florbenzyl)-6-metyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonitril;

7-(3-florbenzyl)-3-(4-metoxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-florbenzyl)-3-(4-florotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

(*R*)-7-(3-florbenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

(*S*)-7-(3-florbenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

(*R*)-7-(3-florbenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

(*S*)-7-(3-florbenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

(R)-7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

(S)-7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-(1-metylxyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

3-(2,2-difloxyclopropyl)-7-(3-flobenzyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-((1*R*,2*S*)-2-metylxyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-((1*R*,2*R*)-2-metylxyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-((1*S*,2*S*)-2-metylxyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-((1*S*,2*R*)-2-metylxyclopropyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-((2*S*,3*R*)-2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-((2*S*,3*S*)-2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-((2*R*,3*R*)-2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-6-metyl-3-((2*R*,3*S*)-2-metyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-3-((1*R*,2*S*)-2-floxyclopropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-3-((1*R*,2*R*)-2-floxyclopropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-3-((1*S*,2*S*)-2-floxyclopropyl)-6-metylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-flobenzyl)-3-((1*S*,2*R*)-2-floxyclopropyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-xyclopropoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-(diflometoxy)benzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-7-(4-(triflometoxy)benzyl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-(xyclopropylmetoxy)benzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-benzyl-6-etyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-etyl-7-(4-metoxybenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

3-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)metyl)benzonitril;

4-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)metyl)benzonitril;

N-(4-((6-metyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)metyl)phenyl)axetamit;

7-(4-clo-3-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(2-etylbenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(3-clo-4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-aminobenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-hydroxybenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-ethyl-7-(3-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-((2*S*,3*R*)-2-methyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-((2*S*,3*S*)-2-methyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-((2*R*,3*R*)-2-methyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-((2*R*,3*S*)-2-methyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-metoxymethyl)-6-methyl-3-propylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-((6-metoxypyridin-3-yl)methyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6,7-dimethyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-ethyl-6-methyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-methyl-7-propyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-isopropyl-6-methyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-isopentyl-6-methyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(cyclopentylmethyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

2-((6-methyl-8-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl)methyl)benzonitril;

7-(xycloheptylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

(*S*)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(1-phenyletyl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

(*R*)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(1-phenyletyl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

3-(1,4-dimetylpiperidin-4-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

3-(6-clo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(3-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

3-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

3-isopropyl-7-(4-metoxybenzyl)-6-metylimidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-metyl-7-((2-metylthiazol-4-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-7-(thiophen-3-ylmetyl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-7-(thiazol-4-ylmetyl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

7-((3,5-dimetylisoxazol-4-yl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-metyl-7-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-on;

6-methyl-7-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

3-(2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

7-(cyclohexylmethyl)-6-methyl-3-propylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

3-(2-hydroxypropan-2-yl)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

3-(2-flopropan-2-yl)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(7-oxazepan-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(5-methyltetrahydrofuran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(1-(4-methylthiazol-2-yl)ethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

3-(7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-8-oxo-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-3-methylpyrrolidin-1-sulfonamid;

6-(cyclopentylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

3-(morpholino)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

(R)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

(S)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(1,4-oxazepan-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

3-(2,2-dimethylmorpholino)-7-(4-metoxymethyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

7-(3-flobenzyl)-3-((3aS,6aS)-hexahydro-4H-furo[3,2-b]pyrrol-4-yl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

7-(3-flobenzyl)-3-((3aR,6aR)-hexahydro-4H-furo[3,2-b]pyrrol-4-yl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

(R)-7-(3-flobenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

(S)-7-(3-flobenzyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

hoặc muối được dùng của bất kỳ trong số các hợp chất này.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

7-(Xyclohexylmethyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

hoặc muối được dùng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

6-Methyl-7-(4-methylbenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

hoặc muối được dùng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

7-(4-Metoxymethyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

hoặc muối được dùng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 7-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-6-methyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on;

hoặc muối được dùng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

7-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

7-(xycloheptylmetyl)-6-metyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(1-(4-metylthiazol-2-yl)etyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

7-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3-(1-(4-metylthiazol-2-yl)etyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7*H*)-on;

hoặc muối được dụng của nó.

13. Chế phẩm được chứa lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và tá được dụng.