

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 255**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/70** (2006.01)

**C07H 19/16** (2006.01)

**C07H 17/02** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08771568 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2170350**

54 Título: **Imidazoheterociclos sustituidos**

30 Prioridad:

**21.06.2007 US 936754 P**

**19.09.2007 US 994422 P**

**19.12.2007 US 8395**

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

**22.01.2014**

73 Titular/es:

**CARA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**

**ONE PARROTT DRIVE**

**SHELTON, CT 06484-4733, US**

72 Inventor/es:

**BECKETT, R. PAUL;**

**FOSTER, RICHARD;**

**HENAULT, CHRISTELLE;**

**RALBOVSKY, JANET L.;**

**GAUSS, CARLA M.;**

**GUSTAFSON, GARY R.;**

**LUO, ZHIYONG;**

**CAMPBELL, ANN-MARIE y**

**SHELEKHIN, TATIANA E.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

ES 2 439 255 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Imidazoheterociclos sustituidos

5 Aplicaciones relacionadas

Campo del invento

10 **[0001]** El invento se refiere a imidazoheterociclos sustituidos, y más particularmente a tetrahidroimidazo sustituido [1, 5- a] pirazina y tetrahidro- 5H- imidazo sustituido [1, - a] [1, 4] compuestos de diazepina y su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades trastornos y afecciones asociados a receptores de cannabinoides, como dolor, inflamación y prurito.

15 Antecedentes del invento

20 **[0002]** Cannabinoides clásicos tales como el compuesto derivado de la marihuana  $\Delta^9$ -tetra-hydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) ejerce sus efectos farmacológicos a través de la interacción con los miembros específicos del receptor acoplado a la familia de la proteína G (GPCR). Hasta la fecha, dos receptores de cannabinoides han sido clonados y caracterizados: CB1, un receptor que se encuentra en el cerebro de los mamíferos y en menor medida en los tejidos periféricos; y CB2, un receptor que se encuentra principalmente en los tejidos periféricos, particularmente en las células del sistema inmune. Se han identificado varios ligandos endógenos para estos receptores cannabinoides, conocidos como endocannabinoides. Para una revisión, vea Hanus, L.O., Discovery and isolation of anandamide and other endocannabinoids, Chem. Biodivers. (2007) 8: 1828-41.

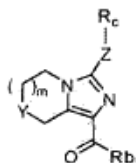
25 **[0003]** Compuestos que son moduladores de uno o ambos de los receptores de cannabinoides se han demostrado para producir una variedad de efectos farmacológicos que pueden ser de beneficio terapéutico en los seres humanos (véase, por ejemplo, Mackie, K., Cannabinoid receptors as therapeutic targets, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. (2006) 46: 101-122; Pertwee, R.G., The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids, AAPS J. (2005) 7: E625-654). El modulador del receptor de cannabinoide puede ser un agonista, un agonista inverso o un antagonista neutro, y puede interactuar en el mismo sitio (ortostérico) como el ligando endógeno, o en un sitio diferente (alostérico).

35 **[0004]** Se cree que la activación de 1 receptor CB media efectos psicotrópicos no deseados en el cerebro asociados con  $\Delta^9$ -THC y otros de acción central ligandos cannabinoides. Como resultado, ha habido un considerable interés en compuestos que poseen una alta afinidad y selectividad para el receptor CB2 (véase, por ejemplo, Raitio, KH et al., Targeting the Cannabinoid CB2 Receptor: Mutations, Modelling and Development of selective CB2 ligands, Curr. Med. Chem. (2005) 12: 1217-37). Los agonistas del receptor CB2 han demostrado eficacia en modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio y también pueden aplicar en el cáncer, la esclerosis múltiple, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad hepática y la diabetes (Mackie, K.; Ross RA; CB2 cannabinoid receptors: new vistas, Br. J. Pharmacol. (2008) 153: 177-78 y las referencias citadas aquí). Hay una necesidad continua para identificar ligandos de CB2 nuevos que exhiban una selectividad mayor del receptor, propiedades mejoradas similares de los fármacos y, para algunas indicaciones, la restricción a la periferia de efectos bajos o mínimos en el sistema nervioso central (SNC).

45 **[0005]** Publicación de solicitud de Patente internacional, WO2009/082881 (en japonés), solicitud de Patente europea, EP 2 230 241 A1 y la solicitud de Patente relacionada con la fase nacional de Estados Unidos: US2010/0273786 describe cada tetrahidro-imidazo sustituido [1, 5- a] derivados de pirazina para uso como medicamentos, especialmente como inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). WO2005/105798 describe el imidazo sustituido [1, 2- A] compuestos de piridina y fármacos que contienen tales compuestos. WO2004/035 describe benzimidazoles sustituidos y piridoimidazoles sustituidos como compuestos ligandos cannabinoides. WO2006/049880 describe compuestos tetrahidropiridinilo-pirazol sustituidos como compuestos moduladores del receptor de cannabinoides. WO2004/069838 describe pirazolo sustituido [1, 5- a] compuestos de pirimidina como antagonistas del receptor de cannabinoides CB1.

55 Resumen del invento

**[0006]** La presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables, sales de ácidos, hidratos, solvatos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula I:



65 Fórmula 1

**[0007]** También se proporcionan mezclas de estereoisómeros de los compuestos de fórmula I.

**[0008]** En los compuestos de fórmula I, Y es  $\text{NR}_a$  o  $\text{N}^{-1}\text{R}_1\text{R}_2\text{X}^-$ , en donde  $\text{X}^-$  es un contraión aniónico; m es un número entero igual a 1, 2 o 3; y Z es un enlace o un grupo de unión bivalente seleccionado entre  $-(\text{CH}_2)_p$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CONH}-$  y  $-\text{CO}-$ ; donde p es un número entero de uno a seis.

**[0009]** El radical  $\text{R}_a$  se selecciona de entre hidrógeno, alquilo que tiene de uno a ocho átomos de carbono, alquenilo y alquinilo que tienen cada uno de tres a seis átomos de carbono; arilo; cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen cada uno de tres a ocho átomos de carbono en el anillo;  $\text{SO}_2\text{R}_3$ , (condición de que cuando  $\text{R}_a$  es  $-\text{SO}_2\text{R}_3$ , entonces  $\text{R}_3$  no es hidrógeno),  $-\text{COR}_3$ ,  $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{CSNR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{COOR}_3$ , y  $(\text{CH}_2)_q$ -heterociclilo; en el que q es cero o un número entero de uno a cuatro. Los alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y restos de heterociclilo de  $\text{R}_a$  son cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, oxo, amino, nitro, ciano, carboxilo,  $-\text{COR}_3$ , trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono del anillo y fenilo.

**[0010]** Los sustituyentes,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son alquilos independientes que tienen de uno a cuatro átomos de carbono.

**[0011]** Los sustituyentes,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$ , cuando uno o ambos están presentes, son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, alquenilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, alquinilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, cicloalquenilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, arilo y cuatro, cinco, seis, siete, ocho y nueve miembros de heterociclilo. Cada  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos independientemente de alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, haloalquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, acilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, arilo, cinco, seis, siete y ocho miembros de heterociclilo monocíclico, de nueve y diez miembros de bicíclico heterociclilo, amino, nitro, ciano, hidroxilo, carboxilo, oxo y halo. Alternativamente,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto de heterociclilo de cuatro miembros, de cinco miembros, de seis miembros, de siete miembros o ocho miembros.

**[0012]** El radical,  $\text{R}_b$  se une a través del carbonilo de fórmula I y se selecciona del alquilo que tiene de uno a ocho átomos de carbono, alquenilo que tiene de dos a ocho átomos de carbono, arilo, piperidina sustituido  $-\text{NR}_5\text{R}_6$ , 4-  $\text{R}_8$ -4-  $\text{R}_9$ - y piperazina sustituida  $4\text{R}_7$ -; en el que el alquilo, alquenilo y arilo de  $\text{R}_b$  son opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alquenilo que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono en el anillo, arilo, heterociclilo de cinco, seis y siete miembros, halo, hidroxilo, amino, ciano y nitro.

**[0013]** El sustituyente,  $\text{R}_5$  se selecciona de entre hidrógeno, cadena alquilo de uno a cuatro átomos de carbono y haloalquilo que tienen de uno a cuatro átomos de carbono; en el que el alquilo y haloalquilo son opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi con uno a cuatro átomos de carbono, hidroxilo, amino y ciano.

**[0014]** El sustituyente,  $\text{R}_6$  se elige entre los siguientes: hidrógeno,  $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}\text{COR}_{13}$ , alquilo con uno a ocho átomos de carbono, cicloalquilo con tres a diez átomos de carbono en el anillo, arilo y heterociclilo monocíclico de cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros, y bicíclico heterociclilo de nueve y diez miembros; en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes elegidos independientemente de alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, arilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono,  $-\text{COR}_{13}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$  y  $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ .

**[0015]** Alternativamente,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  unidos pueden formar un átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete u ocho miembros, o heterociclilo bicíclico de nueve miembros o de diez miembros, dicho heterociclilo formado a partir de  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  es opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de  $\text{CONR}_1\text{R}_2$  y oxo.

**[0016]** El sustituyente,  $\text{R}_7$  se selecciona de entre  $-\text{COR}_3$ ,  $-\text{COOR}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_3$ , y heterociclilo de cinco, seis y siete miembros.

**[0017]** Los sustituyentes,  $\text{R}_8$  y  $\text{R}_9$  se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, haloalquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, cadena de alquenilo que tenga de dos a cuatro átomos de carbono, cicloalquilo que tenga de tres a seis átomos de carbono en el anillo, arilo, heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete y ocho miembros, bicíclico heterociclilo de nueve y diez miembros, halo, hidroxilo, alcoxi que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, amido, amino, ciano o nitro. En la primera de las dos alternativas,  $\text{R}_8$  y  $\text{R}_9$ , tomados junto con el átomo de

- 5 nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo, cuyo anillo heterociclilo es opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, halo, oxo y arilo. En la segunda de las dos alternativas, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo que es opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes elegidos independientemente de alquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, halo, oxo y arilo.
- 10 **[0018]** El sustituyente, R<sub>10</sub> se selecciona de entre hidrógeno y alquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono.
- 15 **[0019]** El sustituyente, R<sub>11</sub> se elige de entre: hidrógeno, alquilo que tenga de uno a ocho átomos de carbono, alqueno que tenga de dos a seis átomos de carbono, una cadena de alqueno que tenga de dos a cuatro átomos de carbono, cicloalquilo que tenga de tres a diez átomos de carbono del anillo, arilo, heterociclilo monocíclico con cinco, seis, siete y ocho miembros y heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros; en el que el alquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, arilo y heterociclilo de R<sub>11</sub> son opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, cicloalquilo que tenga de tres a seis átomos de carbono, arilo, monocíclico heterociclilo de 5, 6, 7 y 8 miembros, bicíclico heterociclilo de 9 y 10 miembros, halo, hidroxilo, alcoxi que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, amino, guanidino, ciano, amino, oxo, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -SR<sub>10</sub>, -SOR<sub>1</sub> y -SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>.
- 20 **[0020]** El sustituyente, R<sub>12</sub> se selecciona de entre hidrógeno, alquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono e hidroxialquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono.
- [0021]** El sustituyente, R<sub>13</sub> se selecciona de entre -OR<sub>10</sub> y -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>.
- 25 **[0022]** El radical R<sub>c</sub> se selecciona de entre halo, alquilo que tenga de uno a seis átomos de carbono, alqueno que tenga de dos a seis átomos de carbono, alqueno que tenga de dos a seis átomos de carbono, cicloalquilo que tenga de tres a diez átomos de carbono en el anillo, cicloalqueno que tenga de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, alcoxi que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, arilo, heterociclilo monocíclico de 5, 6, 7 y 8 miembros, y bicíclico heterociclilo de 9 y 10 miembros; en el que el alquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo de R<sub>c</sub> son opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes elegidos independientemente de alquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, haloalquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, haloalcoxi que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, cicloalquilo que tenga de tres a seis átomos de carbono en el anillo, cicloalqueno que tenga de tres a seis átomos de carbono, cicloalqueno que tenga de cuatro a ocho átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, amino, arilo (A) (A') (A'') (A'''), heterociclilo (A) (A') (A'') (A'''), -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, ciano, nitro, oxo, -COOR<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -NR<sub>15</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -COR<sub>14</sub>, -CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> and -NR<sub>15</sub>COR<sub>16</sub>; en el que (A) (A') (A'') (A''') son cada uno elegido independientemente entre hidrógeno y alquilo que tenga de uno a cuatro átomos de carbono, y cada heterociclilo de heterociclilo de (A) (A') (A'') (A''') se elige independientemente de entre heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete y ocho miembros y de heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros.
- 30 **[0023]** Los sustituyentes, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o, alternativamente, sustituyentes, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete y ocho miembros, anillo de heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros.
- 35 **[0024]** En la fórmula I, cuando R<sub>c</sub> es heterociclilo, a continuación, un átomo de carbono en el anillo del resto de heterociclilo está unido directamente a Z, o en el caso en que Z sea un enlace, al átomo de carbono imidazolilo al que está unido Z.
- 40 **[0025]** La variedad de formas de realización de los compuestos de fórmula I del invento exhiben propiedades útiles relacionadas con sus actividades como ligandos de receptores de cannabinoides y las consecuencias biológicas de la unión a estos receptores.
- 45 **[0026]** En formas de realización del invento particulares, los compuestos de fórmula I se unen uno o más receptores de cannabinoides, como, y sin limitación a, CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. Tales compuestos incluyen los que pueden ser clasificados como agonistas, agonistas parciales o agonistas inversos de un receptor cannabinoide particular, y en ciertas formas de realización, estos compuestos muestran preferencia por el receptor CB<sub>2</sub> sobre el receptor CB<sub>1</sub>. En un aspecto, el receptor cannabinoide es un receptor cannabinoide de mamífero, como un receptor cannabinoide humano, que puede ser, incluyendo pero no limitado a, un CB<sub>1</sub> humano o un receptor CB<sub>2</sub> humano.
- 50 **[0027]** La invención también proporciona composiciones farmacéuticas útiles para la profilaxis y el tratamiento de una enfermedad o condición asociada CB<sub>2</sub> y/o CB<sub>1</sub>. Las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente, excipiente o vehículo.
- 55 **[0028]** La invención proporciona además un método de profilaxis o tratamiento de una enfermedad o condición asociada CB<sub>2</sub> mediante la administración de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable,
- 60
- 65

hidrato de sal de ácido, solvato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos. En otra realización, la invención proporciona un método de profilaxis o tratamiento de una CB2 asociada y/o CB1 asociada a la enfermedad, trastorno o afección mediante la administración de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato de sal de ácido, solvato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos. Tales enfermedades asociadas a CB2 o condiciones y enfermedades, trastornos y afecciones asociadas a CB1 y CB2 incluyen, sin limitación, dolor e inflamación, en el que dicho dolor puede ser dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor neuropático o hiperalgesia. Cada uno de estos tipos de dolor puede presentarse como dolor agudo o crónico.

#### 10 Breve descripción de las figuras

15 **[0029]** La Figura 1 muestra el efecto anti-hiperalgésico de la administración intraperitoneal del compuesto 91 en el umbral de retirada de la pata (en gramos) después de la administración intrapata de Adyuvante Completo de Freund (CFA) en comparación con el vehículo solo durante un período de veinticuatro horas después de la inyección de CFA.

20 **[0030]** La figura 2 muestra una respuesta a la dosis en la inhibición de la contorsión inducida por ácido acético en ratones, para los compuestos 317 y 366 administrados por vía subcutánea en dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg.

25 **[0031]** La Figura 3 muestra una respuesta a la dosis en la inhibición de la inducida por carragenina hipersensibilidad en la rata para (A) compuesto 317 administrado por vía subcutánea en dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg; y (B) compuesto 366 administrado por vía oral en dosis de 1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg.

30 **[0032]** La Figura 4 muestra una respuesta a la dosis en el modelo de dolor neuropático en la rata para los compuestos 317 y 366 administrados por vía oral a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg.

#### Descripción detallada del invento

35 **[0033]** Las siguientes definiciones aclaran el significado de los términos utilizados en la lista de esta especificación:

**[0034]** Alquilo - una cadena radical de un número especificado de átomos de carbono de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada saturado. Por lo tanto, el término alquilo incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo. Una cadena de uno a seis átomos de carbono también está aquí de forma intercambiable designada como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; una cadena de tres a seis átomos de carbono puede ser, alternativamente, designada como alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y así sucesivamente.

40 **[0035]** Alqueno - se refiere a una cadena radical de hidrocarburo lineal o ramificado que tenga al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono.

**[0036]** Alquino - se refiere a una cadena radical de hidrocarburo lineal o ramificado que tenga al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono.

45 **[0037]** Haloalquilo - un grupo alquilo que tenga uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de halógeno, elegido cada uno de forma independiente de tal manera que un grupo haloalquilo que tenga más de un átomo de halógeno pueda ser un haloalquilo mixto, como, por ejemplo, 2- fluoro, 2- cloroetilo, o perhalo como en trifluorometilo.

50 **[0038]** Alcoxi se refiere a un (alquilo) a-O- (alquilo) b grupo sustituyente en el que a es cero o un número entero, y b es un número entero y el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. Así que, por ejemplo, alcoxi puede ser y sin limitación, -O- metilo, O- etilo, -O- propilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O-metilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O-etilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O-propilo, y así sucesivamente.

55 **[0039]** Cicloalquilo - un sistema de anillo de hidrocarburo radical o grupo de unión monocíclico saturado, policíclico o puenteado. En un anillo cicloalquilo sustituido, el sustituyente está unido al anillo de átomos de carbono sustituyendo un átomo de hidrógeno. El término cicloalquilo C<sub>3</sub>C<sub>10</sub> se utiliza en este documento para designar un anillo de tres a diez átomos de carbono, o un anillo de tres o más átomos de carbono con los átomos de carbono restantes que forman uno o más sustituyentes alquilos del anillo. Del mismo modo, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> designa un carbociclo saturado o parcialmente insaturado, aunque no todo el número designado de átomos de carbono son necesariamente átomos de carbono. Cicloalquilo incluye típicamente, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Sin embargo, C<sub>10</sub> cicloalquilo incluye 1, 3, 3-trimetilbicyclo [2.2.1] heptilo, en el que siete de los diez átomos de carbono designados forman el bicyclo-carbociclo de siete miembros y los tres restantes son sustituyentes metilo.

65 **[0040]** Cicloalqueno - sistema de anillo de hidrocarburo radical o grupo conector monocíclico parcialmente insaturado, policíclico o puenteado que tenga al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. En un anillo

de cicloalqueno sustituido, el sustituyente está unido al anillo de átomos de carbono sustituyendo a un átomo de hidrógeno. El término cicloalqueno  $C_3-C_{10}$  se utiliza en este documento para designar un anillo de tres a diez átomos de carbono, o un anillo de tres o más átomos de carbono con los átomos de carbono restantes que forman uno o más sustituyentes alquilo del anillo. Del mismo modo, un cicloalqueno  $C_3-C_7$  designa como carbociclo parcialmente insaturado, aunque no todo el número designado de átomos de carbono son necesariamente átomos de carbono. Cicloalqueno incluye típicamente, pero no está limitado a, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno.

**[0041]** Heterociclilo- un sistema de anillo de hidrocarburo radical o grupo conector saturado, parcialmente insaturado o monocíclico insaturado, policíclico o puenteador, en el que al menos un átomo de carbono del anillo ha sido sustituido con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un sistema de anillo de heterociclilo incluye, además, un sistema de anillo que tenga uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno en el anillo, o un sistema de anillo que tenga cero, uno, dos o tres átomos de anillo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o un átomo de anillo de azufre. El sistema de anillo heterocíclico puede incluir más de un heteroátomo en el anillo, en el que un heteroátomo es de nitrógeno y el otro se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un radical heterociclilo se obtiene mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono o de nitrógeno del anillo. El heterociclilo incluye, pero no se limita, furilo, tienilo, 2Hpirrolo, 2- pirrolinilo, 3- pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1, 3- dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2- imidazolinilo, imidazolidinilo, 2- pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 2H- piranilo, 4H- piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1, 4- dioxanilo, morfolinilo, 1, 4- ditanilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, 3H- indolilo, indolinilo, benzo [b] furilo, benzo [b] tienilo, 1H- indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purínilo, 4H- quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, phtalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1, 8- naftiridinilo, pteridinilo, quinucidinilo.

**[0042]** Heterociclilo - como se usa en este documento, también incluye un heterociclo aromático como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, y puede ser opcionalmente sustituido por alquilo. Arilalquilo - un grupo arilo opcionalmente sustituido unido al átomo de carbono al final de grupo alquilo  $C_1-C_4$ . Como se usa en este documento, "heterociclilo" también incluye radicales heterociclicos bicíclicos en los que uno o ambos anillos son heterocíclico, como por ejemplo, pero no limitado, imidazopyrazinilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo y quinolinilo.

**[0043]** Aril - un monocíclico insaturado, conjugado con n- electrones o un sistema policíclico de anillo de hidrocarburo radical o grupo de unión de seis, ocho, diez o catorce átomos de carbono. Un radical heterociclilo se obtiene mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono o de nitrógeno del anillo. Arilo incluye, pero no se limita, fenilo, naftalenilo, azuleno, antraceno.

**[0044]** Aminosulfonilalquilo- un alquilo radical de fórmula  $-NHSO_2$ .

**[0045]** Sulfonilaminoalquilo- un grupo de unión de la fórmula  $-SO_2NH-$  alquilo o un radical de la fórmula  $-SO_2N$  (alquilo)<sub>2</sub>.

**[0046]** Alquilcarbamoilo- un grupo de unión de la fórmula de alquilo-C (O) NH- o un radical de la fórmula- alquilo- C (O) NH<sub>2</sub>.

**[0047]** Carbamoilalquilo- un grupo de unión de fórmula NHC (O)- alquilo- o un radical de la fórmula NHC (O)- alquilo.

**[0048]** Halógeno - fluoro, cloro, bromo o yodo.

**[0049]** Carboxilo - un radical con la fórmula  $-COOH$ .

**[0050]** Hidroxilo - un radical con la fórmula  $-OH$ .

**[0051]** Ciano - un radical con la fórmula  $-C\equiv N$ .

**[0052]** Oxo - un radical de la fórmula  $=O$  en el que el átomo de oxígeno es un doble enlace.

**[0053]** Amino - un radical de la fórmula  $-NH_2$  o un grupo de unión que tiene la fórmula  $-NH-$ .

**[0054]** Aminoalquilo- un radical con la fórmula- NH- alquilo o  $-N$  (alquilo)<sub>2</sub>.

**[0055]** Como se usa en este documento, los términos: compuesto, sal, polimorfo, isómero, solvato también se denominan indistintamente en la forma plural (es decir, compuestos, sales, polimorfos, isómeros y solvatos).

**[0056]** Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros estereogénicos, dependiendo de la ubicación y la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Estos centros estereogénicos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), que resulta en mezclas racémicas y/o mezclas

diastereoméricas. Los sustituyentes en un anillo parcial o totalmente saturado también pueden estar presentes, ya sea en forma cis o trans. Todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) de los compuestos descritos o ilustrados en el presente documento, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos del invento también pueden existir como estereoisómeros individuales o como mezclas en proporciones variables (por ejemplo, enantioméricamente enriquecidos o racematos). Las mezclas enantioméricas de los compuestos se pueden resolver parcialmente o completamente a través de la purificación estándar y/o técnicas de separación conocidas en la técnica, incluyendo pero no limitado, cromatografía quiral (por ejemplo, fase sólida derivatizada quiral), la formación y separación de sales diastereoméricas (por ejemplo, sales de ácido tartárico o sales de canforsulfónico) o de separación enzimática. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar por técnicas bien conocidas en la técnica, sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, o por métodos descritos anteriormente.

**[0057]** En esta especificación, sales de un compuesto de fórmula I se refiere a un complejo del compuesto con un contador de iones inorgánicos u orgánicos o un contador de iones. Para ejemplos, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Stahl P. H., Wermuth, C. G., Eds.; John Wiley and Sons, 2002. Sales farmacéuticamente útiles incluyen las obtenidas por tratamiento del compuesto, que funcionan como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal o sales. Sales farmacéuticamente útiles adicionales incluyen las obtenidas por el tratamiento del compuesto, que funciona como un ácido, con una base inorgánica u orgánica para formar una sal o sales. Otras sales farmacéuticamente útiles incluyen las obtenidas por el tratamiento de los grupos que contienen nitrógeno básico con agentes como haluros de alquilo como cloruros o bromuros para formar un amonio cuaternario, una sal o sales.

**[0058]** Como se usa en este documento, el término "solvatos" describe un complejo en el que el compuesto se coordina con una cantidad proporcional de una molécula de disolvente. Solvatos específicos, en los que el disolvente es agua, se conocen como hidratos. Las combinaciones de un fármaco y un glicol de propileno (1, 2-propanodiol) se han utilizado para formar solvatos de drogas farmacéuticas. Véase por ejemplo la patente de EEUU N° 3. 970. 651. Otros solvatos adecuados son los hidratos de los compuestos de fármacos. Tales hidratos incluyen hidratos que o bien tengan actividad o hidratos que se conviertan en el compuesto activo después de la administración comparable.

**[0059]** Los compuestos de la presente invención se describen y ejemplifican en el presente documento modular una señal que regula una actividad biológica, por la modulación de la actividad de un receptor de cannabinoides. La modulación de un receptor de cannabinoides se puede efectuar por un compuesto de la presente invención actuando como un agonista, un agonista parcial, un agonista inverso o un antagonista tras la unión a un receptor de cannabinoides como CB2 y/o CB1. La modulación de un receptor de cannabinoides se puede activar por un compuesto de la presente invención actuando como un agonista. Alternativamente, la modulación de un receptor de cannabinoides puede ser la inhibición o desactivación por un antagonista. Una señal en particular regulada por CB2 es la concentración intracelular de monofosfato de adenosina cíclica (AMPC).

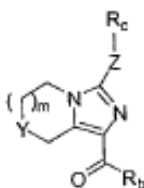
**[0060]** El término "agonista" como se usa aquí significa una molécula que produce una respuesta fisiológica mediante la activación de un receptor.

**[0061]** El término "agonista inverso" como se usa aquí significa una molécula que tiende a neutralizar el efecto de un agonista. La teoría actual mantiene que esto ocurre debido a la mayor afinidad del agonista inverso por la unión de la conformación inactiva sobre la conformación activa del receptor.

**[0062]** El término "antagonista", como se usa aquí, significa una molécula que se une a un receptor y por lo tanto interfiere con la interacción de un agonista y su receptor afín, o bloquea la actividad constitutiva del receptor.

**[0063]** El término "antagonista neutro" como se usa aquí significa una molécula que se une a un receptor con una afinidad igual para las conformaciones activas e inactivas y de ese modo inhibe la actividad del receptor al competir con un agonista.

**[0064]** Los compuestos de la presente invención tienen la estructura de fórmula I:



Fórmula 1

**[0065]** En formas de realización particulares de la invención, Y es un radical amino-, NRa o un radical amino cuaternario N +R1R2 con un contraión aniónico X-. El contraión aniónico X- puede ser cualquier contraión aniónico, como por ejemplo, un contraión inorgánico como cloruro, o un contraión orgánico como succinato; y m es un número

entero igual a 1, 2 o 3, de tal manera que Y- contiene un anillo que incluye seis, siete u ocho átomos de anillo fusionado al anillo de imidazol. Z es un enlace o un grupo bivalente de enlace seleccionado entre  $-(CH_2)_p-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CONH-$  y  $-CO-$ ; donde p es un número entero de 1 a 6.

5 **[0066]** Los compuestos tienen la estructura de fórmula I, en donde  $R_a$  es hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_3-C_6$ , arilo, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-SO_2R_3$ ,  $-COR_3$ ,  $-CONR_3R_4$ ,  $-CSNR_3R_4$ ,  $-COOR_3$ ,  $y-(CH_2)_q$ -heterociclilo vinculado, en el que q es cero o un número entero de uno a cuatro. Los alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo de los sustituyentes  $R_a$  son opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, oxo, amino, nitro, ciano, carboxilo,  $-COR_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , fenilo, trifluorometoxi y trifluorometilo.

10 **[0067]** En los compuestos que tengan la estructura de fórmula I,  $R_b$  es un radical unido a través del carbonilo para el anillo de imidazol.  $R_b$  se selecciona de entre alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , arilo,  $-NR_5R_6$ , piperazino sustituido 4-  $R_7$  y piperidino sustituido 4-  $R_8$ , 4-  $R_9$ ; en el que el alquilo, alqueno y arilo son opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos elegidos independientemente entre los siguientes: Alquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_2-C_4$ , alquilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , arilo, heterociclilo de cinco, seis y de siete miembros, halo, hidroxilo, amino, ciano y nitro.

15 **[0068]** En la fórmula I, el radical  $R_c$  se selecciona de entre los siguientes: halo, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalqueno  $C_3-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , arilo, y heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete y ocho miembros, heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros. El alquilo, alqueno, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo de  $R_c$  son opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes elegidos independientemente de alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalqueno  $C_4-C_8$ , halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, arilo (A) (A') (A'') (A'''), heterociclilo (A) (A') (A'') (A'''),  $NR_{14}R_{15}$ ,  $(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ ,  $-COOR_{14}$ ,  $SOR_{14}$ ,  $SO_2R_{14}$ ,  $SO_1NR_{14}R_{15}$ ,  $NR_{15}SO_2R_{16}$ ,  $COR_{14}$ ,  $CONR_{14}R_{15}$  y  $NR_{15}COR_{16}$ ; donde (A) (A') (A'') y (A''') son cada uno independientemente seleccionados entre hidrógeno y alquilo  $C_1-C_4$ , y cada heterociclilo de heterociclilo (A) (A') (A'') (A''') se selecciona independientemente de heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete y ocho miembros, heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros.

20 **[0069]** En la fórmula I, cuando  $R_c$  es heterociclilo, el resto de heterociclilo está unido directamente a través de un átomo de carbono del anillo heterocíclico con el resto Z, o si Z es un enlace, al anillo de imidazol de fórmula I.

25 **[0070]** Los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno alquilo  $C_1-C_4$ . Los sustituyentes,  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes, ramificados o sustituyentes de alquilo de cadena lineal.

30 **[0071]** Los sustituyentes,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan cada uno independientemente de entre los siguientes: hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_3-C_8$ , alquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalqueno  $C_3-C_8$ , arilo, y heterociclilo que tenga de cuatro a ocho átomos en el anillo. Cada  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , acilo  $C_1-C_4$ , arilo, heterociclilo monocíclico de cinco a ocho miembros, heterociclilo bicíclico de 9, 10 miembros, amino, nitro, ciano, hidroxilo, carboxilo, oxo y halo. Sin embargo, cuando  $R_a$  es  $-SO_2R_3$ , entonces  $R_3$  no es hidrógeno.

35 **[0072]** Alternativamente,  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un resto heterociclilo, en el que el heterociclilo formado a partir de  $R_3$  y  $R_4$  puede ser un heterociclilo de cuatro miembros, un resto de heterociclilo de cinco, seis, siete u ocho miembros.

40 **[0073]** El sustituyente,  $R_5$  es hidrógeno o un sustituyente elegido entre los siguientes: Alquilo  $C_1-C_4$  y haloalquilo  $C_1-C_4$ . El alquilo y haloalquilo de  $R_5$  son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes elegidos independientemente entre alcoxi  $C_1-C_4$  hidroxilo, amino y ciano.

45 **[0074]** El sustituyente,  $R_6$  es hidrógeno o un sustituyente elegido entre los siguientes:  $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ ,  $-CR_{10}R_{11}COR_{13}$ , alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, y heterociclilo; en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo monocíclico de 5, 6, 7, 8 miembros, y heterociclilo bicíclico de 9, 10 miembros pueden ser opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$  arilo, halo,  $-OH$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ .

50 **[0075]** Alternativamente, los sustituyentes,  $R_5$  y  $R_6$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico de 5, 6, 7, 8 miembros, y heterociclilo bicíclico de 9, 10 miembros, en el que heterociclilo monocíclico, o heterociclilo bicíclico es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre ox y  $CONR_1R_2$ .

55 **[0076]** El sustituyente,  $R_7$  se selecciona entre los siguientes:  $-COR_3$ ,  $-CO_2R_3$ ,  $-SO_2R_3$ , y heterociclilo de 5, 6 y 7 miembros.



**[0077]** Los sustituyentes,  $R_8$  y  $R_9$  se seleccionan independientemente de entre los siguientes: hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcohalquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, heterociclilo monocíclico de 5, 6, 7, 8 miembros, heterociclilo bicíclico de 9, 10 miembros, halo, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_4$ , amido, amino, ciano y nitro.

5 **[0078]** En una primera alternativa, los sustituyentes,  $R_8$  y  $R_9$  tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo, cuyo anillo heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo  $C_1-C_4$ , halógeno unidos, oxo y arilo.

10 **[0079]** En una segunda alternativa, los sustituyentes,  $R_8$  y  $R_9$  tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbociclilo, dicho anillo heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo  $C_1-C_4$ , halógeno unidos, oxo y arilo.

15 **[0080]** El sustituyente,  $R_{10}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ , y el sustituyente,  $R_{11}$  se selecciona de entre hidrógeno y alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete, ocho miembros, heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros; en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo y heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete y ocho miembros, heterociclilo bicíclico de ocho, nueve y diez miembros de  $R_{11}$  son cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, y heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete y ocho miembros, heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros, halo, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_4$ , amino, guanidino, ciano, nitro, oxo,  $-COOR_{10}$ ,  $-CONR_8R_9$ ,  $-SO_2NR_8R_9$ ,  $-SR_{10}$ ,  $-SOR_1$  y  $-SO_2R_1$ .

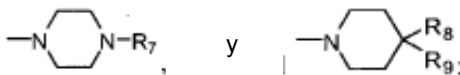
**[0081]** El sustituyente,  $R_{12}$  se selecciona de entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  e hidroalquilo  $C_1-C_4$ ; y el sustituyente,  $R_{13}$  se selecciona de entre  $-OR_{10}$  y  $-NR_8R_9$ .

25 **[0082]** Los sustituyentes,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ; o, alternativamente, sustituyentes,  $R_{14}$  y  $R_{15}$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico de cinco, seis, siete y ocho miembros, anillo de heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros.

30 **[0083]** En una forma de realización de la invención, en los compuestos de fórmula I, Y es NR o  $N+R_1R_2 X^-$ , donde  $X^-$  es un ión haluro; y  $R_a$  se selecciona de entre los siguientes: hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , ciclopropilo,  $-SO_2R_3$ ,  $-COR_3$ ,  $-CONR_3R_4$ ,  $-CSNR_3R_4$ ,  $-CO_2R_3$ ,  $\gamma-(CH_2)_p$ heterociclilo, en el que p es cero o 1; y m es 1 o 2; y el alquilo, arilo y heterociclilo de  $R_a$  son cada uno opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciclopropilo, acetilo o fenilo. En esta forma de realización, el sustituyente,  $R_3$  se selecciona de entre alquilo  $C_1-C_5$ , ciclopropilo, heterociclilo de cinco miembros, heterociclilo de seis miembros y arilo; en el que el sustituyente arilo de  $R_a$  es opcionalmente sustituido con ciano, nitro, halo o trifluorometilo.

40 **[0084]** En un aspecto particular de esta realización, el radical  $R_a$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , 4 - fluorofenil-sulfonilo, o-  $(CH_2)_p$ -pirimidinilo, en el que el alquilo de  $R_a$ , es opcionalmente sustituido con ciclopropilo.

**[0085]** En otra realización de los compuestos de fórmula I, el radical  $R_b$  se selecciona de entre alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ ,  $NR_5R_6$ ,



50 en el que el alquilo de  $R_b$  es opcionalmente sustituido con arilo y  $R_3$  es arilo y  $R_5$  es hidrógeno. El sustituyente,  $R_6$  se elige de entre los siguientes:  $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ ,  $-CR_{10}R_{11}COR_{13}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, heterociclilo monocíclico de cinco, seis y siete y ocho miembros y heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros. Los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo de  $R_6$  son ellos mismos opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre: metilo, arilo, halo e hidroxilo. Además, en esta forma de realización, el heterociclilo de  $R_6$  es opcionalmente sustituido con un sustituyente de un solo  $CONHR_1R_2$ . El sustituyente,  $R_7$  es o bien  $COR_3$  o un heterociclilo de seis miembros. Los sustituyentes,  $R_8$  y  $R_9$  se eligen independientemente entre: hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_2$ , alcohalquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_4$ ,  $-CONH_2$ , heterociclilo monocíclico de cinco, seis miembros, y heterociclilo bicíclico de nueve y diez miembros; en el que el alquilo  $C_1-C_4$  y heterociclilo monocíclico de cinco y seis miembros de  $R_8$  y  $R_9$  son opcionalmente sustituidos con un heterociclilo monocíclico de seis miembros, o uno o dos grupos metilo. Alternativamente,  $R_8$  y  $R_9$ , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterociclilo, cuyo anillo carbocíclico o heterociclilo es opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes elegidos independientemente entre metil, halo, oxo y arilo. El sustituyente,  $R_{10}$  en esta realización es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ; y el sustituyente,  $R_{11}$  se elige entre: hidrógeno, alquilo  $C_1-C_5$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, alquilarilo  $C_1-C_4$ , y heterociclilo monocíclico de cinco, seis miembros; en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo de  $R_{11}$  son opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes elegidas independientemente entre alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, heterociclilo de cinco, 6 miembros, y heterociclilo bicíclico de nueve miembros, halo, hidroxilo,  $-COOR_{10}$ ,  $-CONR_8R_9$ , y  $-SO_2NR_8R_9$ .

**[0086]** En un aspecto de esta forma de realización, el radical,  $R_b$  es  $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ . En un ejemplo particular del aspecto en el que  $R_b$  es  $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ , el sustituyente,  $R_5$  es hidrógeno y  $R_{13}$  es  $NR_8R_9$ . En otro ejemplo particular de este aspecto, el sustituyente,  $R_8$  es hidrógeno y  $R_9$  es metilo. En un aspecto particular de esta forma de realización, el radical,  $R_b$  es  $NHCH(tBu)CONHCH_3$ .

**[0087]** La invención proporciona otra realización de los compuestos de fórmula I, donde  $m$  es un número entero igual a 1 o 2 y radical,  $R_c$  se selecciona de entre los siguientes: halo, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueniilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , arilo, heterociclilo de cinco, seis, siete miembros y heterociclilo bicíclico de diez miembros. El alquilo, alqueniilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo de  $R_c$  son opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, heterociclilo de cinco, seis, siete miembros, halo, hidroxilo, amino,  $-NR_{14}R_{15}$ ,  $-(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ , ciano, nitro, oxo,  $-COOR_{14}$ ,  $-SO_2R_{14}$ ,  $-SO_2NR_{14}R_{15}$ ,  $-NR_{15}SO_2R_{16}$ ,  $-COR_{14}$ ,  $-CONR_{14}R_{15}$  y  $-NR_{15}COR_{16}$ .

**[0088]** En otra realización de los compuestos de fórmula I,  $Z$  es un enlace, o  $Z$  es  $-(CH_2)_p$ , o  $-CH=CH-$ ; y el radical  $R_c$  se selecciona de entre cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalqueniilo  $C_3-C_8$ , fenilo, heterociclilo de cinco y seis miembros, en el que el cicloalquilo, cicloalqueniilo, fenilo y heterociclilo de  $R_c$  son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, ciano, y un sustituyente opcional adicional de halo seleccionado independientemente.

**[0089]** En un aspecto de la forma de realización anterior de los compuestos de fórmula I,  $Z$  es un enlace y el radical  $R_c$  es fenilo opcionalmente sustituido, en el que el fenilo de  $R_c$  es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos independientemente entre halo, metilo, metoxi, trifluorometilo y ciano; y el fenilo de  $R_c$  es además opcionalmente sustituido con un sustituyente de halo adicional. En un aspecto particular de esta forma de realización, el radical  $R_c$  es uno de los siguientes: fenilo, 3- cloro 4- metilfenilo, 2- cloro 4- fluorofenilo, 2- fluoro 4- clorofenilo, 2- fluoro 4- bromofenilo, 2- fluoro 5- clorofenilo, 2, 4- difluorofenilo, 2, 5- difluorofenilo, 3, 5- difluorofenilo, 3, 4- difluorofenilo, 2fluoro- 4- metilfenilo, 2- fluoro 5- metilfenilo, 2- fluoro 3- metoxifenilo, 2- fluoro 4- metoxifenilo, 2- fluoro 4- trifluorometilfenilo, 2- fluoro 5- trifluorometilfenil, 3- ciano 4- fluorofenilo, 2- fluoro 4- metilo 5- clorofenilo, 2, 4- difluoro 5- clorofenilo, 2, 4, 5- trifluorofenilo, 3, 4, 5- tri- fluorofenilo, 2, 5- difluoro- 4-metoxifenilo, 2fluorofenilo, 3- fluorofenilo, 4- fluorofenilo, 2- clorofenilo, 3- clorofenilo, 4- clorofenilo, 3- metilo 4- fluorofenilo, 2- fluoro 3- clorofenilo, 3- trifluorometilfenilo, 3- metilfenilo, 3- fluoro 4- metilfenilo, 3- metilo - 4fluorofenilo, 3- cloro- 4- fluorofenilo y 3- fluoro 4- clorofenil.

**[0090]** En un aspecto particular de la forma de realización anterior de los compuestos de fórmula I,  $Z$  es un enlace y el radical  $R_c$  se selecciona de entre fenilo, 2- fluoro- 4- clorofenilo, 2- fluoro- 4- bromofenilo, 2, 4- fluoro- 5- clorofenilo, y 2, 4, 5trifluorofenilo.

**[0091]** En otro aspecto de la forma de realización anterior de los compuestos de fórmula I,  $Z$  es un enlace y el radical  $R_c$  se selecciona de entre los siguientes: Alquilo  $C_2-C_6$ , alqueniilo  $C_2-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalqueniilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de cinco y seis miembros. En este aspecto de la forma de realización anterior de los compuestos de fórmula I, los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo y heterociclilo de  $R_c$  son opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo  $C_1-C_4$ , metoxi, trifluorometilo, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , halo, hidroxilo y ciano.

**[0092]** En un aspecto particular de esta forma de realización, el radical  $R_c$  se selecciona de entre etilo, n-propilo, isopropilo, 1, 2dimetilpropilo, isobutilo, 3, 3- dimetilbutilo, n-pentilo, n-hexilo, 1-metilo- 2, 2, 2- trifluoroetilo, ciclopropiletilo, etenilo, propen- 1- ilo, propen- 2- ilo, 2- metilpropen- 1- ilo, 3,3- dimetilbut- 2- en- 2- ilo, 2- metilpropen- 1- ilo, 1- penten-1- ilo, 1- hexen- 1- ilo, 3- metoxipropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, 4- metilciclohexilo, 4,4,- difluorociclohexil, 1,4- dioxaespiro [4,5] dec- 7- en- 7- ilo, ciclohexen- 1- ilo, 4- metilcyclohexen- 1- ilo, 4- terc- butilciclohexen- 1- ilo, cicloheptilo, ciclohepten- 1- ilo, tiofen- 3- iletil 2- (tiofen- 3- ilo) eten- 1- ilo.

**[0093]** En un aspecto particular de la forma de realización anterior de los compuestos de fórmula I, el radical  $R_c$  se selecciona de entre dihidropirano- 2- ilo, tetrahidropiran- 2- ilo, dihidropirano- 4- ilo, piperidin- 4- ilo, piridin- 2- il, 3,4- dihydropiperidin - 4- il, piridin- 3- ilo, piridin- 4- ilo, 3- fluoro- piridin- 4- ilo, pirimidin- 5- ilo, 1- metilpirazol- 4- il, 3,5- dimetilisoxazol- 4- il, tiofen- 2- ilo, tiofen- 3- ilo, 4- metiltiofen- 3- ilo, furano- 2- ilo, 5- metilfuran- 2- ilo, furano- 3- ilo, tiazol- 2- il, benzofuran- 2- ilo, benzotiofen- 3- ilo, benzo [d] [1,3] dioxol- 5- il y 2,3 - dihidrobenzo [b] [1,4] dioxina- 6- ilo.

**[0094]** La presente invención proporciona además sales farmacéuticamente aceptables, sales de ácidos, solvatos (incluyendo hidratos) y estereoisómeros de los compuestos que tienen la estructura de fórmula I. También se proporcionan mezclas de estereoisómeros de los compuestos que tienen la estructura de fórmula I en la que la mezcla puede incluir cantidades iguales de cada estereoisómero, o la mezcla puede contener un exceso de un estereoisómero sobre otra.

**[0095]** En una forma de realización de la invención, los compuestos que tienen la estructura de fórmula I se unen a uno o más receptores de cannabinoides, como, sin limitación, el receptor CB 1 o CB2.

**[0096]** Ciertos compuestos del invento exhiben una CE50 para el receptor CB2 de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 10 mM, o de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 mM, o de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 500 nM.

5 **[0097]** Como se usa en este documento, una enfermedad, afección o trastorno asociado al receptor cannabinoide es cualquier enfermedad, condición o trastorno que es tratable o prevenible mediante la modulación de un receptor de cannabinoides, como y sin limitación, CB2 o CB. La modulación puede ser activación por un agonista, o la inhibición por un agonista inverso. El receptor cannabinoide puede ser cualquier receptor cannabinoide de mamífero, como, pero no limitado a, un receptor de cannabinoide humano o un receptor cannabinoide de rata. En un aspecto,  
10 los compuestos del invento que tengan la estructura de fórmula I son agonistas de receptores de cannabinoides que activen un receptor de cannabinoides.

**[0098]** La enfermedad, condición o trastorno asociado al receptor cannabinoide puede ser cualquier enfermedad, afección o trastorno asociado al receptor cannabinoide, como por ejemplo y sin limitación: dolor, inflamación, inmunomodulación y prurito, y también puede incluir osteoclastogénesis. La enfermedad, afección o trastorno asociado al receptor cannabinoide también puede ser obesidad.

**[0099]** El dolor asociado al receptor cannabinoide puede ser dolor neuropático, dolor somático, dolor visceral, dolor cutáneo, dolor ocular, dolor ótico, dolor diabético, dolor asociado con enfermedad inflamatoria del intestino o el síndrome del intestino irritable, rotura- a través de dolor por cáncer, dolor por cáncer metastático, dolor inducido por virus (como el dolor asociado con el SIDA), o dolor inducido por la quimioterapia.

**[0100]** La inflamación asociada al receptor cannabinoide puede ser la inflamación ótica u ocular debido a cualquiera de una variedad de causas; la inflamación debida a la artritis reumatoide, eczema, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, diálisis renal, picaduras de insectos o la inflamación puede ser causada por autoinmunidad.

**[0101]** El prurito asociado al receptor cannabinoide puede ser prurito inducido por opioides, donde el prurito es causado por el uso o el abuso de un opioide, como la morfina.

**[0102]** El receptor de cannabinoides puede ser cualquier receptor cannabinoide de mamífero, como por ejemplo, pero no limitado a, un receptor de cannabinoide humano o un receptor cannabinoide de rata. En un aspecto, los compuestos del invento que tengan la estructura de fórmula I son agonistas de receptores de cannabinoides que activen un receptor de cannabinoides.

**[0103]** En algunas realizaciones, una dosis particular y la vía de administración del compuesto pueden ser elegidos por un clínico para prevenir o curar completamente la enfermedad, afección o trastorno. En otras realizaciones, una dosis y la vía de administración del compuesto particular elegido por el clínico aminora o reduce uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno.

**[0104]** Como se usa en este documento, "cantidad eficaz" o "cantidad suficiente" de la amida de péptido sintético del invento se refiere a una cantidad del compuesto como se describe en este documento que puede ser terapéuticamente eficaz para inhibir, prevenir, o tratar un síntoma de un enfermedad particular, trastorno, afección, o efecto secundario.

**[0105]** Como se usa en este documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad grave, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones, acorde con una relación beneficio-riesgo que es razonable para la condición médica que se está tratando.

**[0106]** Como se usa en este documento, una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a un derivado de un compuesto en el que el compuesto original se modifica haciendo un ácido o una sal de base del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos como ácidos carboxílicos y similares.

**[0107]** Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como, sulfúrico, fosfórico, nítrico, ácidos clorhídrico bromhídrico sulfámico y similares, y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2- acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, y similares. Estas sales fisiológicamente aceptables se preparan por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, disolviendo las bases libres de amina con un exceso del ácido en alcohol acuoso o neutralizando un ácido libre de carboxílico con una base de metal alcalino como un hidróxido, o con una amina. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable de

una amida de péptido sintético puede formarse a partir de cualquiera de tales amida de péptido que tienen ya grupos ácidos, básicos o ambos grupos funcionales. Por ejemplo, una amida de péptido que tenga un grupo de ácido carboxílico, puede en presencia de una base farmacéuticamente adecuado, forma un anión carboxilato combinado con un catión como sodio o catión potasio. Del mismo modo, una amida de péptido que tenga un grupo funcional amina puede, en presencia de un ácido farmacéuticamente adecuado, como HCl, forma una sal.

**[0108]** Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en preparaciones parenterales de los compuestos de fórmula I incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

**[0109]** Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen cloruro sódico para inyección, solución de Ringer para inyección, dextrosa isotónica para inyección, agua estéril para inyección, dextrosa y solución de Ringer lactato para inyección. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas se deben añadir a las preparaciones parenterales envasadas en recipientes de dosis múltiples que incluyan fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, metilo y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico propilo, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa.

**[0110]** Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfito de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína.

**[0111]** La suspensión y agentes dispersantes incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona.

**[0112]** Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (Tween 80). También se puede incorporar un secuestrante o un agente quelante de iones metálicos como EDTA. Los portadores farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua y el pH se pueden ajustar a un pH fisiológicamente compatible mediante la adición de hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico.

**[0113]** Las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de fórmula I del invento se pueden suministrar o administrar por vía intravenosa, transdérmica, transmucosa, por vía intranasal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía oral o por vía tópica (como, por ejemplo, para el ojo). Las composiciones se pueden administrar para la profilaxis o el tratamiento de individuos que sufren de, o en riesgo, una enfermedad o un trastorno. La profilaxis se define como una medida destinada a preservar la salud de un individuo.

**[0114]** Para aplicaciones terapéuticas, una composición farmacéutica se administra típicamente a un sujeto que sufra de una enfermedad, afección o trastorno, en una cantidad suficiente para inhibir, prevenir, o mejorar la enfermedad o trastorno. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una "dosis terapéuticamente eficaz".

**[0115]** Las composiciones farmacéuticas del invento pueden administrarse a un mamífero para fines profilácticos o terapéuticos en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente y modos de entrega. El mamífero puede ser cualquier mamífero, como un mamífero domesticado o salvaje, o incluso un mamífero salvaje. El mamífero puede ser cualquier mamífero, como, por ejemplo, un primate, ungulado, canino o felino. Por ejemplo, y sin limitación, el mamífero puede ser una mascota o animal de compañía, como un perro o un gato, un mamífero de gran valor, como un animal de pura sangre o muestra; un animal de granja, como una vaca, una cabra, una oveja o un cerdo, o un primate, como un simio o mono. En una realización, el receptor cannabinoide de mamíferos es un receptor de cannabinoide humano, como un receptor CB 1 o CB2.

**[0116]** Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que debido a su capacidad para unirse y modular la actividad del receptor CB2, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de afecciones o trastornos que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, psoriasis, eczema, esclerosis múltiple, diabetes y tiroiditis.

**[0117]** Ciertos compuestos del invento también se pueden utilizar en el tratamiento de trastornos que incluyen, pero no se limitan a, dolor (por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor postoperatorio, dolor por cáncer, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dismenorrea, dolor, migraña, dolor de cabeza); trastornos de la piel (por ejemplo, quemaduras solares, dermatitis, prurito); trastornos pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos, asma, bronquitis); trastornos oftálmicos (por ejemplo, glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis, conjuntivitis); trastornos gastrointestinales (por ejemplo, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico, trasplante de órganos, náuseas, vómitos); trastornos cardiovasculares (por ejemplo, apoplejía, paro cardíaco, aterosclerosis, isquemia de miocardio); trastornos neurodegenerativos, neuroinflamatorios o psiquiátricos (por ejemplo, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esclerosis lateral amiotrófica, neuroinflamación, tinnitus);

trastornos de la vejiga (por ejemplo, vejiga hiperreflexia, cistitis) y de cáncer, como por ejemplo, leucemia linfoblástica y linfoma, leucemia mielógena aguda, linfocítica crónica leucemia, glioma, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas.

5 **[0118]** Además, ciertos compuestos del invento pueden usarse para modular la formación de hueso y/o resorción para el tratamiento de trastornos, incluyendo, pero no limitados a, espondilitis anquilosante, gota, artritis asociada con gota, osteoartritis y osteoporosis. Ciertos compuestos del invento también se pueden utilizar para el tratamiento de dolor neuropático incluyendo, pero no limitados a, la neuropatía diabética, la fibromialgia, el dolor de espalda, ciática, dolor de trauma físico, el cáncer, la amputación, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas. Los  
10 compuestos del invento y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar de una manera estándar, por ejemplo por vía oral, parental, sublingual, dérmica, transdérmica, rectal, o mediante inhalación, o por administración bucal, nasal, ocular u ótica.

#### 15 Métodos Generales

**[0119]** Todas las reacciones que implican compuestos sensibles a la humedad se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno anhidro o atmósfera de argón. Todos los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida usados en los ejemplos se obtuvieron de fuentes comerciales fácilmente disponibles o se sintetizaron por métodos estándares conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Las reacciones realizadas bajo condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un sistema de microondas Biotage Initiator® 60 (Charlottesville, VA.; Modelo n° 10986-22V) con un magnetrón de 300 vatios. La cromatografía de fase normal y cromatografía de fase inversa se realizó en un sistema ISCO CombiFlash® Companion®, CombiFlash® Companion/TS® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE) o ISCO CombiFlash® Sq 16x. La cromatografía de fase inversa también se realizó en un  
20 sistema de autopurificación Waters con detector de masas 3100. La columna de HPLC era un Waters XBridge C18 5 mm OBD 19x 150 mm; los eluyentes fueron A: agua al 0,1% de ácido fórmico y B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%. El gradiente de elución fue de 5% B - 95% de B. El tiempo de ejecución total fue de 13 minutos. Los datos de espectros de masas (MS) fueron adquiridos en detector Waters SQ/ detector de masas 3100 utilizando técnicas de electropulverización o un espectrómetro de masas Waters ZQ con una bomba de Waters 600 HPLC y un detector de UV 2487 y una bomba de LC binaria 1525u con desgasificador integrado.

**[0120]** Los compuestos también se caracterizan por su electropulverización LCMS/ espectros de masas de ionización química (LC ESCIMS) en uno de los siguientes sistemas:

35 **[0121]** (1) sistema Waters HPLC-MS (Waters Corp., Milford, MA) equipado con un Administrador de muestras 2767, Módulo de gradiente binario 2545, SFO sistema Organizador de fluidos de sistema SFO, Matriz de fotodiodos del detector 2996 y Detector de masas 3100. Los datos fueron recolectados a través de una gama de longitudes de onda de 220- 280 nm en el modo de ESCI positivo. Los espectros se exploraron a partir de 1001400 unidades de masa atómica (uma). La columna de HPLC era un Waters XBridge C18 3.5 mm 4.6x30mm; los eluyentes fueron A: agua al 0,1% de ácido fórmico y B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%. La elución en gradiente fue de 5% B-95% B durante 2,3 minutos con un mantenimiento inicial de 0,2 minutos y un mantenimiento final al 95% B de 0,5 minutos. El tiempo total de ejecución fue de cuatro minutos.

45 **[0122]** (2) Sistema Waters (Waters Corporation, Milford, MA) UPLC- MS equipado con un Administrador de muestras Acquity, Administrador binario disolvente, Detector de matriz de fotodiodos Acquity, Detector evaporativo de dispersión de luz Acquity y Detector SQ. Los datos se recogieron en 220 nm y 254 nm y en el modo de ionización por electropulverización química positiva. La columna utilizada fue una Waters Acquity UPLC BEH C 18 1.7um 2.1x50mm. Los espectros se exploraron de 100 - 1400 uma. Los eluyentes fueron A: agua al 0,1% de ácido fórmico y B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%. La elución en gradiente fue de 5% B a 95% B durante 0,8 minutos con un mantenimiento final al 95% B de 0,2 minutos a un caudal de 0,8 mililitros por minuto. El tiempo total fue de 1,5 minutos.

55 **[0123]** Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron utilizando un espectrómetro Bruker Avance (DPX400 Blindado), un espectrómetro Jeol MHz ECX 400 o un Bruker Avance III (400 MHz blindado) espectrómetro equipado con una sonda Gradient Multinuclear Broadband Fluorine Observe (BBFO). Los espectros se adquirieron en el disolvente indicado. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm (partes por millón campo arriba o campo abajo de TMS definido como 0 ppm). Las constantes de acoplamiento J están en Hercios (Hz). Las formas de los picos en los espectros de RMN se indican con símbolos 'q' (cuarteto), 't' (tripleto), 'd' (doblete), 's' (sencillo), 'br s' (sencillo ancho), 'br' (amplio) 'm' (múltiple) y 'br d' (doblete ancho).

60 Abreviaturas utilizadas en el presente documento:

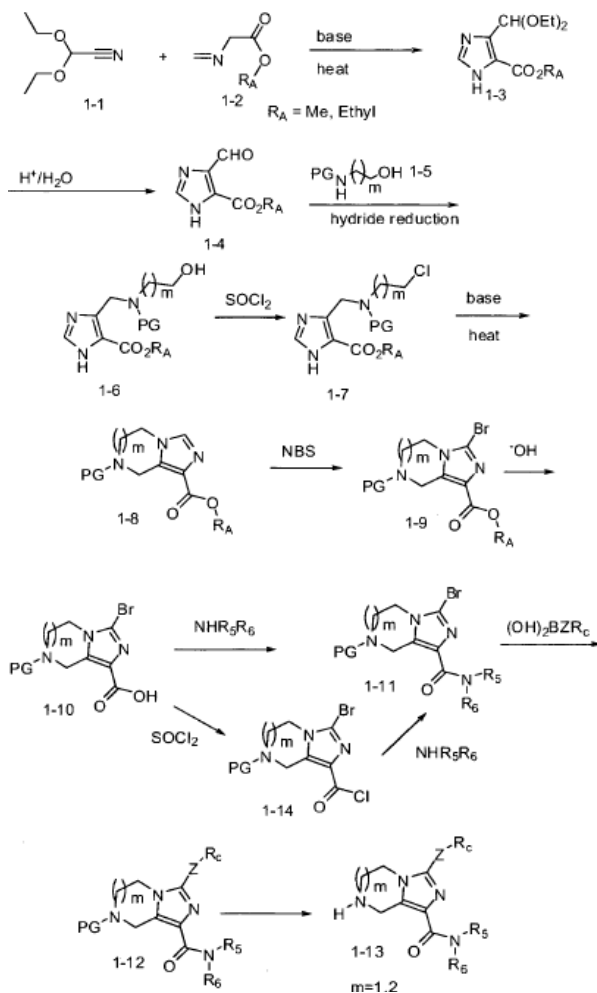
#### **[0124]**

65 AcOH                   Ácido acético  
Boc                      4 terc-butiloxicarbonilo

	Celite	Tierra de diatomeas
	DAST	(dietilamino) azufre trifluoruro
	DBU	1,8- diazabicyclo [5, 4, 0] undec-7 - eno
	DCM	Diclorometan
5	DIPEA	N, N-diisopropiletilamina
	DMF	Dimetilformamida
	DCE	Dicloroetano
	DIEA	N, N-diisopropiletilamina
	EDCI	N-(3 - dimetilaminopropil) - N'-etilcarbodiimida
10	eq.	Equivalente
	EtOAc	Acetato de etilo
	HBTU	O-(benzotriazol-1 - il) - N, N, N', N'-tetrametiluronio
	HCl	Ácido clorhídrico
	HOAc	Ácido acético
15	HOBt	N-hidroxibenzotriazol
	iPrOH	Isopropanol
	KH	Hidruro de potasio
	LiOH	Hidróxido de litio
	MeCN	Acetonitrilo
20	MeOH	Metanol
	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
	Pd- (dppf) Cl <sub>2</sub>	Dicloro [1, 1'-bis (difenilfosfina) ferroceno] paladio (II)
	Pd (Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub>	Tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0)
25	Ph <sub>3</sub> P	T rifenilfosfina
	TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
	TBTU	O- (Benzotriazol-1 - il)- N, N, N', N'-tetrametiluronio
	t- BuLi	terc-butil-litio
	TEA	Trietilamina
30	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano

**[0125]** Esquemas Sintéticos Generales

## Esquema 1



**[0126]** Dietoxiacetonitrilo (Compuesto 1-1) reacciona con un 3 - éster iminopropionate 1-2 para proporcionar el acetal 1-3. El acetal se convierte en el aldehído 1-4 en condiciones ácidas como en presencia de ácido acético. La aminación reductora de 1-4 con 1-5 usando una hidroxilamina adecuadamente protegida (1-5, PG = grupo protector, como bencilo), proporciona 1-6.

**[0127]** La conversión del alcohol a un cloruro, 1-7, se lleva a cabo por reacción con un reactivo de cloración como cloruro de tionilo. Tras el calentamiento con la base apropiada, el compuesto de fórmula 1-7 se cicla a 1-8. La bromación de 1-8 usando NBS o bromo proporciona el éster 1-9. (Alternativamente, la cloración de 1-8 se lleva a cabo haciéndola reaccionar con NCS).

**[0128]** La hidrólisis del éster en el ácido 1-10 usando, por ejemplo, una base tal como hidróxido de litio seguido por acoplamiento de una amina con el ácido usando un reactivo de acoplamiento como EDCI o TBTU o HBTU produce la amida deseada 1-11. Alternativamente, el tratamiento de ácido 1-10 con un reactivo de cloración como cloruro de tionilo proporciona el cloruro de ácido 1-14 que después se trata con una amina para proporcionar el compuesto de fórmula 1-11.

**[0129]** El acoplamiento del bromuro de 1-11 con un ácido borónico bajo condiciones de reacción de Suzuki da 1-12. El grupo protector se elimina a continuación, utilizando las condiciones apropiadas para el grupo protector particular, para proporcionar el compuesto 1-13. Véase Protective Groups in Organic Synthesis. 2ª edición Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M. USA. (1991), página 473. Editorial: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.

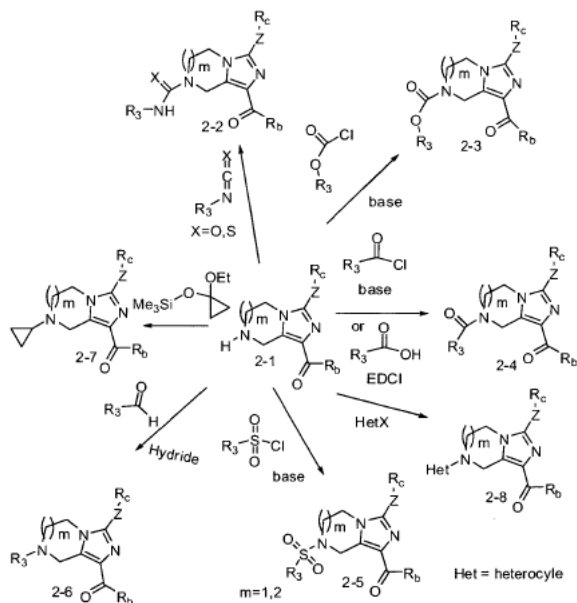
**[0130]** En el esquema 2, a continuación, el tratamiento de un compuesto de fórmula 2-1 con un isotiocianato o un isocianato (por ejemplo 2 - fluorofenilo) proporciona 2-2. Alternativamente, la amina 2-1 se acila con un derivado de

cloroformiato o un cloruro de ácido, o sulfonilado con un cloruro de sulfonilo en condiciones básicas (como trietilamina) para dar 2-3, 2-4 o 2-5, respectivamente. En otra alternativa, la amina de 2-1 se trata con un ácido carboxílico usando un reactivo de acoplamiento como EDCI para proporcionar 2-4.

- 5 **[0131]** La aminación reductora de 2-1 con un aldehído o cetona en presencia de una fuente de hidruro como triacetoxiborohidruro de sodio proporciona 2-6. El tratamiento de un compuesto de fórmula 2-1 con 1 - etoxiciclopropoxi) trimetilsilano proporciona un compuesto de fórmula 2-7. En otra alternativa, el compuesto 2-1 se trata con un heterociclo halogenado como 2- cloropirimidina para proporcionar 2-8.

10

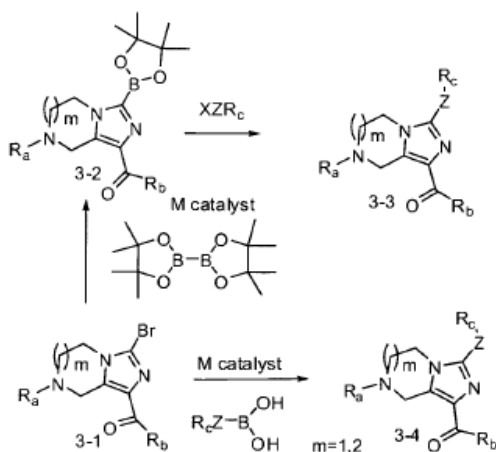
Esquema 2



15

**[0132]** Como se muestra en el Esquema 3, a continuación, el intermedio 3- 1 se hace reaccionar con un diborano como bis (pinacolato) diboro usando un catalizador de metal apropiado (como Pd-(dppf) Cl2 o Pd (Ph3P) 4) para dar 3- 2, que a su vez, se trata con un haluro de alquilo o arilo como bromuro de bencilo para dar 3- 3. Alternativamente, el intermedio 3- 1 se hace reaccionar con un ácido borónico o éster de pinacol borónico (por ejemplo, ácido fenilborónico) usando un catalizador de metal apropiado, como acetato de paladio o Pd (Ph3P) 4 para dar 3- 4.

Esquema 3





Esquema 4

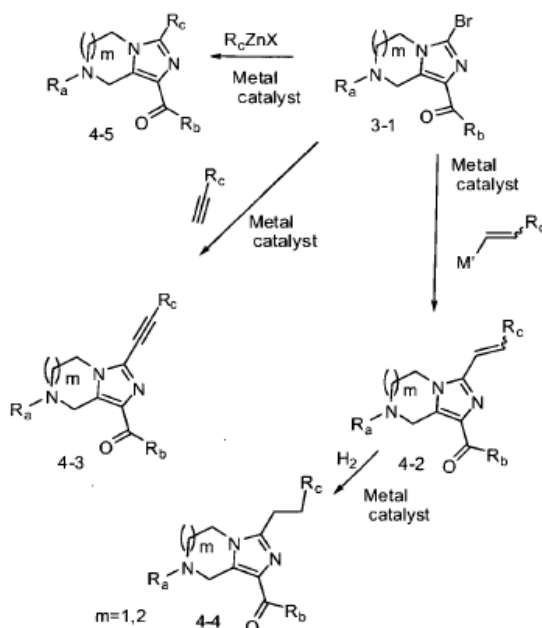
5

10

15

20

25



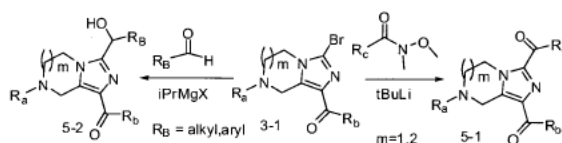
[0133] El tratamiento de un compuesto de fórmula 3- 1 con una lata de vinilo o borano utilizando un catalizador de metal adecuado (como Pd-(dppf) Cl<sub>2</sub> o Pd (Ph<sub>3</sub>P) <sub>4</sub>) proporciona el compuesto 4- 2. Alternativamente, el intermedio 3- 1 se hace reaccionar con un alquino sustituido como benceno etinilo o 3- etinil piridina usando un catalizador de metal apropiado como, por ejemplo, CuI con trifenilfosfina y una base, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para proporcionar 4- 3. El tratamiento de un compuesto de fórmula 4 - 2 con gas de hidrógeno bajo presión en presencia de un catalizador metálico como paladio sobre carbono proporciona el compuesto 44. El tratamiento de 3- 1 con un compuesto orgánico de zinc como 2- tiazolilo bromuro en presencia de un catalizador como Pd-(dppf) Cl<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub> (Ph<sub>3</sub>P) <sub>2</sub> y CuI proporciona un compuesto de fórmula 4- 5.

30

35

Esquema 5

40



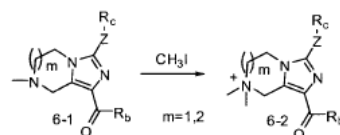
[0134] El tratamiento de un compuesto de fórmula 3-1 con una base como terc-butil litio o cloruro de isopropil magnesio seguido de un electrófilo como una amida de Weinreb o aldehído proporciona los compuestos 5-1 y 5-2.

45

Esquema 6

50

55

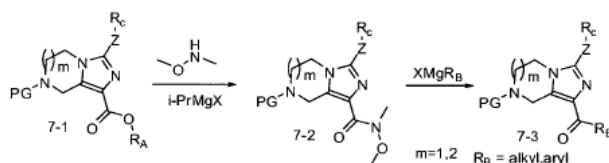


[0135] El tratamiento de un compuesto de fórmula 6-1 con yoduro de metilo proporciona un compuesto de fórmula 6-2.

60

Esquema 7

65



**[0136]** El tratamiento de un compuesto de fórmula 7-1 con un reactivo de Grignard como cloruro de isopropil magnesio y N, O-dimetilhidroxilamina proporciona un compuesto de fórmula 7-2. La reacción de un reactivo de Grignard, como cloruro de neopentilmagnesio, con el compuesto 7-2 proporciona un compuesto de fórmula 7-3.

5 **[0137]** El tratamiento de un compuesto de fórmula 8- 1 mostrado en el Esquema 8, a continuación, con un éster de amino, como metilo 2-amino-3, 3- dimetilbutanoato, y un reactivo de acoplamiento como EDC o TBTU, proporciona el compuesto 8- 2. El compuesto 82 se hidroliza con una base como hidróxido de litio para proporcionar el ácido carboxílico 8 - 3.

10

**Esquema 8**

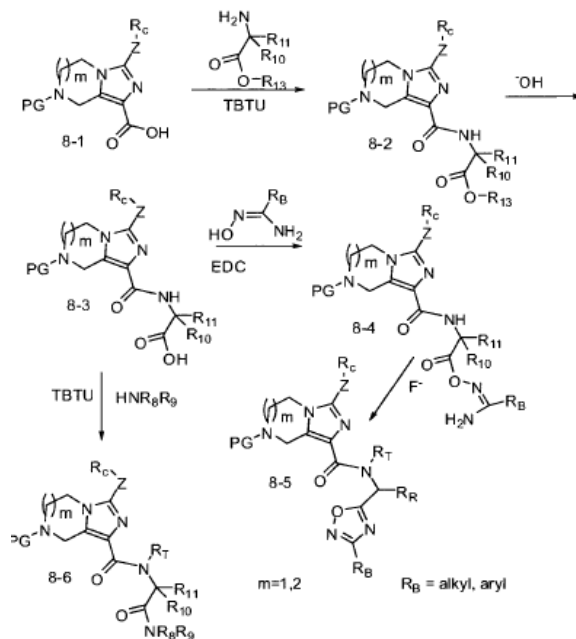
15

20

25

30

35



**[0138]** El tratamiento del compuesto 8 - 3 con un derivado de amidoxima como (Z) - N- hidroxiacetimidamida da 84 que después de la reacción con el anión de fluoruro (por ejemplo TBAF) produce el compuesto 8 - 5. Alternativamente, la reacción de un compuesto de fórmula 8- 3 con una amina como etilamina usando un reactivo de acoplamiento como TBTU o EDC proporciona un compuesto de fórmula 8 - 6.

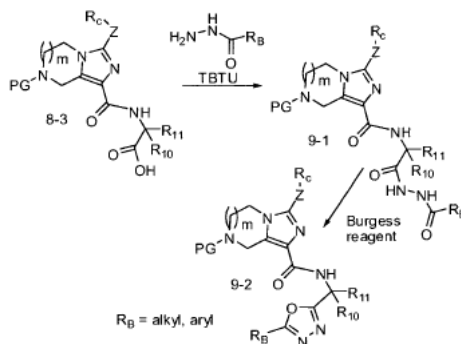
40

**Esquema 9**

45

50

55

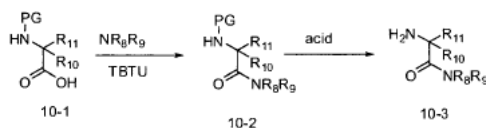


**[0139]** El tratamiento del compuesto 8-3 con una hidrazida como acetohidrazida y un reactivo de acoplamiento como TBTU o EDC proporciona 9-1, que luego proporciona 9-2 sobre el tratamiento adicional con reactivo de Burgess.

60

65

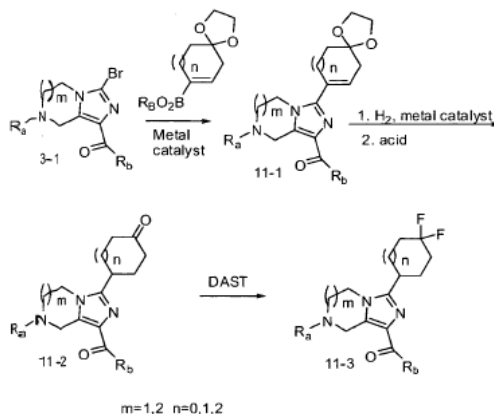
## Esquema 10



[0140] El tratamiento de un compuesto de fórmula 10-1 con una amina como hidrocloreto de metilamina y un reactivo de acoplamiento como TBTU o EDC proporciona el compuesto 10-2. La eliminación del grupo protector (por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo, eliminado con un ácido, por ejemplo en TFA) produce un compuesto de fórmula 10-3.

[0141] Como se muestra en el Esquema 11, a continuación, el tratamiento de un compuesto de fórmula 2 - 1 con un ácido borónico sustituido o dioxaborolano como 1, 4 - dioxaspiro [4,5] dec-7 - en-8 - ilborónico ácido proporciona un compuesto de fórmula 11 - 1. La reducción del enlace doble con gas hidrógeno usando un catalizador metálico como paladio sobre carbono, seguido por tratamiento con un ácido como cloruro de hidrógeno da el compuesto de fórmula 11 - 2. El tratamiento de 11- 2 con un reactivo de fluoración como DAST proporciona el compuesto 11- 3.

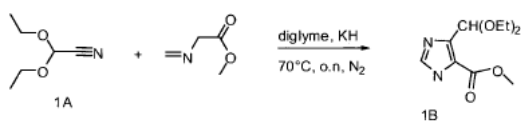
## Esquema 11



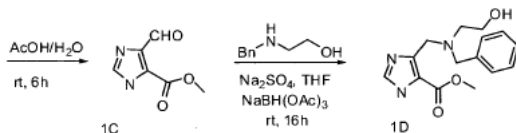
[0142] EJEMPLO 1: Preparación de (S) - terc-butil 1- (3, 3- dimetilo- 1- (metilamino)- 1- oxobutano- 2- ilcarbamóil)3- fenil- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 7 (8H)- carboxilato (Compuesto 1).

[0143] Paso 1: Preparación de metilo 4- (dietoximetil)- 1H- imidazol- 5- carboxilato (Intermedio 1B). A una suspensión agitada de 30- 35% de KH (7,90 g) en 40 ml de diglima anhidra a 20°C se añadió una solución de dietoxiacetonitrilo (Intermedio 1A, 6,20 g, 46,6 mmol) e isocianoacetato de metilo (4,96 g, 65,2 mmol) en 25 ml de diglima anhidra. La mezcla resultante se calentó a 70- 80°C y se removió durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con solución saturada de NH4Cl. Se añadió DCM y se separaron las capas. La mezcla se extrajo adicionalmente con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para resultar en un aceite marrón. Se añadió éter frío al residuo y el precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con éter frío y se secó para dar el producto deseado Intermedio 1B (5,65 g, 53%) como un sólido blanco.

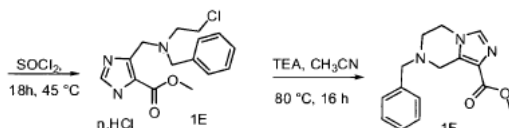
5



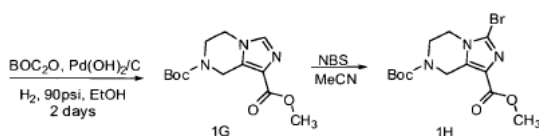
10



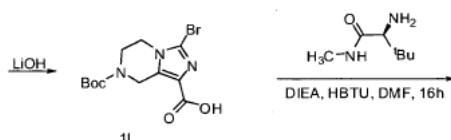
15



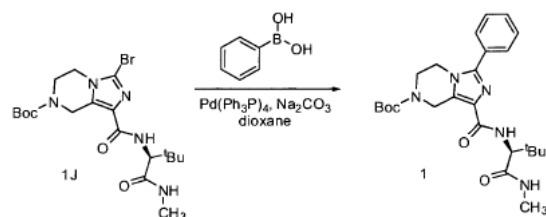
20



25



30



35

40

**[0144] Paso 2:** Preparación de metilo 4- formil-1H-imidazol- 5- carboxilato (Intermedio 1C). A una solución del Intermedio 1B (5,65 g, 24,75 mmol) en agua (12 ml) se añadió ácido acético (49 ml, 0,86 mol). La mezcla resultante se removió con nitrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se secó bajo vacío para dar el aldehído deseado, Intermedio 1C con un rendimiento cuantitativo como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

50

**[0145] Paso 3:** Preparación de metilo 4 - ((bencilo (2 - hidroxietil) amino) metilo) - 1H-imidazol-5 - carboxilato de etilo (Intermedio 1D). A una suspensión agitada de Intermedio 1C (3,20 g, 20,76 mmol) en THF seco (180 ml) se añadió  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro (14,48 g, 192 mmol) y N-benciletanolamina (3,70 g, 24,47 mmol). La mezcla resultante se removió a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. Triacetoxiborohidruro de sodio (6,37 g, 28,5 mmol) se añadió en porciones y la mezcla resultante se emovió con nitrógeno durante 48 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua y se neutralizó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal, eluyendo con un 10- 30% de metanol/ DCM para obtener el Intermedio 1D como un sólido blanco (5,80 g, 98%).

55

60

**[0146] Paso 4:** Preparación de metilo 4 - ((bencilo (2 - cloroetilo) amino) metilo) - 1H-imidazol- 5- carboxilato de hidrocloreto (Intermedio 1E). A una solución del Intermedio 1D (0,94 g, 3,24 mmol) en DCM (30 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,95 ml, 12,96 mol). La mezcla resultante se removió a 44°C durante la noche y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo y se secó bajo vacío durante la noche para dar el Intermedio 1E con un rendimiento cuantitativo como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

**[0147] Paso 5:** Preparación de metilo 7 - bencilo-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxilato de etilo (Intermedio 1F). El cloruro, Intermedio 1E (0,97 g, 3,15 mmol) se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y TEA (1,77 ml, 12,62 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se removió a 80°C con nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre DCM y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó usando

cromatografía en fase normal, eluyendo con un 0- 40% de metanol/DCM para proporcionar el producto intermedio 1F (0,58 g, 66%) como un sólido marrón.

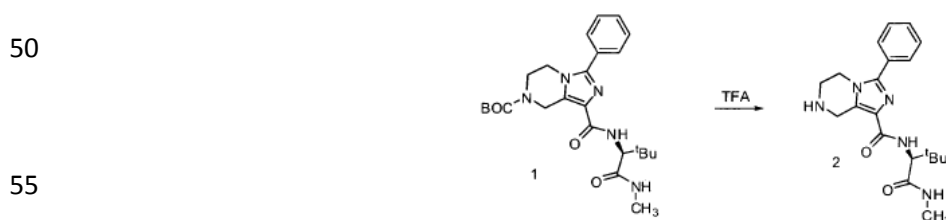
5 **[0148] Paso 6:** Preparación de 7 - terc-butil 1 - metil 5, 6 - dihidroimidazo [1,5- a] pirazina- 1, 7 (8H)- dicarboxilato (Intermedio 1G). Bajo una atmósfera de nitrógeno, el producto Intermedio 1F (3,70 g, 13,64 mmol) se disolvió en etanol (180 ml) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,87 g, 17,73 mmol) seguido de DIEA (7,15 ml, 40,9 mmol) y 20% de hidróxido de paladio sobre carbono (1,92 g, 2,73 mmol). La suspensión de color negro resultante se removió bajo una atmósfera de hidrógeno (90 psi) durante 48 horas utilizando un hidrogenador Parr. La mezcla se  
10 filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto liintermedio 1G deseado como un sólido blanco (3,20 g, 83%) que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

15 **[0149] Paso 7:** Preparación de 7 - terc-butil 1 - metil 3- bromo- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1, 7 (8H)- dicarboxilato (Intermedio 1H). El Intermedio 1G (3,20 g, 11,38 mmol) se disolvió en acetonitrilo y se añadió NBS (2,43 g, 13,65 mmol). La mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en DCM y se pasó a través de un tapón de gel de sílice, eluyéndolo con 10% de metanol en DCM para dar el producto Intermedio 1H como un  
20 sólido amarillo (3,90 g, 95%).

25 **[0150] Paso 8:** Preparación de 3 - bromo- 7- (terc-butoxicarbonilo)- 5, 6, 7, 8- tetrahidro-imidazo [1, 5- a] pirazina- 1 ácido carboxílico (Intermedio 1I). El producto Intermedio 1H (0,85 g, 2,36 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió LiOH (0,79 g, 18,88 mmol) en agua (10 ml). La mezcla resultante se removió a 50°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se enfrió en hielo y se llevó a pH 3 usando 1N HCl. El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar el ácido deseado Intermedio 1I como un sólido blanco (0,62 g, 76%).

30 **[0151] Paso 9:** Preparación de (S) - terc-butílico del ácido 3- bromo- 1- (3, 3- dimetil- 1- (metilamino)- 1- oxobutan- 2- ilcarbamoil)5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 7 (8H)- carboxilato de etilo (Intermedio 1J). Ácido Intermedio 1I (0,62 g, 1,79 mmol) se disolvió en DMF y L-terc-leucina (0,31 g, 2,14 mmol) seguido de DIEA (0,94 ml, 5,37 mmol). La mezcla resultante se removió durante 20 minutos, se añadió HBTU (0,75 g, 1,97 mmol) en una porción y la mezcla se removió durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, después con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se  
35 concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con un 0- 10% de metanol/DCM para proporcionar el producto Intermedio 1J como un sólido blanquecino (0,68 g, 80%) de color blanquecino. **[0152] Paso 10:** Preparación de (S) - terc-butil 1- (3, 3- dimetilo- 1- (metilamino)- 1- oxobutano- 2- ilcarbamoil)- 3fenil- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 7 (8H)- carboxilato (Compuesto 1). El Intermedio 1J (0,20 g, 0,42 mmol) se disolvió en dioxano (4 ml) y ácido fenilborónico (0,10 g, 0,85 mmol), seguido de una solución 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,70 ml, 1,39 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,073 g, 0,06 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, se enjuagó con metanol y se concentraron el filtrado combinado y los lavados. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con 0- 100% hexanos/ acetato de etilo para proporcionar el Compuesto 1 como un sólido amarillo (0,15 g, 75%).  
45

**[0153] EJEMPLO 2:** Preparación de (S) - N- (3, 3- dimetilo- 1- (metilamino)- 1- oxobutano- 2- il)- 3- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 2)



60 **[0154]** El Compuesto 1 (150 mg, 0,32 mmol) se disolvió en DCM y TFA (0,25 ml, 3,20 mmol). La mezcla resultante se removió durante toda la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El filtrado se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con un 0- 30% 1M de amoníaco metanólico/ diclorometano para dar el producto deseado, el Compuesto 2 como un sólido blanco (0,10 g, 85%). MS: m/z 370.2 [M+H]<sup>+</sup>. 1H- NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.05 (s, 9H) , 2.76 (s, 3H) , 3.16 (m, 2H) , 4.11 (m, 2H) , 4.37 (m, 3H) , 7.53 (m, 3H) , 7.71 (m, 2H) .

65 **[0155]** Los compuestos adicionales 3-21 se sintetizaron por el mismo procedimiento como se describe anteriormente, excepto que los ácidos borónicos alternativos se utilizaron en lugar de ácido fenilborónico en la

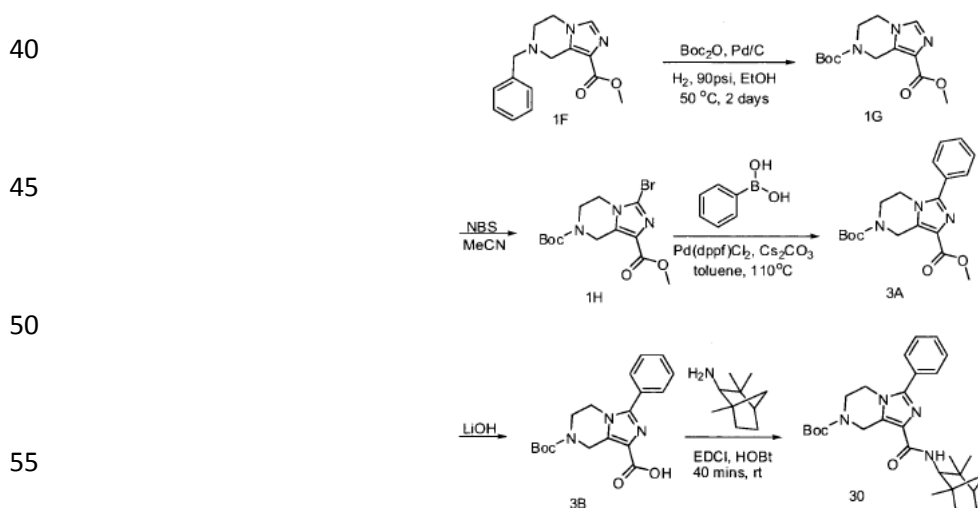
reacción con el Intermedio 1J para formar el Intermedio 1. Por ejemplo, el Compuesto 18 se sintetizó usando 3-ácido clorofenilo borónico. Estos intermedios se desprotegeron a continuación con TFA como se describe en el Ejemplo 2 para formar Compuestos adicionales 3-21.

5 **[0156]** Los Compuestos adicionales 22 - 29 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente (Ejemplos 1 y 2) para el Compuesto 2 excepto que en el Ejemplo 1, se utilizaron las aminas alternativas en lugar de L-terc-leucina en la reacción con el compuesto intermedio Intermedio 1I para formar el intermedio Intermedio 1J. Por ejemplo, el Compuesto 22 se sintetizó de la misma manera que el Compuesto 2, excepto que se usó (S) - 2- amino- 3, 3- dimetilbutanol- 1- en lugar de L-terc-Leucina metilamina. El Compuesto 23 se sintetizó de la misma manera que el Compuesto 2, excepto que se usó (R) - 2- amino- 3, 3- dimetilbutanol- 1- en lugar de L-terc-Leucina metilamina. Estos productos intermedios resultantes se desprotegeron con TFA, como se describe en el Ejemplo 2, para formar Compuestos adicionales 22- 29.

15 **[0157]** EJEMPLO 3 Preparación de terc-butilo 3 - fenilo- 1- (1, 3, 3- trimetilbicyclo [2.2.1] heptano- 2- ilcarbamoil)- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 7 (8H)- carboxilato (Compuesto 30)

**[0158]** Paso 1: Preparación de 7 - terc-butil 1 - metil 5, 6 - dihidroimidazo [1,5- a] pirazina- 1, 7 (8H)- dicarboxilato (Intermedio 1G). A una suspensión agitada de 10% de Pd/C (5,45 g) en etanol (150 ml) bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución del Intermedio 1F (10,9 g, 40,17 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (10,85 g, 48,20 mmol) en etanol (200 ml). La mezcla resultante se removió con hidrógeno (90 psi) a 50°C durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y se lavó con metanol y etanol. Los lavados y el filtrado combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con acetato de etilo en hexano para dar el Intermedio 1G como un sólido blanco a un rendimiento del 80%. 1H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (s, 9H) , 3.83 (m, 2H) , 3.89 (s, 3H) , 4.05 (m, 2H) , 4.90 (s, 2H) , 7.45 (s, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 282.21 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0159]** Paso 2: Preparación de 7 - terc-butil 1 - metil 3- bromo- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1, 7 (8H)- dicarboxilato (Intermedio 1H). A una solución agitada de Intermedio 1G (2 g, 7,11 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 ml) a temperatura ambiente, se añadió NBS (1,30 g, 7,11 mmol) en una porción. La mezcla resultante se removió a temperatura ambiente en la oscuridad durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. Se añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase acuosa se separó y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con mezclas de acetato de etilo/ hexano para dar el Intermedio 1H como un sólido blanco a un rendimiento del 60%. 1H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52 (s, 9H) , 3.85 (m, 2H) , 3.89 (s, 3H) , 3.93 (m, 2H) , 4.89 (s, 2H) . LCMS (+ESI) m/z 362.16 [M+H]<sup>+</sup>, 360.16 [M+H]<sup>+</sup>.



60 **[0160]** Paso 3: Preparación de 7 - terc-butil 1 - metil 3- fenilo- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1, 7 (8H)- dicarboxilato (Intermedio 3A). A un matraz de fondo redondo cargado con el Intermedio 1H (2 g, 5,55 mmol), ácido fenil borónico (2,07 g, 16,65 mmol), [Pd-(dppf) Cl<sub>2</sub>] (0,45 g, 10% moles), y carbonato de cesio (5,45 g, 16,65 mmol) se añadió tolueno (anhidro y desgasificado; 80 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C mientras se agitaba en atmósfera de argón durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con mezclas de acetato de etilo/ hexano, proporcionó el Intermedio

65

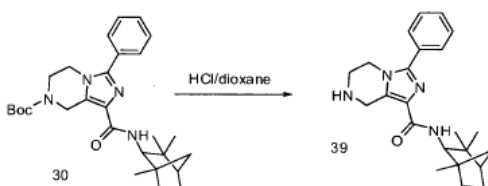
3A como un sólido blanco (rendimiento al 70%). <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52 (s, 9H) , 3.79 (m, 2H) , 3.93 (s, 3H) , 4.12 (m, 2H) , 5.00 (s, 2H) , 7.43- 7.47 (m, 3H) , 7.63- 7.66 (m, 2H) . LCMS (+ESI) m/z 358.28 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0161] Paso 4:** Preparación de 7- (terc-butoxicarbonil)- 3- fenilo- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1 ácido carboxílico (Intermedio 3B). Para 7- terc-butilo 1- metilo 3- fenilo- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1, 7 (8H) dicarboxilato (3A) (1,6 g, 4,47 mmol) en THF (50 ml) se añadió LiOH acuoso (0,7 g en 18,5 ml de agua) y etanol (13 ml). La mezcla resultante se removió a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua y se acidificó a pH 4 con solución 1N acuosa de HCl. La suspensión acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el Intermedio 3B como un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo. El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52 (s, 9H) , 3.81 (m, 2H) , 4.14 (m, 2H) , 5.02 (s, 2H) , 7.46- 7.51 (m, 3H) , 7.62- 7.68 (m, 2H) . LCMS (+ESI) m/z 344.23 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0162] Paso 5:** Síntesis del Compuesto 30. Para el Intermedio 3B (0,47 g, 1,36 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se añadió EDCI (0,415 g, 2,16 mmol), HOBt (0,238 g, 1,76 mmol) y TEA (0,35 g, 3,4 mmol). Después de 40 min, (1, 3, 3-trimetilo-biciclo [2.2.1] hept-2 - il) se añadió hidrocloreto de amina (0,325 g, 1,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución 1N acuosa de HCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con mezclas de acetato de etilo/ hexano para dar el Compuesto 30 como un sólido blanco (rendimiento al 79%). <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [como rotámeros] δ: 0.87 (s, 3H) , 1.10 (s, 3H) , 1.16 (s, 3H) , 1.20- 1.26 (m, 2H) , 1.48- 1.51 (m, 2H) , 1.51 (s, 9H) , 1.62- 1.73 (m, 2H) , 1.79 (s, 1H) , 3.70- 3.80 (m, 3H) , 4.11 (m, 2H) , 5.07 (m, 2H) , 7.28 (br, 1H) , 7.43- 7.51 (m, 3H) , 7.62- 7.66 (m, 2H) . LCMS (+ESI) m/z 479.48 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0163]** Los Compuestos 31 a 38 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento como se detalla más arriba para el Compuesto 30, excepto que fenilo de ácido borónico o 4- clorofenil borónico se utilizó en el paso 3 y 1, 3, 3-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-amina en el paso 5 se sustituye con una amina alternativa. Por ejemplo, el Compuesto 32 se preparó usando anilina como la amina en el paso 5.

**[0164] EJEMPLO 4:** Preparación de 3- fenilo- N-(1, 3, 3- trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2 - il) - 5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida HCl (Compuesto 39)

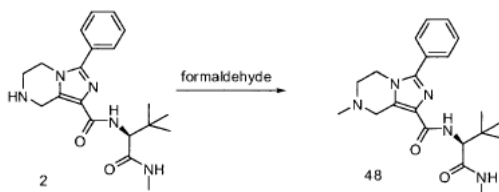


**[0165]** A una solución enfriada (0°C) y agitada de Compuesto 30 (0,5 g, 1,04 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió cloruro de hidrógeno [4M en 1, 4- dioxano] (5,2 ml, 20,8 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante toda la noche (con un tubo de secado de cloruro de calcio). Los disolventes de reacción se eliminaron a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con metanol y éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo. LCMS (+ESI) m/z 379.36 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0166]** Los Compuestos 40 - 47 se prepararon esencialmente como se describe anteriormente para la preparación del Compuesto 39, excepto que el Compuesto 30 fue reemplazado con Compuestos 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, y 36, respectivamente.

**[0167] EJEMPLO 5:** Preparación de (S) - N- (3, 3- dimetilo- 1- (metilamino)- 1 - oxobutano- 2- il)- 7- metilo- 3- fenilo5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 48).

**[0168]** El Compuesto 2 (140 mg, 0,38 mmol) se disolvió en THF y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de formaldehído (37% en agua, 30 ml, 3,80 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (112 mg, 0,53 mmol) y ácido acético (27 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.



- 5 **[0169]** La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase reversa, eluyendo con acetonitrilo/ agua/ 0,5% de ácido acético para proporcionar el producto deseado, el Compuesto 48 (84 mg, 58%) como un sólido blanco. MS: m/z 384.24 [M+H]<sup>+</sup>. 1H- NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.05 (s, 9H) , 2.53 (s, 3H) , 2.73 (s, 3H) , 2.86 (m, 2H) , 4.01 (dd, 2H) , 4.18 (m, 2H) , 4.32 (s, 1H) , 7.52 (m, 3H) , 7.71 (m, 2H).
- 10 **[0170]** El Compuesto 49 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 48, anteriormente, excepto que el Compuesto 9 se usó en lugar del Compuesto 2. Igualmente, el Compuesto 50 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 26 se usó en lugar del Compuesto 2. Del mismo modo, el Compuesto 51 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 27 se usó en lugar del Compuesto 2.
- 15 **[0171]** El Compuesto 52 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 26 fue utilizado en lugar del Compuesto 2 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 53 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 27 se usó en lugar del Compuesto 2 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído. Asimismo, el Compuesto 54 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que un 3,3 - dimetilbutanal (2 eq) en lugar de formaldehído.
- 20 **[0172]** El compuesto 55 fue sintetizado por el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que se usó pivaldehído en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 56 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que se utilizó carboxaldehído de ciclopropano en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 57 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 24 se usó en lugar del Compuesto 2. El Compuesto 58 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 24 se usó en lugar del Compuesto 2 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 59 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 22 se usó en lugar del Compuesto 2. Del mismo modo, el Compuesto 60 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 2, excepto que el Compuesto 22 se usó en lugar del Compuesto 2 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.
- 25 **[0173]** El Compuesto 61 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que se usó benzaldehído (3 eq) en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 62 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que se utilizó pirimidina-5 - carbaldehído (3 eq) en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 63 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que se utilizó nicotinaldehído (3 eq) en lugar de formaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 64 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que furano-2 - carbaldehído (3 eq) se usó en lugar de formaldehído.
- 30 **[0174]** El Compuesto 65 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que se usó 1metilo-1H- pirazol- 5- carbaldehído (3 eq) en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 66 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que se utilizó 1- metilo- 1H- pirazol- 4- carbaldehído (3 eq) en lugar de formaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 67 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 23 se usó en lugar del Compuesto 2. [0175] El Compuesto 68 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 23 fue utilizado en lugar del Compuesto 2 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 69 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 25 se usó en lugar del Compuesto 2. Del mismo modo, el Compuesto 70 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 25 se usó en lugar del Compuesto 2 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.
- 35 **[0176]** El Compuesto 71 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que se utilizó 1metilo- 1H- pirrol- 2- carbaldehído (3 eq) en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 72 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que se utilizó tiazol- 2- carbaldehído (3 eq) en lugar de formaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 73 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 11 se usó en lugar del Compuesto 2.
- 40 **[0177]** El Compuesto 74 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 11 fue utilizado en lugar del Compuesto 2 y se utilizó
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65



ciclopropanocarbaldehído en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 75 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 20 se usó en lugar del Compuesto 2. Del mismo modo, el Compuesto 76 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 11 se usó en lugar del Compuesto 2 y se utilizó pirimidina-5 carbaldehído en lugar de formaldehído.

**[0178]** El Compuesto 77 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 28 fue utilizado en lugar del Compuesto 2 y se utilizó pirimidina-5 carbaldehído en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 78 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 28 se usó en lugar del Compuesto 2. Del mismo modo, el Compuesto 79 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 196 se usó en lugar del Compuesto 2.

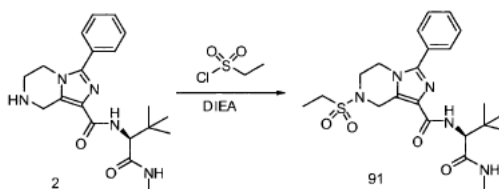
**[0179]** El Compuesto 80 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 196 fue utilizado en lugar del Compuesto 2 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 81 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 21 se usó en lugar del Compuesto 2. Del mismo modo, el Compuesto 82 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 29 se usó en lugar del Compuesto 2.

**[0180]** El Compuesto 83 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 29 fue utilizado en lugar del Compuesto 2 y se utilizó ciclopropanocarbaldehído en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 84 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 22 se usó en lugar del Compuesto 2 y se utilizó ciclopropanocarbaldehído en lugar de formaldehído. Asimismo, el Compuesto 85 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que un 3,3 - dimetilbutanal (2 eq) en lugar de formaldehído.

**[0181]** El compuesto 86 fue sintetizado por los mismos procedimientos que se describen anteriormente para el Compuesto 48, excepto que en el Ejemplo 1, paso 9, (S) - metilo - amino - 3, 3- dimetilbutanoato se utilizó en lugar de L-terc-leucina. Igualmente, el Compuesto 87 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 282 se usó en lugar del Compuesto 2. Del mismo modo, el Compuesto 88 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 282 se usó en lugar del Compuesto 2 y ciclopropanocarbaldehído se utilizó en lugar de formaldehído.

**[0182]** El Compuesto 89 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 282 fue utilizado en lugar del Compuesto 2 y se utilizó acetona en lugar de formaldehído. Igualmente, el Compuesto 90 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 48, excepto que el Compuesto 282 se usó en lugar del Compuesto 2 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

**[0183]** EJEMPLO 6: Preparación de (S) - N- (3, 3- dimetilo- 1- (metilamino)- 1- oxobutano- 2- il)- 7- (etilsulfonyl)3- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 91)



**[0184]** El Compuesto 2 (150 mg, 0,41 mmol) se disolvió en DCM y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de etanosulfonylo (62.2 mg, 0,49 mmol) seguido de DIEA (0.21 ml, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal, eluyendo con un 10- 50% de metanol/DCM para proporcionar el Compuesto 91 como un sólido blanquecino (0,13 g, 69%). MS: m/z 462.34 [M+H]<sup>+</sup>. **[0185]** El Compuesto 92 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 91, excepto que se usó cloruro de metilsulfonylo en lugar de cloruro de etanosulfonylo. Igualmente, el Compuesto 93 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 91, excepto que se usó cloruro de fluorobencenosulfonylo en lugar de cloruro de etanosulfonylo. Asimismo, el Compuesto 94 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que el propano-2 - sulfonylo se utilizó en lugar de etilsulfonylclorido.

**[0186]** El compuesto 95 fue sintetizado por el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que 2metilpropano-1 - cloruro de sulfonilo se utilizó en lugar de cloruro de sulfonilo acetato. Igualmente, el Compuesto 96 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que se utilizó cloruro de bencenosulfonilo en lugar de cloruro de sulfonilo acetato. Asimismo, el Compuesto 97 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que se utilizó cloruro de sulfonilo en lugar de cloruro de sulfonilo de etilo.

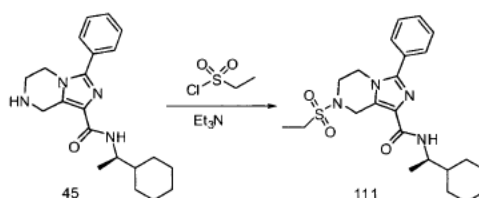
**[0187]** El compuesto 98 fue sintetizado por el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que cloruro de sulfonil - 2 fluorobenceno-1 se utilizó en lugar de cloruro de sulfonilo acetato. Igualmente, el Compuesto 99 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que se utilizó 3- fluorobenceno- 1- cloruro de sulfonilo en lugar de cloruro de sulfonilo acetato. Del mismo modo, el Compuesto 100 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 91, excepto que se usó cloruro de sulfonilo ciclopropano en lugar del cloruro de sulfonilo de etilo.

**[0188]** El Compuesto 101 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 91, excepto que el Compuesto 22 fue utilizado en lugar del Compuesto 2 y se utilizó 4 - fluorobenceno-1- cloruro de sulfonilo en lugar de cloruro de sulfonilo de etilo. Igualmente, el Compuesto 102 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que el Compuesto 22 se usó en lugar del Compuesto 2 y se utilizó cloruro de bencenosulfonilo en lugar de etilsulfonilcloride. Del mismo modo, el Compuesto 103 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 91, excepto que el Compuesto 24 se usó en lugar del Compuesto 2 y 4 - fluorobenceno-1 - cloruro de sulfonilo se utilizó en lugar de cloruro de sulfonilo acetato.

**[0189]** El Compuesto 104 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 91, excepto que el Compuesto 24 fue utilizado en lugar del Compuesto 2 y se utilizó cloruro de bencenosulfonilo en lugar de cloruro de sulfonilo de etilo. Igualmente, el Compuesto 105 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que el Compuesto 25 se usó en lugar del Compuesto 2 y se utilizó 4 - fluorobenceno-1- cloruro de sulfonilo en lugar de cloruro de sulfonilo de etilo. Igualmente, el Compuesto 106 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que se utilizó 4 - clorobenceno-1 - cloruro de sulfonilo en lugar de cloruro de sulfonilo acetato.

**[0190]** El Compuesto 107 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que se utilizó 4 trifluorometil-benceno 1 - cloruro de sulfonilo en lugar de cloruro de sulfonilo acetato. Igualmente, el Compuesto 108 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 91, excepto que se utilizó 4- cianobenceno- 1- cloruro de sulfonilo en lugar de cloruro de sulfonilo acetato. Del mismo modo, el Compuesto 109 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 91, excepto que el Compuesto 11 se usó en lugar del Compuesto 2 y 4 - fluorobenceno-1 - cloruro de sulfonilo se utilizó en lugar de cloruro de sulfonilo acetato. **[0191]** El Compuesto 110 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 91, excepto que (S) - amino-N-metilpropanamida se utilizó en lugar de L-terc-leucina y 4 - fluorobenceno-1 - cloruro de sulfonilo se utilizó en lugar de cloruro de sulfonilo de etilo.

**[0192]** EJEMPLO 7: Preparación de (S) - N- (1- (ciclohexil-etilo)- 7- (etilsulfonilo) 3- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 111)

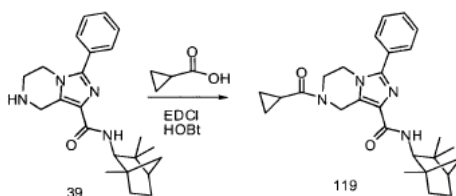


**[0193]** Para Componente 45 (1 eq. en 1 ml de DCM anhidro o DMF), se añadió TEA (5 eq.). Una parte alícuota de cloruro de sulfonilo de metilo (1,2 eq. en 1 ml de anhidro DMF) se añadió al vial que después se selló y se removió durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por evaporación centrífuga a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se lavó secuencialmente con una solución 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 ml) y agua (1 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida. El producto deseado, el compuesto 111, se aisló por masa dirigida LC. 1H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-1.29 (m, 5H), 1.18 (d, 3H, J=6.8), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.40 (t, 3H, J=7.4), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 4H), 3.15 (q, 2H, J=7.4), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.94 (br d, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 2H). LCMS (+ESI) m/z 445.15 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0194]** El Compuesto 112 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 111, excepto que el Compuesto 39 se usó en lugar del Compuesto 45. El Compuesto 113 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 111, excepto que el Compuesto 40 se usó en lugar del Compuesto 45. Del mismo modo, el Compuesto 114 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 111, excepto que el Compuesto 41 se usó en lugar del Compuesto 45.

**[0195]** Los Compuestos 115- 118 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 111, excepto que los Compuestos 44, 42, 46 o 47, respectivamente, se utilizaron en lugar del Compuesto 45.

**[0196]** EJEMPLO 8: Preparación de 7-(ciclopropanocarboxilo)- 3-fenilo- N-(1, 3, 3- trimetilbicyclo [2.2.1] heptan-2- il) - 5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 119)



**[0197]** A una solución de ácido ciclopropanocarboxílico (1,2 eq.) en DMF anhidro (2 ml) se distribuyó EDCI (1,6 eq.), HOBt (1,3 eq.) y TEA (5 eq.). El vial se selló y se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. El Componente 39 (1 eq. en 1 ml de DMF anhidro) se añadió al vial que después se selló y se removió durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por evaporación centrífuga a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se lavó secuencialmente con una solución 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 ml) y agua (1 ml). A continuación, el lavado con agua se volvió a extraer con DCM (0,5 ml), los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida. El producto deseado, el compuesto 119, se aisló por masa dirigida LC. LCMS (+ESI) m/z 447.38 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0198]** Los Compuestos 120-123 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 119, excepto que otro ácido carboxílico se utilizó en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico. Por ejemplo, el Compuesto 122 se sintetizó usando furano-2 - ácido carboxílico.

**[0199]** El Compuesto 124 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 119, excepto que el Compuesto 40 se usó en lugar del Compuesto 39. Del mismo modo, el Compuesto 125 se sintetizó por el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 19, excepto que el Compuesto 40 fue utilizado en lugar del Compuesto 39 y se utilizó ácido benzoico en lugar de ácido carboxílico ciclopropilo.

**[0200]** El Compuesto 126 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente, excepto que el Compuesto 1 se usó en lugar del Compuesto 39. Del mismo modo, el Compuesto 127 se sintetizó mediante la sustitución de Compuesto 2 en lugar del Compuesto 39 y ácido benzoico en lugar de ácido carboxílico ciclopropilo. Asimismo, el Compuesto 128 se sintetizó por el mismo procedimiento utilizando el Compuesto 2 en lugar del Compuesto 39 y furano-2 - carboxílico en lugar de ácido carboxílico ciclopropilo. El Compuesto 129 se sintetizó por el mismo procedimiento utilizado en el Compuesto 41 en lugar del Compuesto 39.

**[0201]** El Compuesto 130 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 119, excepto que el Compuesto 42 se usó en lugar del Compuesto 39 y el ácido benzoico se usó en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico. Del mismo modo, el Compuesto 131 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 42 se usó en lugar del Compuesto 39. El Compuesto 132 se sintetizó por el mismo procedimiento utilizando el Compuesto 45 en lugar del Compuesto 39.

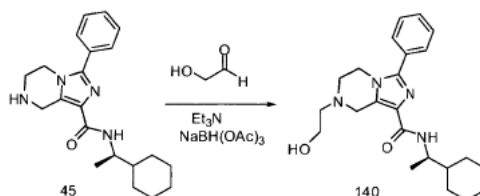
**[0202]** El Compuesto 133 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se describe anteriormente para el Compuesto 119, excepto que el Compuesto 45 se usó en lugar del Compuesto 39 y se usó ácido pivalico en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico. De una manera similar, el Compuesto 134 se sintetizó usando Compuesto 46 en lugar del Compuesto 39. Del mismo modo, el uso del Compuesto 46 en lugar del Compuesto 39 y tetrahidrofurano-3 - carboxílico en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico produjo el Compuesto 135.

**[0203]** El Compuesto 136 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del Compuesto 119, excepto que el Compuesto 47 se usó en lugar del Compuesto 39.

**[0204]** El Compuesto 137 se sintetizó usando el mismo procedimiento descrito para el Compuesto 119, excepto que el Compuesto 47 se usó en lugar del Compuesto 39 y ácido pivalico se utilizó en lugar de ácido carboxílico

ciclopropilo. Del mismo modo, el uso del Compuesto 47 en lugar del Compuesto 39 y furano-3 - carboxílico en lugar de ácido carboxílico ciclopropilo produjo el Compuesto 138. El Compuesto 139 se sintetizó mediante el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 45 se usó en lugar del Compuesto 39 y tetrahidrofurano-3 - carboxílico se utilizó en lugar de ácido ciclopropanocarboxílico.

**[0205]** EJEMPLO 9: Preparación de (S) - N- (1- (ciclohexiletilo)- 7- (hidroxietil) 3- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 140)



**[0206]** A la amina, se añadió el Compuesto 45 (1 eq.) en DCE anhidro (2 ml) de TEA (5 eq.). 2 - hidroxiacetaldehído (. 1,2 eq en 1 ml de DCE anhidro) se añadió al vial, que se selló y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3 eq.) en porciones, el vial se selló y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por evaporación centrífuga a presión reducida. La solución de carbonato de sodio saturado (1 ml) se añadió al vial, después se selló y se sonicó durante aproximadamente 20 min. Se añadió DCM (2 ml) y el vial se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 5 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa restante se volvió a extraer con DCM (1 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida. El Compuesto 140 se purificó en masa dirigida LC. LCMS (+ESI) m/z 397.18 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0207]** El Compuesto 141 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 140, excepto que el Compuesto 47 y se usó en lugar del Compuesto 45 y se usó tetrahidrofurano-3 - carboxaldehído en lugar de 2 hidroxiacetaldehído.

**[0208]** El Compuesto 142 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 140, excepto que el Compuesto 39 se usó en lugar del Compuesto 45 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. El Compuesto 143 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 39 se usó en lugar del Compuesto 45. Del mismo modo, el Compuesto 144 se sintetizó mediante el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 39 se usó en lugar del Compuesto 45 y acetaldehído (10eq.) se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído.

**[0209]** El Compuesto 145 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el compuesto 140, excepto que el Compuesto 40, se usó en lugar del Compuesto 45 y isobutiraldehído se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 146 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 40 se usó en lugar del Compuesto 45. El Compuesto 147 se sintetizó mediante el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 40 se usó en lugar del Compuesto 45 y acetaldehído (10 eq) se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído.

**[0210]** El Compuesto 148 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 140, excepto que el Compuesto 2 fue utilizado en lugar del Compuesto 45 e isobutiraldehído se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 149 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 140, excepto que el Compuesto 2 fue utilizado en lugar del Compuesto 45 y acetaldehído (10eq.) se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído.

**[0211]** El Compuesto 150 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 140, excepto que el Compuesto 41 se usó en lugar del Compuesto 45 y isobutiraldehído se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 151 se sintetizó mediante el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 41 se usó en lugar del Compuesto 45. **[0212]** Compuesto 152 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 140, excepto que el Compuesto 41 se usó en lugar del Compuesto 45 y acetaldehído (10 eq.) se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 153 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 2 se usó en lugar del Compuesto 45. Del mismo modo, el Compuesto 154 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 140, excepto que el Compuesto 41 fue utilizado en lugar del Compuesto 45 y propionaldehído se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído.

**[0213]** El Compuesto 155 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 140, excepto que el Compuesto 44 se usó en lugar del Compuesto 45 y isobutiraldehído se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 156 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 44 se usó en lugar del Compuesto 45. El Compuesto 157 se sintetizó mediante el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 42 se usó en lugar del Compuesto 45 y isobutiraldehído se utilizó en lugar

de 2 - hidroxiacetaldehído.

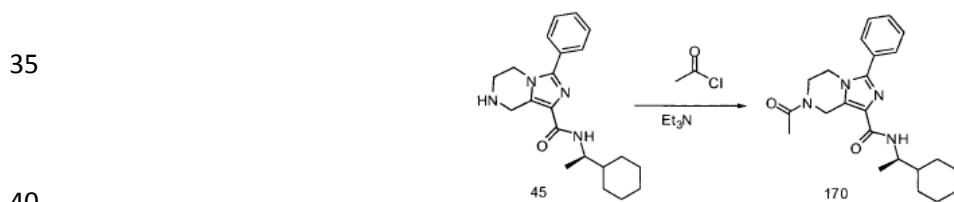
5 **[0214]** El Compuesto 158 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el compuesto 140, excepto que el Compuesto 42, se usó en lugar del Compuesto 45 y acetaldehído (10 eq.) se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 159 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 42 se usó en lugar del Compuesto 45. El Compuesto 160 se sintetizó mediante el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 43 se usó en lugar del Compuesto 45 y isobutiraldehído se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído.

10 **[0215]** El Compuesto 161 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el compuesto 140, excepto que el Compuesto 43, se usó en lugar del Compuesto 45 y acetaldehído (10 eq.) se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 162 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 140, excepto que el Compuesto 43 se usó en lugar del Compuesto 45. El Compuesto 163 se sintetizó mediante el mismo procedimiento, excepto que el  
15 Compuesto 40 se usó en lugar 2 - hidroxiacetaldehído.

**[0216]** El Compuesto 164 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 140, excepto que utilizó acetaldehído (10 eq.) en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 165 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 47 se usó en lugar del Compuesto 45 y se utilizó isobutiraldehído en lugar de cloruro de acetilo. El Compuesto 166 se sintetizó mediante el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 47 se usó en lugar del Compuesto 45.

25 **[0217]** El Compuesto 167 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el compuesto 140, excepto que el Compuesto 46, se usó en lugar del Compuesto 45 y isobutiraldehído se utilizó en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 168 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 46 se usó en lugar del Compuesto 45 y se utilizó acetaldehído (10 eq.) en lugar de 2 - hidroxiacetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 169 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 46 se usó en lugar del Compuesto 45.

30 **[0218]** EJEMPLO 10: Preparación de (R) - 7 - acetil-N-(1 - ciclohexiletil) - 3 - fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidro-imidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida. (Compuesto 170)



45 **[0219]** Para Intermedio 45 (1 eq. en 1 ml de DCM anhidro o DMF), se añadió TEA (5 eq.). Una parte alícuota de cloruro de acetilo (1,2 eq. en 1 ml de DCM anhidro o DMF) se añadió al vial que después se selló y se removió durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por evaporación centrífuga a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se lavó secuencialmente con 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 ml) y agua (1 ml). A continuación, el lavado con agua se volvió a extraer con DCM (0,5 ml), se combinan los extractos orgánicos combinados y se evaporaron a sequedad bajo presión reducida. El Compuesto 170 se purificó en masa dirigida LC. MS: m/z 395,17 [M+H]<sup>+</sup>.

50 **[0220]** El Compuesto 171 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 170, excepto que el Compuesto 39 se usó en lugar del Compuesto 45 y 2- isocianatopropano se utilizó en lugar de cloruro de acetilo. El Compuesto 172 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 170, excepto que el Compuesto 40 se usó en lugar del Compuesto 45. Del mismo modo, el Compuesto 173 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el  
55 Compuesto 170, excepto que el Compuesto 41 se usó en lugar del Compuesto 45.

**[0221]** El Compuesto 174 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 170, excepto que el Compuesto 2 fue utilizado en lugar del Compuesto 45. Del mismo modo, el Compuesto 175 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 44 se usó en lugar del Compuesto 45. En una manera similar, el Compuesto 176 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 46 se usó en lugar del Compuesto 45. Del mismo modo, el Compuesto 177 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 47 se usó en lugar del Compuesto 45. De una manera similar, el Compuesto 178 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 39 se usó en lugar del Compuesto 45 y que se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo.

65 **[0222]** El Compuesto 179 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el

Compuesto 170, excepto que el Compuesto 40 se usó en lugar del Compuesto 45 y que se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 180 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 2 fue utilizado en lugar del Compuesto 45 y se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo.

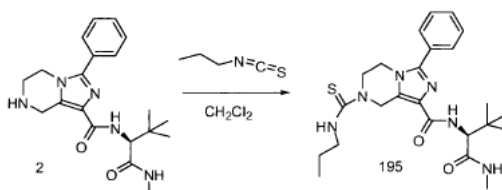
**[0223]** El Compuesto 181 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 170, excepto que el Compuesto 41 se usó en lugar del Compuesto 45 y que se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 182 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 44 se usó en lugar del Compuesto 45 y se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 183 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 42 fue utilizado en lugar del Compuesto 45 y se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo.

**[0224]** El Compuesto 184 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 170, excepto que el Compuesto 43 se usó en lugar del Compuesto 45 y que se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 185 se sintetizó mediante el mismo procedimiento, excepto que se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 186 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 46 se usó en lugar del Compuesto 45 y se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 187 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 47 fue utilizado en lugar del Compuesto 45 y se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo.

**[0225]** El Compuesto 188 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 170, excepto que el Compuesto 2 se usó en lugar del Compuesto 45 y 3 y se utilizó 3-cloruro de dimethylbutanoyl en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 189 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 2 se usó en lugar del Compuesto 45 y se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 190 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 2 fue utilizado en lugar del Compuesto 45 y se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo.

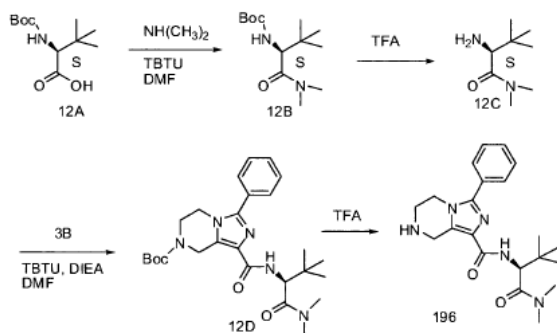
**[0226]** El Compuesto 191 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Compuesto 170, excepto que el Compuesto 2 se usó en lugar del Compuesto 45 y que se utilizó cloruro de isobutirilo en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 192 se sintetizó por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 2 fue utilizado en lugar del Compuesto 45 y 2 - isocianato-2 - metilpropano se utilizó en lugar de cloruro de acetilo. Del mismo modo, el Compuesto 193 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el Compuesto 170, excepto que el Compuesto 2 fue utilizado en lugar del compuesto 45 y 1- isocianatopropano se utilizó en lugar de cloruro de acetilo. De una manera similar, el Compuesto 194 fue sintetizado por el mismo procedimiento, excepto que el Compuesto 2, se utilizó en lugar del Compuesto 45 y que isocyanatobenezene se utilizó en lugar de cloruro de acetilo.

**[0227]** EJEMPLO 11: Preparación de (S) - N- (3, 3- dimetil- 1- (metilamino)- 1- oxobutan- 2- il)- 3- fenil- 7-(propylcarbamothioyl)- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 195)



**[0228]** El Compuesto 2 (véanse Ejemplos 1 y 2, más arriba) (0,0600g, 0,162 mmol) se disolvió en 1 ml de diclorometano. Isotiocianato de propilo (0,0195g, 0,195 mmol) se añadió a la solución y la mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 anhidro y se concentró para proporcionar el Compuesto 195 (0,056 g; 73%) como un sólido de color amarillo claro. MS: m/z 471.41 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0229]** EJEMPLO 12: Preparación de (S) - N- (1- (dimetilamino)- 3, 3- dimetil- 1- oxobutan- 2- il)- 3- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 196)



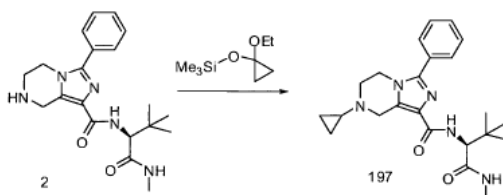
**[0230]** Paso 1: Preparación de intermedio 12B. Intermedio 12A (0,2 g, 0,86 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) a 0°C. Se añadió dimetilamina (solución 2 M en THF, 2,15 ml), seguido de HBTU (0,49 g, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se removió durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentró para proporcionar intermedio 2B que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z 259.3 [M+H]<sup>+</sup>. **[0231]** Paso 2: Preparación de Intermedio 12C. El Intermedio 12B se disolvió en cloruro de metileno (1ml) y TFA (1ml). La mezcla de reacción se removió durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 12C (sal de TFA), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[0232]** Paso 3: Preparación de Intermedio 12D. Para intermedio 3B (0,3g, 0,85 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 12C (0,25g, 1,58 mmol), DIEA (0,45g, 3,5 mmol), y TBTU (0,3 g, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se removió durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El material bruto se purificó usando cromatografía en fase normal (hexanos/ acetato de etilo; gradiente de 0-100%) para proporcionar intermedio 12D como un aceite (0,31g).

**[0233]** Paso 4: Preparación del Compuesto 196. El Intermedio 12D (0,31 g, 0,62 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y 1 ml de TFA. La mezcla de reacción se removió durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en metanol (2 ml). La solución se filtró a través de una columna de SPE ácido sulfónico para eliminar el exceso de TFA. El compuesto deseado se obtuvo mediante la adición de amoniaco 2N en metanol a la columna. El eluato se concentró para producir el Compuesto 196 como un sólido blanco (0,2 g). MS: m/z 384.27 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0234]** EJEMPLO 13: Preparación de (S) - 7- ciclopropil- N- (3, 3- dimetil- 1 - (metilamino)- 1- oxobutan- 2- il)- 3fenilo- 5, 6, 7, 8- tetrahydroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 197)

**[0235]** El Compuesto 2 (60 mg, 0,16 mmol) se disolvió en metanol y (1- ethoxycyclopropoxi) trimetilsilano (170 mg, 0,94 mmol) se añadió seguido de cianoborohidruro de sodio (46 mg , 0,73 mmol) y ácido acético (98 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante toda la noche, se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró y se concentró.

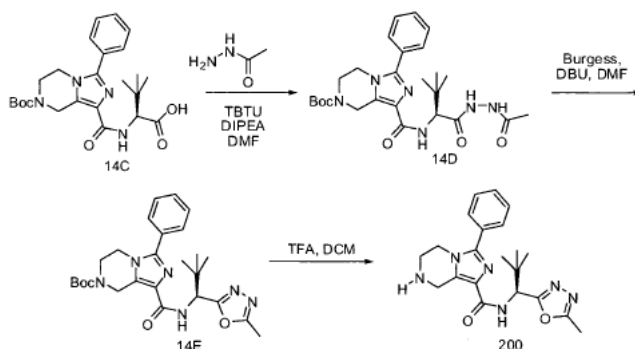


**[0236]** El residuo se diluyó con DCM y se lavó con 2N NaOH y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal, eluyendo con 10-20% de metanol/DCM gradiente para proporcionar el Compuesto 197 como un sólido blanco (35 mg, 51%). MS: m/z 410.17 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ: 0.45 (m, 2H) , 0.55 (m, 2H) , 0.94 (s, 9H) , 1.95 (m, 1H) , 2.61 (d, 3H) , 2.97 (m, 2H) , 4.08 (d, 2H) , 4.13 (t, 2H) , 4.33 (d, 1H) , 7.52 (m, 4H) , 7.74 (m, 2H) , 8.18 (m, 1H) .

**[0237]** El Compuesto 198 se sintetizó de la misma manera que el Compuesto 197, excepto que se utilizó el Compuesto 282 en lugar del Compuesto 2. Del mismo modo, el Compuesto 199 se sintetizó de la misma manera que el Compuesto 197, excepto que se utilizó el Compuesto 314 en lugar del Compuesto 2.

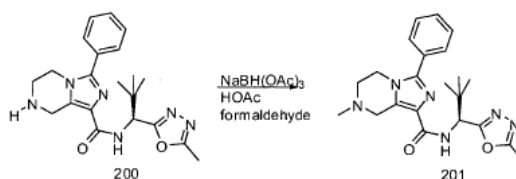
**[0238]** EJEMPLO 14: Preparación de (S) - N- (2, 2- dimetil- 1- (5- metil- 1, 3, 4- oxadiazol- 2- il) propil)- 3- fenil5, 6, 7, 8- tetrahydroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 200) y (S) - N- (2, 2- dimetil- 1- (5metil-1, 3, 4- oxadiazol- 2il) propil)- 7- metil- 3- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahydroimidazol [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 201)

**[0239]** Paso 1: Síntesis de (S) - terc- butil 1- (1- (2- acetylhydrazinyl)- 3, 3- dimetil- 1- oxobutan- 2- ilcarbamoil)3- fenil- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 7 (8H)- carboxilato de etilo (14D). Intermedio 14C (50 mg, 0.11 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) en un vial de 20 ml. Se añadió acetil hidrazida (9 mg, 0,12 mmol) seguido de DIPEA (38 ml, 0,22 mmol). La mezcla se agitó con vórtex hasta homogeneidad. Se añadió TBTU (40 mg, 0,12 mmol) y la reacción se removió durante 3 horas, después de lo cual LC/MS mostró que el material de partida se había consumido. NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 ml) se añadió al apagar y la reacción se extrajo de EtOAc (2x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener el Intermedio 14D como un aceite amarillo claro (48 mg, rendimiento del 85%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (+ESI) m/z 513.3 [M+H]<sup>+</sup>.



**[0240]** Paso 2: Síntesis de (S) - terc- butilo 1- (2, 2- dimetil- 1- (5- metil- 1, 3, 4- oxadiazol- 2- il) propilcarbamoil) 3- fenil- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 7 (8H)- carboxilato de etilo (14E). El intermedio 14D (48 mg, 94 mmol) se recogió en THF (1 ml) y se añadió a un vial de reacción de microondas de 2 ml. DBU (21 ml, 0,14 mmol) se añadió a la reacción, seguido por el reactivo de Burgess (112 mg, 468 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 5 minutos, después de lo cual aún se mantuvo algo del material de partida. Se añadió más reactivo de Burgess (1 equiv) y la reacción se calentó a 150°C durante 10 minutos. LC/MS mostró que se había consumido el material de partida. La reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 ml) y EtOAc (2 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de EtOAc al 10%/ hexanos al 60% EtOAc/ hexanos. Esto proporcionó el intermedio 14E como un aceite claro (25 mg, rendimiento del 54%). LCMS (+ESI) m/z 495.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0241]** Paso 3: Síntesis del Compuesto 200. El intermedio 14E (20 mg, 0,04 mmol) se recogió en 25% de TFA en DCM (1 ml). La reacción se removió durante 1 hora después de lo cual se encontró que estaba completa por LC/MS. La mezcla de reacción se neutralizó (pH 7-8). Mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La solución se extrajo con DCM (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el Compuesto 200, que se usó sin purificación adicional. LCMS (+ESI) m/z 395.0 [M+H]<sup>+</sup>.



**[0242]** El Compuesto 200 se recogió en THF (0,5 ml) y se transfirió a un vial de microondas de 2 ml equipado con una barra de agitación. El formaldehído (36 ml, 0,4 mmol) se añadió seguido por el HOAc (3 ml, 0,053 mmol). Después de mezclar, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13 mg, 0,061 mmol). El vial se tapó y la reacción se calentó a 150°C durante 5 minutos. LC/MS mostró que la reacción estaba completa aproximadamente 70%. La reacción se calentó a 160°C durante 5 minutos más. La reacción estaba completa a más de 90% por LC/MS, pero otros productos se empezaron a formar, por lo que la reacción se terminó. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la solución se agitó en vórtex. La solución se extrajo de DCM (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto deseado, el Compuesto 201, se obtuvo como un aceite de color amarillo (13 mg, rendimiento del 79%) por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de 100% de EtOAc a 5% de MeOH en EtOAc. LCMS (+ESI) m/z 409.2 [M+H]<sup>+</sup>.

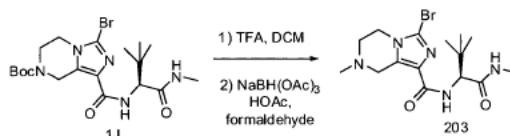
**[0243]** El Compuesto 202 se sintetizó de la misma manera que el Compuesto 201, excepto que isobutrylaldehyde se utilizó en lugar de formaldehído.

**[0244]** EJEMPLO 15: Preparación de (S) - N- (3, 3- dimetil- 1- (metilamino)- 1- oxobutan- 2- il)- 7- metil-3



(feniletinil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 203)

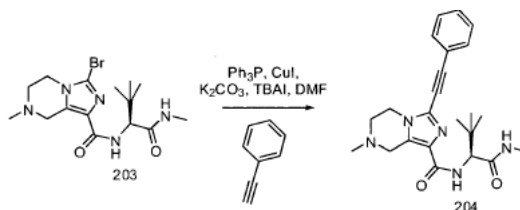
5



10 [0245] El intermedio 1J (80 mg, 0,16 mmol) se recogió en 25% de TFA en DCM (2 ml). La reacción se removió durante 1 hora después de lo cual se encontró que estaba completa por LC/MS. La mezcla de reacción se neutralizó (pH 7-8), mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La solución se extrajo de DCM 3 x 1 ml. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en THF (0,5 ml) y se transfirió a un vial de microondas de 2 ml equipado con una barra agitadora. El formaldehído (144 ml, 1,6 mmol) se añadió seguido por el HOAc (12 ml, 0,21 mmol). Después de mezclar todo junto, se añadió el triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0,24 mmol). El vial se tapó y la reacción se calentó a 160°C durante 5 minutos. LC/MS mostró que la reacción estaba completa a más de 90% por LC/MS. La reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 ml) y la mezcla se agitó en vórtex y se extrajo 3 x 1 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto deseado, Compuesto 203, se aisló como un aceite amarillo (51 mg, rendimiento del 78%) por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de 100% de EtOAc a 5% de MeOH en EtOAc. LCMS (+ESI) m/z 387,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 [0246] EJEMPLO 16: Preparación de (S) - N- (3, 3- dimetil- 1- (metilamino)- 1- oxobutan- 2- il)- 7- metil-3 (feniletinil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 204)

25



30

35 [0247] El Compuesto 203 (20 mg, 52 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) en un vial de microondas. A esta solución se le añadió Ph<sub>3</sub>P (14 mg, 52 mmol), fenilacetileno (5 mg, 52 mmol), CuI (10 mg, 52 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21 mg, 155 mmol) y TBAI (2 mg, 5 mmol). La reacción se tapó y se sometió a irradiación de microondas a 160°C durante 10 minutos. La LC/MS indicó aproximadamente el 50% de conversión en producto. Se añadió más fenilacetileno (2,5 mg, 0,5 eq.) y la reacción se irradió y se calentó durante otros 10 minutos más a 160°C. La reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 ml) y se extrajo EtOAc (2x1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de 100% de EtOAc a 5% de MeOH en EtOAc dio el producto deseado, el Compuesto 204, como un aceite (7,5 mg, 36%). LCMS (+ESI) m/z 408,3 [M + H]<sup>+</sup>.

40

45 [0248] El Compuesto 205 se preparó como se ha descrito anteriormente para el Compuesto 204 excepto que la 3-etinilpiridina fue utilizada en lugar de fenilacetileno.

45

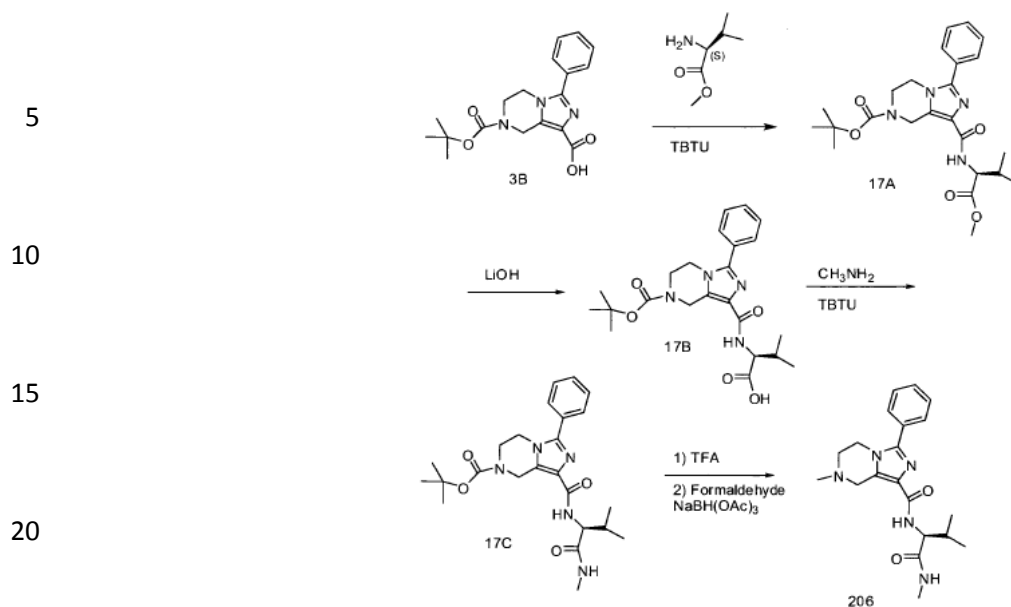
[0249] EJEMPLO 17: Preparación de (S) - 7- metil- N-(3- metil- 1- (metilamino)- 1- oxobutan- 2- il)- 3- fenil-5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 206)

50

55

60

65



**[0250] Paso 1:** Síntesis de Intermedio 17A. Al intermedio 3B (0,3 g, 0,87 mmoles) en DMF se añadió DIEA (0,3 g, 2,62 mmol), (S) - metil 2- amino- 3- metilbutanoato (0,15 g, 0,87 mmol) y TBTU (0,33 g, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, usando 0- 100% hexanos/ acetato de etilo gradiente, proporcionó el producto deseado, Intermedio 17A (0,32 g), que se usó sin purificación adicional.

**[0251] Paso 2:** Síntesis de Intermedio 17B. A una solución del Intermedio 17A (0,32g, 0,70 mmol) en 3: 1 mezcla de THF/agua a 0°C se añadió hidróxido de litio (0,84 g, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 horas. La reacción se acidificó (pH <7) mediante la adición gota a gota de 1N HCl y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. Para proporcionar Intermedio 17B (0,3 g) como un producto bruto, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[0252] Paso 3:** Preparación de intermedio 17C. Para el Intermedio 17B (0,3g, 0,67 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió solución 2 M de metilamina THF (1,7 ml, 3,39 mmol) y TBTU (0,26 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se removió durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 0-100% acetato de etilo/hexanos para dar el Intermedio 17C deseado (0,1 g).

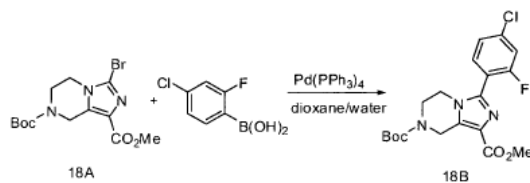
**[0253] Paso 4:** Preparación del Compuesto 206. Al Intermedio 17C (0,1 g, 0,22 mmol) en 1 ml de DCM se le añadió TFA (0,5 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico utilizando un tubo de Strata SCX SPE. La amina deseada se obtiene a partir de la columna por elución con amoniaco 3N/metanol. El disolvente se evaporó y el producto bruto se disolvió de THF (2 ml). Se añadió el ácido acético (10 mg, 0,16 mmol) y 10 eq. formaldehído a la mezcla de reacción, seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,042 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se removió durante 20 horas. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa usando 0-100% de acetonitrilo/ agua con ácido fórmico al 0,1% para proporcionar el compuesto deseado 206 (14,2 mg). MS: m/z 370.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.58 (m, 2H) , 7.40 (m, 3H) , 6.29 (s, 1H) , 4.27 (m, 1H) , 4.07 (m, 1H) , 3.98 (m, 1H) , 3.13- 2.90 (m, 3H) , 2.71 (s, 6H) , 2.44 (s, 2H) , 2.32 (m, 1H) , 0.91 (m, 6H) .

**[0254]** EL Compuesto 207 se sintetizó de la misma manera que el Compuesto 206, excepto que (S) - metilo 2- amino- 2fenilacetato se utilizó en lugar de (S) - metilo 2- amino- 3- metilbutanoato.

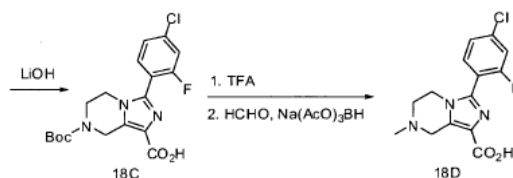
**[0255] EJEMPLO 18:** Preparación de 3- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 7- metilo- N- (4- sulfamoilfenil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 208)

65

5

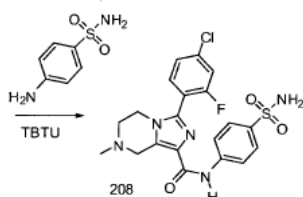


10



15

20



**[0256]** Paso 1: Preparación de 7- (terc-butoxicarbonil)- 3- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- ácido carboxílico 18B. Una mezcla de Intermedio 18A (1,50g, 4.16mmol), carbonato de potasio (1,15g, 8:33 mmol), 2- fluoro- 4- ácido clorofenilborónico (0,91 g, 05:21 mmol) y tetraquis paladio (trifenilfosfina) (240 mg, mmol 12:21) en dioxano (30 ml) y agua (10 ml) se calentó a 100°C durante la noche. El análisis CL-EM mostró que algo del producto éster metílico deseado 18B se hidrolizó a ácido carboxílico 18C. A la mezcla de reacción en bruto se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,80 g, 19,0 mmol) y se calentó a 70°C durante horas. Después de la evaporación del dioxano, la fase acuosa se acidificó a pH 2 y se extrajo con 10% de iPrOH/DCM tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna con 5% a 20% de MeOH/DCM para dar el Intermedio 18C (rendimiento al 88%). LCMS (+ESI) m/z 396.10, 398.05 [M+H]+.

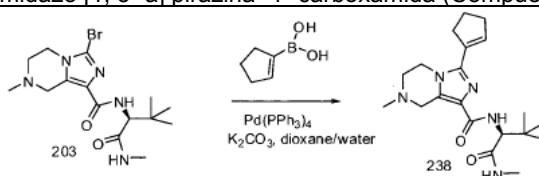
**[0257]** Paso 2: Preparación de 3- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 7- metilo, 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- ácido carboxílico 18D. A una solución del Intermedio 18C (1.45g, 3.66 mmol) en TFA/DCM (25 mL, 3: 2) se removió a temperatura ambiente durante 0,5 hora. Después de la evaporación del TFA y DCM, el residuo se repartió entre salmuera (pH = 3) y iPrOH/DCM (1: 9) . La fase orgánica se retuvo y la fase acuosa se extrajo tres veces con iPrOH/DCM (1: 9) . Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el intermedio libre de amina (0,42 g, rendimiento al 39%). A una solución del intermedio amino (0,42 g, 1,42 mmol) en THF se añadió AcOH (81 ml, 1,42 mmol) y paraformaldehído (0,56 ml, 37% aq. 7.11 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0.40 g, 1.89 mmol) . Después de remover a temperatura ambiente durante 2 horas, se evaporó el THF. El residuo se extrajo entre salmuera (pH = 3) y iPrOH/DCM (1: 9) dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para dar el compuesto intermedio 18D (rendimiento al 93%). LCMS (+ESI) m/z 310.08, 312.03 [M+H]+.

**[0258]** Paso 3: Preparación del Compuesto 208. El Intermedio 18D de ácido carboxílico (400 mg) y DIEA (600 ml) se disolvieron en DMF (10 ml). Una parte alícuota de esta solución madre (400 ml) se dispensó en un vial cargado con 4- aminobenceno-sulfonamida (0,10 mmol). Se añadió TBTU (0,50 mmol) al vial y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla en bruto se purificó por HPLC prep LC-MS usando un gradiente de elución de 5% a 95% de MeCN/ agua en 15 min. El producto se recogió con DCM y se diluyó con hexanos. La evaporación bajo flujo de nitrógeno dio el producto deseado, el Compuesto 208 como un sólido. LCMS (+ESI) m/z 464 [M+H]+

**[0259]** Los Compuestos 209-237 se prepararon de la misma manera que el Compuesto 208 excepto que otras aminas se utilizaron en lugar de 4- aminobenceno-sulfonamida. Por ejemplo, para sintetizar el Compuesto 209, terc-butílico del ácido 4 - aminopiperidina-1- carboxilato de etilo se utilizó en lugar de 4- aminobencenosulfonamida. Para los compuestos 229 a 237, se utilizó fenil borónico en lugar de 2- fluoro- 4- clorofenilborónico en el paso 1.

**[0260]** EJEMPLO 19: Preparación de (S) - 3- ciclopentenilo- N- (3, 3- dimetil- 1- (metilamino)- 1- oxobutan- 2- il)- 7- metilo - 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 238)

60



65

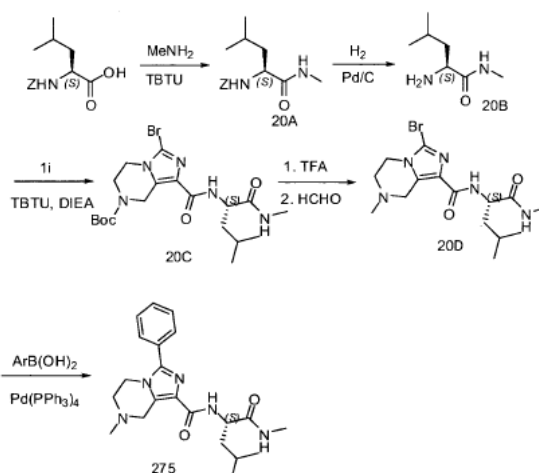
**[0261]** El Compuesto 203 (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en dioxano (2 ml) y ácido ciclopentenilbóronico se añadió (58 mg, 0,52 mmol), seguido de carbonato de potasio (72 mg, 0,52 mmol) y agua (0,40 ml). La solución resultante se desgasificó con gas nitrógeno y Pd (PPh<sub>3</sub>) 4 (18 mg, 0,016 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La capa orgánica se separó, se añadió NaCl sólido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través del tubo PL-tiol MP SPE para eliminar el catalizador de paladio. El filtrado se concentró y después se purificó por prep LC/MS usando 5-95% de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,1%. El ácido fórmico se eliminó utilizando el tubo Strata SCX SPE para dar un producto deseado (Compuesto 238), como base libre (81 mg, 82%). <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09 (s, 9H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.74-2.95 (m, 7H), 3.88-4.14 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 7.66 (d, 1H). LCMS (+ESI) m/z 374.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0262]** Esta transformación se consigue también mediante el calentamiento de la mezcla de reacción en un reactor de microondas a 160°C durante 20 minutos. El compuesto anterior también se purifica por preparativa LC/MS usando 5-95% gradiente de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,1%.

**[0263]** Los Compuestos 239 a 273 se sintetizaron de la misma manera como se describe para el Compuesto 238 usando diferentes ácidos borónicos o ésteres de pinacol en lugar de ácido ciclopentenilboronic. Por ejemplo, el Compuesto 254 se sintetizó usando 4 - ácido cianofenilborónico en lugar de ácido ciclopentilbórico.

**[0264]** El Compuesto 274 se sintetizó de la misma manera que el compuesto 238 excepto que 3, 6- se eliminó éster de pinacol de ácido borónico se usó en lugar de ácido ciclopentilbórico y el grupo Boc con - dihidro-2H-piridina-1-terc-butoxicarbonil-4 de TFA en DCM usando el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 2 anterior.

**[0265]** EJEMPLO 20: Preparación de (S) - 7- metil- N-(3- metil- 1- (metilamino)- 1- oxopetan- 2- il)- 4- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 275)



**[0266]** Paso 1: Preparación de N-benciloxicarbonil-L-leucina-N-metilamida (20A). A una solución de N-benciloxicarbonil-L-leucina (1,18 g, 4,45 mmol), hidrocloreto de metilamina (0,60 g, 8,90 mmol) y DIEA (3,0 ml, 17,2 mmol) en DMF (40 ml) se añadió TBTU (1,43 g, 5,6 mmol) a 0°C en dos lotes por 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre salmuera y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se filtró a través de una almoadilla corta de gel de sílice con EtOAc para dar el producto 20A en bruto (1,20 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (+ESI) m/z 301.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**[0267]** Paso 2: Preparación de L-leucina-N-metilamida (20B). Una mezcla del Intermedio 20A (1,20 g, 4,31 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (300 mg) en MeOH (30 ml) se hidrogenó con un agitador Parr bajo 55 psi de gas hidrógeno durante 3 horas. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se evaporó y se destiló azeotrópicamente con EtOAc para dar el Intermedio deseado 20B como un sólido blanco (rendimiento cuantitativo). LCMS (+ESI) m/z 145.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0268]** Paso 3: Preparación de (S) - terc-butílico del ácido 3- bromo- 1- (4- metil- 1- (metilamino)- 1- oxopetan- 2- ilcarbamoyl)- 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 7 (8H)- carboxilato de etilo (20C). A una solución de 3- bromo- 7- (terc-butoxicarbonil) 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina-1 - carboxílico (11) (0,53 g, 1,53 mmol), L-leucina-N-metilamida (0,26 g, 1,80 mmol) y DIEA (0,5 ml, 2,9 mmol) en DMF (20 ml) se añadió TBTU (0,69 g, 2,15 mmol) en dos lotes más de 10 minutos a 0°C. Después de agitar a 0°C a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se inactivó con agua y se evaporó a vacío. El residuo se extrajo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc. La capa

orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna con 70% a 100% de EtOAc/hexanos para dar el producto deseado 20C como un aceite (rendimiento al 48%). LCMS (+ESI) m/z 474.1, 475.1 [M+H]<sup>+</sup>.

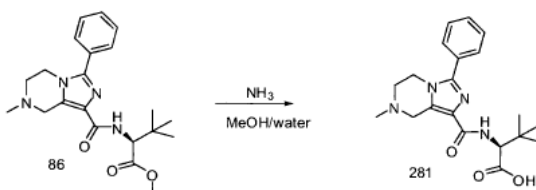
5 **[0269] Paso 4:** Preparación de (S) - 3- bromo- 7- metil- N-(3- metil- 1- (metilamino)- 1- oxopetan- 2- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (20D) A una solución del Intermedio 20C (0,35 g, 0.74 mmol) en TFA/DCM (20 mL, 1: 1) se removió a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la evaporación del TFA y DCM, se extrajo el residuo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y iPrOH/DCM (1: 9) dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para dar el intermedio libre de amino (0,27 g, rendimiento al 98%). A una solución del intermedio amino (0,27 g, 0,73 mmol) en THF se añadió AcOH (45 ml, 0,79 mmol) y paraformaldehído (0,50 ml, 37% aq. 6.16 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0.20 g, 0.94 mmol) . Después de remover a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó el THF. Se extrajo el residuo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y iPrOH/DCM (1: 9) dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para dar el compuesto 20D (rendimiento al 89%). LCMS (+ESI) m/z 386.0, 389.1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **[0270] Paso 5:** Preparación de (S) - 7- metil- N-(3- metil- 1- (metilamino)- 1- oxopetan- 2- il)- 4- fenil5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 275) Una mezcla de compuesto intermedio 20D (50 mg, 0,13 mmol), carbonato de potasio (32 mg, 0,23 mmol), ácido fenilborónico (0,20 mmol) y paladio tetraquis (8 mg) en dioxano (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 100°C en un vial sellado durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de un catalizador de paladio secuestrador a base de tiol. El residuo se concentró a sequedad, al que se añadió MeOH (0,5 ml). La solución se filtró para eliminar el material insoluble y se purificó con HPLC preparado LC-MS usando un gradiente de 5% de MeCN/ agua al 95 de MeCN/ agua (0,1% ácido fórmico) en 15 min. Las fracciones puras se evaporaron con una SpeedVac Savant. El aceite resultante se recogió en DCM (1,0 ml) y se diluyó con hexano (1,0 ml). La evaporación bajo flujo de aire con calentamiento suave proporcionó el Compuesto 275 como un producto sólido de color blanco (rendimiento al 56%). LCMS (+ESI) m/z 384.1 [M+H]<sup>+</sup>

20 **[0271]** Los compuestos 276 a 280 se sintetizaron de la misma manera que el compuesto 275 excepto que un ácido borónico diferente se utilizó en lugar de ácido fenilborónico. Por ejemplo, para la síntesis del compuesto 277, 3- fluoro- 4- clorofenil borónico se usó en lugar de ácido fenilborónico.

25 **[0272] EJEMPLO 21** Preparación de (S) -3, 3- dimetil- 2- (7 - metil- 3- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5a] pirazina-1 - carboxamido) butanoico (Compuesto 281)

35



40

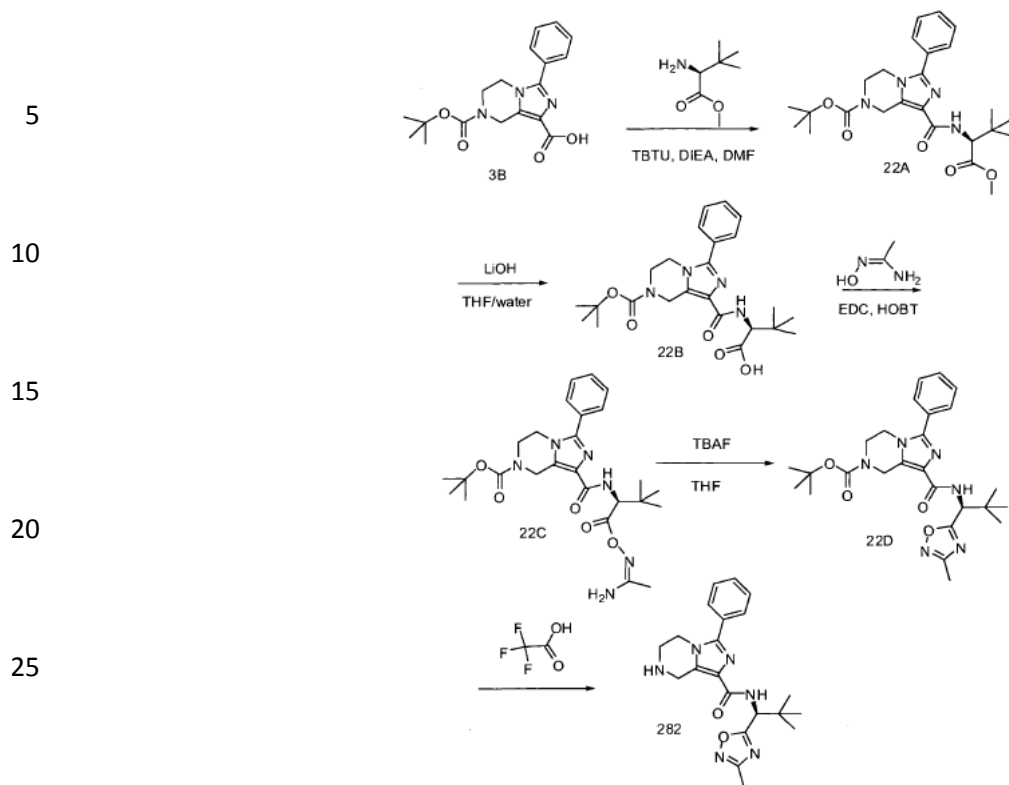
45 **[0273]** A una solución de (S) - metil 3, 3- dimetil- 2- (7- metil- 3- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahidro-imidazo [1, 5- a] pirazina1-carboxamido) butanoato de etilo (Compuesto 86; 0,05 g, 0,13 mmol) en metanol/agua se añadió amoníaco metanólico 7N y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con 10% de i-PrOH/DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el Compuesto 281 (0.021g, 43%). 1H- NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ: 0.99 (s, 9H) , 2.41 (s, 3H) , 2.74 (m, 2H) , 3.85 (s, 2H) , 4.03 (t, 2H) , 4.30 (d, 1H) , 7.48 (m, 3H) , 7.73 (m, 2H) , 12.95 (s, 1H); LCMS (+ESI) m/z 371.1 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**[0274] EJEMPLO 22:** Preparación de (S) - N- (2, 2- dimetil- 1- (3- metil- 1, 2, 4- oxadiazol- 5- il) propil)- 3- fenil5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Compuesto 282)

55 **[0275] Paso 1:** Preparación de (S) - terc-butil 1- (1- metoxi-3, 3- dimetil- 1- oxobutan- 2- ilcarbamoil)- 3- fenilo 5, 6- dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 7 (8H)- carboxilato de etilo (Intermedio 22A). A una solución de 7- (terc-butoxicarbonil)3- fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxílico (Intermedio 3B) (2,0 g, 5,82 mmoles) en DMF se añadió (S) - metilo 2 - amino- 3, 3- dimetilbutanoato (1,18 g, 8,15 mmol), seguido de DIEA (2,26 g, 17,47 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min y se añadió TBTU (2,43 g, 7,57 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10- 50% de gradiente para dar el Intermedio 22A 2,73 g (98%). LCMS (+ESI) m/z 470.0 [M+H]<sup>+</sup>.

65



**[0276] Paso 2:** Preparación de (S) - 2- (7- (terc-butoxicarbonil)- 3- fenilo- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina-1 - carboxamido)- 3, 3- ácido dimetilbutanoico (Intermedio 22B). El Intermedio 22A (2,73 g, 5,80 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido de litio (0,70 g, 29 mmol) en agua (4 ml) y la mezcla se agitó en baño de hielo durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se enfrió en un baño de hielo y se acidificó a pH 4 con HCl 1N. El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 40°C para obtener el Intermedio 22B (2,29 g, 86%) como un sólido blanco. 1H- NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.97 (s, 9H) , 1.44 (s, 9H) , 3.67 (m, 2H) , 4.14 (t, 2H) , 4.48 (d, 1H) , 4.84 (s, 2H) , 7.49 (m, 3H) , 7.72 (m, 2H); LCMS (+ESI) m/z 457.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0277] Paso 3:** Preparación de (S, Z) - terc-butil 1 - (1 - (1 - aminoethylideneamino)oxi) - 3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2ylcarbamoyl) - 3 - fenil-5, 6 - dihidroimidazo [1, 5 - un] pirazina-7 (8H) - carboxilato de etilo (Intermedio 22C). El Intermedio 22B (0,25 g, 0,55 mmol) se disolvió en DMF y se añadió EDCI (0,17 g, 0,87 mmol), seguido por HOBT (0,12 g, 0,87 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y (Z) - Se añadió N'-hidroxi-acetimidamida (0,06 g, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución 2 N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS (+ESI) m/z 1025.2 [2M+H]<sup>+</sup>.

**[0278] Paso 4:** Preparación de (S) - terc- butilo 1- (2, 2- dimetil- 1- (3- metil- 1, 2, 4- oxadiazol- 5- il) propilcarbamoyl) 3- fenil- 5, 6- dihidroimidazo [1 , 5- a] pirazina- 7 (8H)- carboxilato de etilo (Intermedio 22D). El Intermedio 22C (0,20 g, 0,39 mmol) se disolvió en una solución 1 N de TBAF en THF (0,55 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche, se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice preparativa eluyendo con acetato de etilo/hexanos 10- 50% de gradiente para dar el Intermedio 22D 88 g (400%). 1.09 (s, 9H) , 1.51 (s, 9H) , 2.40 (s, 3H) , 3.78 (m, 2H) , 4.11 (m, 2H) , 5.01 (m, 2H) , 5.37 (d, 1H) , 7.35 (m, 3H) , 7.64 (m, 2H) , 7.78 (d, 1H); LCMS (+ESI) m/z 495.1 [M+H]<sup>+</sup>.

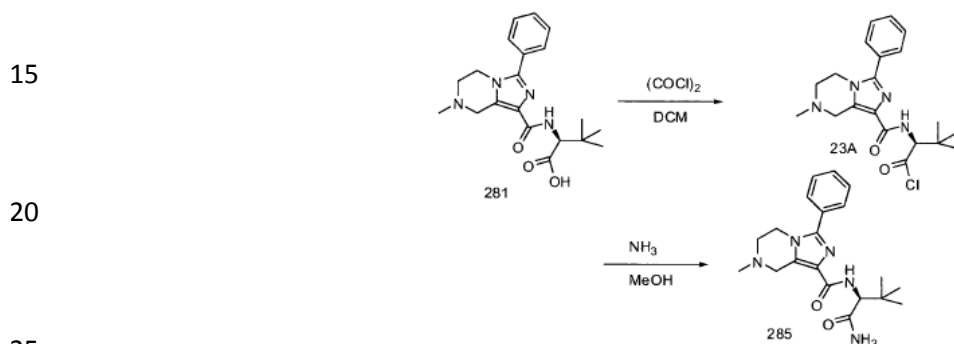
**[0279] Paso 5:** Preparación de (S) - N-(2, 2 - dimetil-1 - (3 - metil-1, 2, 4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 282).

**[0280]** El Intermedio 22D (170 mg, 0,34 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla resultante se removió durante 2 horas. La mezcla se concentró, se neutralizó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar de Compuesto 282 (125 mg, 87%). 1H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ: 1.09 (s, 9H) , 2.40 (s, 3H) , 3.78 (m, 2H) , 4.11 (m, 2H) , 5.01 (m, 2H) , 5.37 (d, 1H) , 7.35 (m, 3H) , 7.64 (m, 2H) , 7.78 (d, 1H), LCMS (+ESI) m/z 395.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0281]** El Compuesto 283 se sintetizó de la misma manera como se describe anteriormente para el compuesto 282 excepto que N<sup>o</sup>hidroxi-2, 2 - dimetilpropanimidamide se utilizó en lugar de (Z) - N<sup>o</sup>-hidroxiacetimidamide en el paso 3 y el compuesto final fue metilado usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

5 **[0282]** El Compuesto 284 se sintetizó de la misma manera como se describe anteriormente para el compuesto 282 excepto que N<sup>o</sup>hidroxi-2, 2 - se hizo reaccionar N<sup>o</sup>-hidroxiacetimidamide en el paso 3 y el compuesto final - se utilizó imidamide dimetilpropano en lugar de (Z) con (1 - etoxi-ciclopropoxi) trimetilsilano usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 anterior.

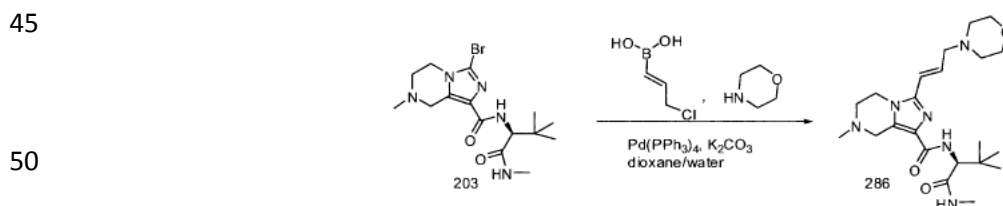
10 **[0283]** EJEMPLO 23 Preparación de (S) - N- (1- amino- 3, 3- dimetil- 1- oxobutan- 2- il) - 7- metilo -3- fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 285)



**[0284]** Paso 1: Preparación de (S) - 3, 3 - dimetil-2 - (7 - metil-3 - fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina 1 - carboxamido) de cloruro de butanoilo (23A) . A una solución de (S) - 3, 3 - dimetil-2 - (7 - metil-3 - fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamido) butanoico (Compuesto 281) (0,11 g, 0,30 mmol) en DCM se le añadió cloruro de oxalilo (0,08 g, 0,60 mmol) seguido de una cantidad catalítica de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y el disolvente se evaporó, se añadió tolueno (2 ml) y la mezcla se concentró de nuevo. El producto resultante (Intermedio 23A) se secó bajo vacío y luego se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 **[0285]** Paso 2: Preparación de (S) - N-(1 - amino-3, 3 - dimetil-1 - il - oxobutan-2) - 7 - metil-3 - fenil-5, 6, 7, 8tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 285). Intermedio 23A (0,11 g, 0,3 mmoles) se disolvió en THF (2 ml) y se añadió solución de amoníaco 7M en metanol. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante prep LC/MS usando 5-95% gradiente de acetonitrilo/ agua con 0,1% con ácido fórmico al 0,1% para dar el Compuesto 285 como una sal de formiato (20 mg, 15%). 1H- NMR (400 MHz, CD3OD)  $\delta$ : 1.11 (s, 9H) , 2.59 (s, 3H) , 2.93 (m, 2H) , 4.09 (m, 2H) , 4.21 (m, 2H) , 4.40 (m, 1H) , 7.51 (m, 3H) , 7.72 (m, 2H) , 8.31 (s, 1H); LCMS (+ESI) m/z 370.2 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **[0286]** EJEMPLO 24 Preparación de (S, S) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (3morpholinoprop-1 - enil) - 5, 6 , 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 286)

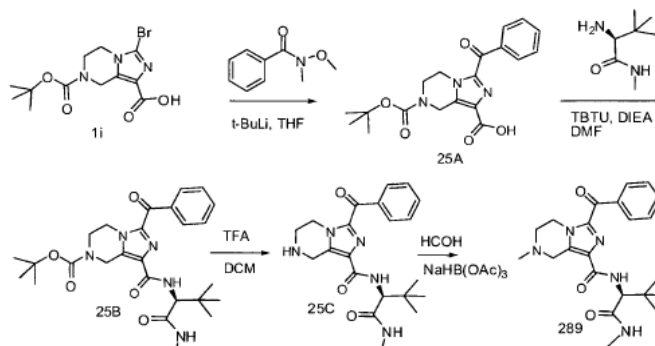


**[0287]** (S) - 3 - bromo-N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1 , 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 203; 0,12 g, 0,31 mmol) se disolvió en dioxano (4 ml) y (E) - 3chloroprop-1 - se añadió ácido enylboronic (0,037 g, 0,31 mmol), seguido por K2CO3 (0,11 g, 0,82 mmol), morfolina (0,054 g, 0,66 mmol) y agua (0,80 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno y se añadió Pd (PPh3) se añadió 4 (0,019 g, 0,017 mmol). La mezcla se sometió a irradiación de microondas a 160°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de celite. La capa orgánica se concentró, se lavó con agua, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró de nuevo. El residuo se purificó mediante preparación LC/MS usando 5-95% gradiente de acetonitrilo/ agua con ácido fórmico al 0,1% para proporcionar el Compuesto 286 (0,035 g, 34%) como un sólido amarillo. 1H- NMR (400 MHz, CDCl3)  $\delta$ : 1.07 (s, 9H) , 2.52 (s, 3H) , 2.81 (d, 3H) , 2.89 (t, 2H) , 2.97 (m, 3H) , 3.28 (s, 1H) , 3.58 (d, 1H) , 3.99 (m, 8H) , 4.35 (d, 1H) , 6.11 (m, 1H) , 6.68 (m, 2H) , 7.71 (m, 1H); LCMS (+ESI) m/z 433.3 [M+H]<sup>+</sup>.

65 **[0288]** Los Compuestos 287 y 288 se sintetizaron de la misma manera que el compuesto 286, excepto que otra amina se utiliza en lugar de morfolina. Por ejemplo, el Compuesto 287 se sintetizó usando piperidina en lugar de

morfolina.

**[0289]** EJEMPLO 25: Preparación de (S) - 3 - benzoil-N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metilo-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5-a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 289)



**[0290]** Paso 1: Preparación de 3 - benzoil-7 - (terc-butoxicarbonil) - 5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-ácido 1carboxílico (25A). Bajo una atmósfera de nitrógeno Compuesto 11 (0,15 g, 0,43 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se añadió N-metoxi-N-metilbenzamida (0,14 g, 0,86 mmol). La solución resultante se enfrió a -78°C y se añadió terc-butilo litio (1,7 M en THF, 1,02 ml, 1,73 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó y se enfrió durante 1 hora y se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró, se acidificó a pH 6 con 5% de TFA y se extrajo con 20% de i-PrOH/DCM. La capa orgánica se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar 25A producto (0,072 g, 45%). LCMS (+ESI) m/z 372.1 [M+H]<sup>+</sup>.

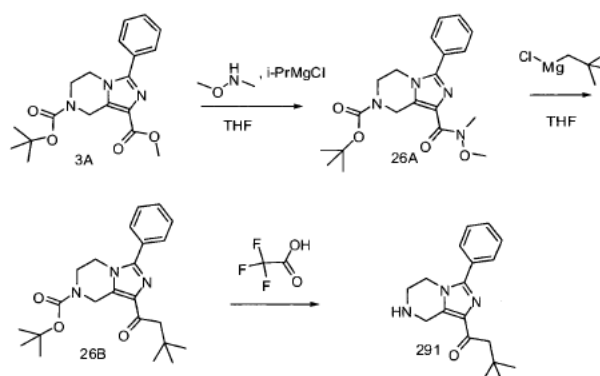
**[0291]** Paso 2: Preparación de (S) - terc-butilico 3 - benzoil-1 - (3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 5, 6 - dihidroimidazo [1, 5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de metilo (25B). El Intermedio 25B se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente para el compuesto 22A en el Ejemplo 22, excepto que el producto intermedio 25A se utilizó en lugar de 3B y L-terc-leucina en lugar de (S) - metil 2 - amino-3, 3 - dimetilbutanoato. LCMS (+ESI) m/z 498.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0292]** Paso 3: Preparación de (S) - 3 - benzoil-N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 5, 6, 7, 8tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (25C). El Intermedio 25C se sintetizó de la misma manera como se describe anteriormente para el Compuesto 2, excepto que se utilizó el Compuesto 25B en lugar del Compuesto 1.

**[0293]** Paso 4: Preparación del Compuesto 289. El Compuesto 289 se sintetizó de la misma manera como se describe anteriormente para el Compuesto 48 en el Ejemplo 5 excepto que se utilizó 25C en lugar del Compuesto 2. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.04 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 2.75 (d, 3H), 2.93 (t, 2H), 4.03 (d, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.64 (m 1H), 7.86 (d, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.31 (d, 2H); LCMS (+ESI) m/z 412.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0294]** El Compuesto 290 se sintetizó de la misma manera que el compuesto 289 excepto que se utilizó isocianatobenceno en lugar de N-metoxi-N-metilbenzamida.

**[0295]** EJEMPLO 26: Preparación 3, 3 - dimetil-1 - (3 - fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazin-1 - il) butan-1 - uno 2, 2, 2 - trifluoroacetato de (Compuesto 291)



**[0296]** Paso 1: Preparación de (terc-butil 1 - (metoxi (metil) carbamoil) - 3 - fenil-5, 6 - dihidroimidazo [1, 5 - a]



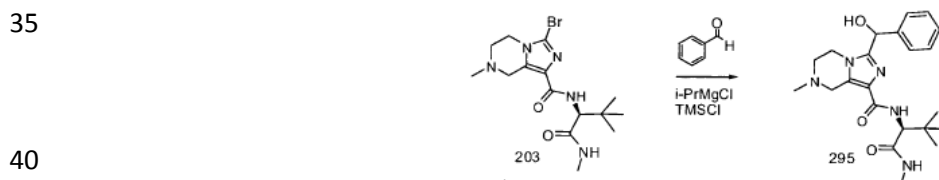
pirazina-7 (8H) - carboxilato de etilo (Intermedio 26A). Bajo una atmósfera de nitrógeno 7 - terc-butil 1 - metil 3 - fenil-5, 6dihidroimidazo [1, 5- a] pirazina-1, 7 (8H) - dicarboxilato de dimetilo (Intermedio 3A) (1,50 g, 4,20 mmol) se disolvió en THF (6 ml) y se añadió N, O-dimetil-hidroxilamina hidrocioruro (1,23 g, 12,59 mmol). La suspensión resultante se enfrió a -20°C y se añadió una solución de iPrMgCl (2M, 6,3 ml, 12,59 mmol) en THF gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó durante 20 min a -10°C y después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre anhídrido Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el Intermedio 26A como un sólido blanco (1,35 g, 83%). 1H- NMR (400 MHz, EDCI3) δ: 1.52 (s, 9H), 3.63 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.65 (m, 2H); LCMS (+ESI) m/z 387.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0297] Paso 2:** Preparación de terc-butil 1 - (3, 3 - dimetilbutanoil) - 3 - fenil-5, 6 - dihidro-imidazo [1, 5 - a] pirazina-7 (8H) - carboxilato de metilo (26B). El Compuesto 26A (0,10 g, 0,26 mmol) se disolvió en THF y se enfrió a 0 ° C y se añadió cloruro de magnesio neopentilo (1 M en éter dietílico, 0,35 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado solución y se extrajo con EtOAc. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarápida preparativa sobre sílice, eluyendo con 20 - 80% de gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el Intermedio 26B (0,08 g, 77%).

**[0298] Paso 3:** Preparación de 3, 3 - dimetil-1 - (3 - fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo-[1, 5 - a] pirazin-1 - il) butan-1-ona 2, 2, 2 - trifluoroacetato de (Compuesto 291). El Intermedio 26B (0,08 g, 0,20 mmol) se disolvió en DCM y TFA se añadió. La mezcla resultante se removió durante 2 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y acetonitrilo y se liofilizó para producir el producto deseado como una sal de TFA. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de una columna de tubo SPE de SCX, eluyendo con amoniaco 2 N en metanol para proporcionar el Compuesto 291 (0,055 g, 90%) como una base libre. 1H- NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.05 (s, 9H), 2.87 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.67 (m, 2H); LCMS (+ESI) m/z 298.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0299]** El Compuesto 292 se sintetizó mediante el mismo procedimiento como se describe anteriormente para el compuesto 48 en el Ejemplo 5, excepto que el Compuesto 291 se utilizó en lugar del Compuesto 2. Del mismo modo, el compuesto 293 se sintetizó de la misma manera, excepto que en el paso 2, 2- metil- 1- bromuro de propenylmagnesium se utilizó en lugar de cloruro de magnesio neopentilo. Del mismo modo, el compuesto 294 se sintetizó como se describió anteriormente, excepto que en el Paso 2, 3- fenil-1 - bromuro de propilmagnesium se utilizó en lugar de cloruro de neopentylmagnesium.

**[0300] EJEMPLO 27:** Preparación de N-((S) - 3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (hidroxi (fenil) metil) - 7 - metil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 295)



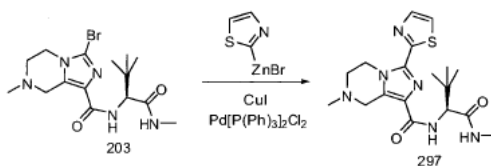
**[0301]** En una atmósfera de (S) de nitrógeno - 3 - bromo-N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - methyl-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 203) (0,050 g, 0,13 mmol) se disolvió en THF y se añadió cloruro de trimetilsililo (0,045 g, 0,41 mmol). La solución resultante se removió durante 3 horas. La solución de cloruro de isopropilmagnesium se añadió (2 M en THF, 0,27 ml, 0,54 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió benzaldehído (0,028 g, 0,26 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó en frío durante 40 minutos. La mezcla se inactivó a 0°C con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se agitó durante 10 min y se concentró. La mezcla de reacción se extrajo varias veces con 20% de i-PrOH/DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante preparación LC/MS usando 5-95% gradiente de acetonitrilo/ agua con ácido fórmico al 0,1%. El material resultante se filtró a través de tubo de Strata SCX SPE para dar (0,010 g, 18%) del Compuesto 295 como una base libre. 1H- NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.05 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.75 (m, 5H), 3.69 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 7.53 (t, 2H), 5.97 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (m, 4H); LCMS (+ESI) m/z 414.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0302]** El Compuesto 296 se sintetizó como se describe anteriormente para el compuesto 295 excepto que se usó ciclopropanocarboxaldehído en lugar de benzaldehído.

**[0303] EJEMPLO 28** Preparación de (S) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (methylaminol-1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (thiazol-2-il) - 5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 297)

**[0304]** El Compuesto 203 (20 mg, 52 mmol) se disolvió en 500 ml de THF en un vial de microondas. CuI (10 mg, 52 mmol) y Pd [P (Ph) 3] 2Cl<sub>2</sub> (3,6 mg, 5 mmol) se añadió seguido por el 2 - tiazolilo cinc (II) bromuro de (104 ml de solución 0,5 M, 52 umol). El vial se tapó y la mezcla se sometió a irradiación de microondas con calentamiento a 160°C durante 5 minutos, después de cuyo tiempo la reacción fue 50% completa por LC/MS. La adición de más equivalentes de reactivo de cinc fue seguida de la irradiación y calefacción no para conducir la reacción hasta su finalización.

5



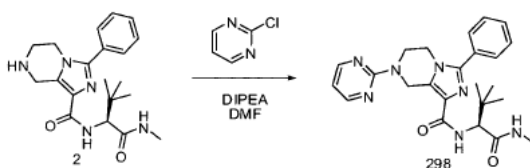
10

**[0305]** La reacción se inactivó mediante la adición de 2 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM (2x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 100% de EtOAc a 5% de MeOH en EtOAc para proporcionar el producto deseado, el Compuesto 297, como un sólido amarillo (2 mg), CLEM (IEP +) m / z 391,3 [M + H]<sup>+</sup>.

15

**[0306]** EJEMPLO 29: Preparación de N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (pirimidina 2-il) - 5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 298)

20



25

**[0307]** El Compuesto 2 (15 mg, 35 μmol) se disolvió en DMF (3 ml). Se añadió DIPEA seguido por el 2-cloropirimidina. La reacción se sometió a irradiación de microondas y se calentó a 160°C durante 15 minutos y luego durante otros 5 minutos en las mismas condiciones hasta su finalización. La reacción se inactivó mediante la adición de 2 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo de DCM (2x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante preparativa CL/EM usando un gradiente de 10 minutos de 70% de agua/ acetonitrilo a 10% de agua/ acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como modificador. El producto deseado, el Compuesto 298, se aisló como un aceite claro (11 mg, rendimiento del 68%). LCMS (+ESI) m/z 448.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

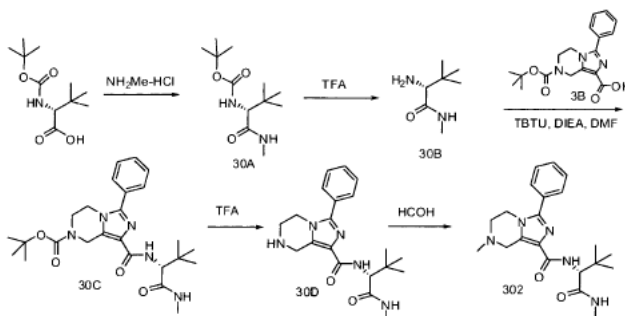
35

**[0308]** Los compuestos 299-301 se sintetizaron de la misma manera como se describe anteriormente para el Compuesto 298, excepto que los diferentes heterociclos halogenados se utilizaron en lugar de la 2 - cloropirimidina. Por ejemplo, para el Compuesto 301, se utilizó 2 - cloropirazina en lugar de 2 - cloropirimidina.

40

**[0309]** EJEMPLO 30: Preparación de (R) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 302)

45



50

**[0310]** Paso 1: Preparación de (R) - terc-butyl(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - x butan-2 - il) carbamato de metilo (Intermedio 30A). A una solución fría de (R) - 2 - (terc-butoxicarbonilamino) - 3, 3 - ácido dimetilbutanoico (0,50 g, 2,16 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió hidrócloruro de metilamina (0,48 g, 7,13 mmol), seguido por DIEA (1,67 g, 12,9 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 20 min y se añadió TBTU (0,76 g, 2,37 mmol) se añadió y la agitación continuó durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó sucesivamente con solución acuosa de KHSO<sub>4</sub> al 5%, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para obtener el Intermedio 30A (0,41 g, 77%).

55

**[0311]** Paso 2: Preparación de (R) - 2 - amino-N, 3, 3 - trimetil butanamida. Intermedio 30A (0,40 g, 1,67 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió TFA (1,5 ml). La mezcla resultante se removió durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se liofilizó para dar el Intermedio 30B (sal de TFA) en un rendimiento cuantitativo.

60

**[0312]** Paso 3: Preparación de (R) - terc-butyl 1 - (3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il)carbamatoil) - 3 - fenil-5, 6 - dihidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-7 (8H) - carboxilato de etilo (Intermedio 30C). El Intermedio 30B (0,088 g,

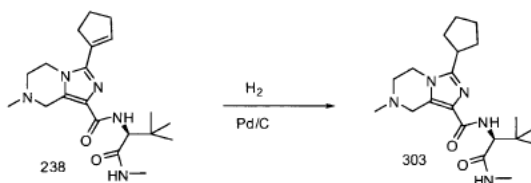
65

0,61 mmol) se disolvió en DMF y el compuesto 3B (0,15 g, 0,44 mmol) seguido de DIEA (0,34 g, 2,62 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min, se añadió TBTU (0,154 g, 0,48 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida preparativa, eluyendo con 10- 60% de gradiente de acetato de etilo / hexano para obtener el Intermedio 30C (0,18 g, 88%). LCMS (+ESI) m/z 470.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0313] Paso 4:** Preparación de (S) - N- (3, 3- dimetil- 1- (metilamino)- 1- oxobutano- 2- il)- 3- fenil- 5, 6, 7, 8- tetrahidroimidazo [1, 5- a] pirazina- 1- carboxamida (Intermedio 30D) El Intermedio 30D se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente en el Ejemplo 2, excepto que el producto intermedio 30C se utilizó en lugar del Compuesto 1. LCMS (+ESI) m/z 370.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0314] Paso 5:** Preparación del Compuesto 302. El Compuesto 302 se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente en el Ejemplo 5, excepto que se utilizó el compuesto intermedio 30D en lugar del Compuesto 2. LCMS (+ESI) m/z 384.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0315] EJEMPLO 31:** Preparación de (S) - 3 - ciclopentil-N-(3,3-dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7-metil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 303)

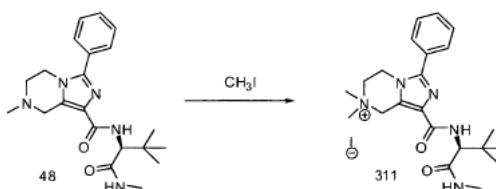


**[0316]** Paladio sobre carbono (húmedo) (0,014 mg, 0,013 mmol) se suspendió en metanol (1 ml) y se transfirió bajo nitrógeno en un recipiente de reacción de hidrogenación seguido de metanol (1 ml). (S) - 3 - ciclopentil-N-(3, 3 - dimetil-1 (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 carboxamida (0,062 g, 0,17 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se hidrogenó a 60 psi durante 2 h -. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, eluyendo el producto con amoníaco metanólico 2N para proporcionar el Compuesto 303 (0,05 mg, 78%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.01 (s, 9H) , 1.55 (m, 2H) , 1.76 (m, 2H) , 1.87 (m, 2H) , 2.39 (s, 3H) , 2.69 (m, 5H) , 2.90 (s, 1H) , 3.84 (m, 4H) , 4.28 (s, 1H) , 6.40 (m, 1H) , 7.59 (d, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 376.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0317]** El Compuesto 304 se sintetizó de la misma manera que la descrita anteriormente para el Compuesto 303 excepto que el Compuesto 243 se usó en lugar del Compuesto 238. Del mismo modo, el Compuesto 305 se sintetizó como se describe, excepto que el Compuesto 256 se usó en lugar del Compuesto 238. El Compuesto 306 se sintetizó de la misma manera, excepto que el Compuesto 257 se usó en lugar del Compuesto 238. Del mismo modo, el Compuesto 307 se sintetizó de la misma forma, excepto que el Compuesto 287 se usó en lugar del Compuesto 238.

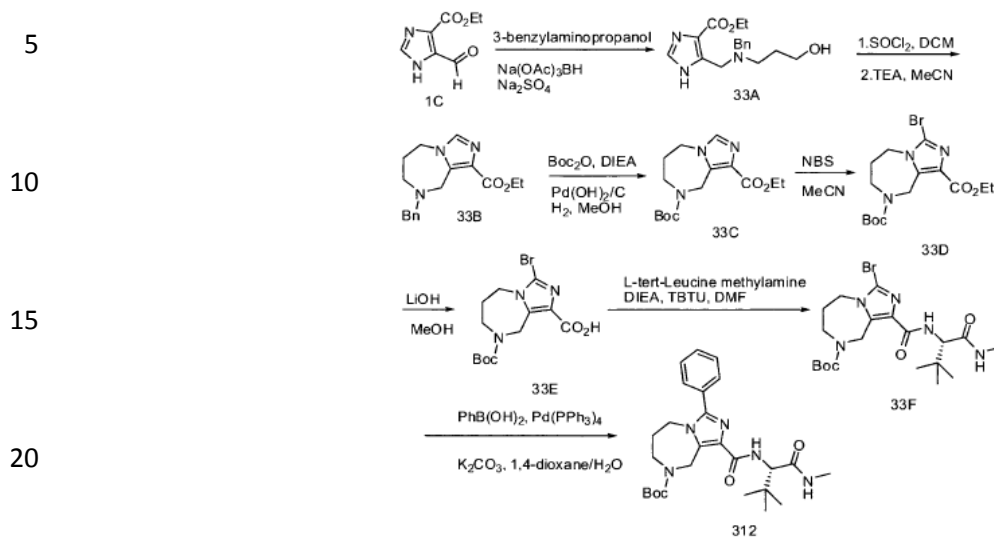
**[0318]** El Compuesto 308 se sintetizó de la misma manera que la descrita anteriormente para el Compuesto 303, excepto que el Compuesto 288 se usó en lugar del Compuesto 238. Del mismo modo, el Compuesto 309 se sintetizó como se describe anteriormente, excepto que el Compuesto 286 se usó en lugar del Compuesto 238. El Compuesto 310 se sintetizó de una manera similar, excepto que el Compuesto 266 se usó en lugar del Compuesto 238.

**[0319] EJEMPLO 32:** Preparación de (S) - 1 - (3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7, 7-dimetil-3 - fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-7 - io yoduro (Compuesto 311)



**[0320]** (S) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5, 6, 7, 8 - tetrahidroimidazo [1, 5 - a] pirazina-1 - carboxamida (Compuesto 48; 0,09 g, 0,24 mmol) se disolvió en acetona (2 ml) y se añadió yoduro de metilo (0,038 g, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se removió durante 18 horas. La mezcla se concentró, se añadió acetato de etilo y el sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado, el compuesto 311 (0,031 g, 24%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ: 0.93 (s, 9H) , 2.59 (d, 3H) , 3.30 (s, 6H) , 3.86 (t, 2H) , 4.32 (d, 1H) , 4.57 (t, 2H) , 5.06 (dd, 2H) , 7.54 (m, 4H) , 7.82 (m, 2H) , 8.17 (m, 1H); LCMS (+ESI) m/z 398.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0321] EJEMPLO 33: Preparación de (S) - terc-butyl-1-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) 3 - fenil-6, 7 - dihidro-5H-imidazo [1, 5 - un] [1, 4] diazepina-8 (9H) - carboxilato de etilo (Compuesto 312)**



**[0322] Paso 1:** Preparación de intermedios 33A. Compuesto 1C (5,4 g) se removió con 3- benzylaminopropanol (1,0 equiv) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro (10 g) en THF durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,0 equiv) y la mezcla se removió a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó para dar el Intermedio bruto 33A (12,05 g) que se usó sin purificación adicional.

**[0323] Paso 2:** Preparación de intermedios 33B. A una solución de 33A (10,05 g) en DCM (100 ml) se añadió cloruro de tionilo (11,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y se vertió cuidadosamente en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se pasó a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. La evaporación del acetato de etilo dio el correspondiente intermedio de cloro (6,0 g) que (inmediatamente) se volvió a disolver en MeCN y TEA (7,8 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre acetato de etilo y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna con 4% a 10% de MeOH/DCM (con 1% de TEA) para dar el Intermedio 33B (2,71 g).  $^1\text{H NMR}$  (CDC13)  $\delta$  7.41 (s, 1H), 7.24 - 7.31 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.11 - 4.13 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.03 - 3.06 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H).

**[0324] Paso 3:** Preparación de intermedios 33C. Una mezcla del Intermedio 33B (2,71 g), di-terc-butilo (2,17 g), 10% de hidróxido de paladio sobre carbono (1,5 g) y DIEA (2,4 ml) en MeOH (50 ml) se colocó bajo 90 psi de hidrógeno en un agitador Parr durante veinticuatro horas. Después de la filtración y la evaporación de MeOH, el residuo se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para dar el Intermedio 33C (2,35 g).

**[0325] Paso 4:** Preparación de intermedios 33D. A una solución de Intermedio 33C (2,32 g) en MeCN (40 ml) se añadió NBS (1,67 g) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante cuatro horas, se añadió más NBS (0,66 g) y se agitó durante tres horas adicionales. A continuación, MeCN se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó para dar el Intermedio 33D (2,72 g).  $^1\text{H NMR}$  (EDCl3)  $\delta$  1.37 (m, 12H), 1.95 (br, 2H), 3.73 (br, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.23-4.37 (m, 2H), 4.95 (br, 2H).

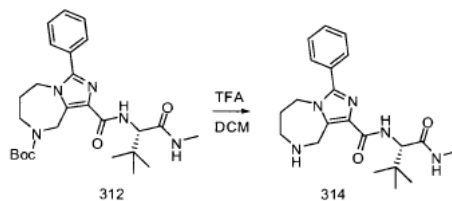
**[0326] Paso 5:** Preparación de intermedios 33E. Una solución de Intermedio 33D (2,72 g) y monohidrato de hidróxido de litio (0,67 g) en MeOH se calentó a  $65^\circ\text{C}$  durante dos horas. Después de la evaporación de MeOH, el residuo se extrajo entre EtOAc y agua (pH 3). La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para dar el ácido carboxílico Intermedio 33E (2,34 g).

**[0327] Paso 6:** Preparación de intermedios 33F. A una solución de Intermedio 33E (0,68 g), L-terc-leucina N-metilamida (0,37 g) y DIEA (0,66 ml) en DMF (15 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió TBTU (0,72 g). Después de agitar durante dos horas, la DMF se removió por evaporación bajo presión reducida. El residuo se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna con 80% a 100% de EtOAc /hexanos para dar el Intermedio 33F (0,52 g).

**[0328]** Paso 7: Preparación del compuesto 312. Una mezcla de Intermedio 33F (0,52 g), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,1 g), carbonato de potasio (0,30 g) y ácido fenilborónico (0,20 g) en dioxano (10 ml) y agua (5 ml) se calentó a 100°C durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna con 60% a 100% de EtOAc /hexanos para dar el compuesto 312 (0,48 g).

**[0329]** El compuesto 313 se preparó de la misma manera que el compuesto 312, excepto 4 - cloro- 2- fluorofenil borónico se usó en lugar de ácido fenilborónico.

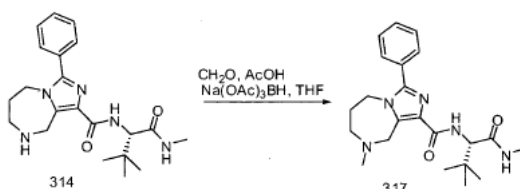
**[0330]** EJEMPLO 34: Preparación de (S) - N- (3, 3 - dimetil-1 - (metilamino)- 1- oxobutan- 2- il) - 3- fenil- 6, 7, 8, 9- tetrahidro- 5H- imidazo [1, 5- a] [1, 4] diazepina- 1- carboxamida (Compuesto 314)



**[0331]** Una solución del Compuesto 312 (0,48 g) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se removió a temperatura ambiente durante treinta minutos. Los disolventes se eliminaron por evaporación a presión reducida y el residuo se extrajo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad bajo presión reducida para dar el Compuesto 314 (0,38 g).

**[0332]** El Compuesto 315 fue sintetizado de la misma manera como se describió anteriormente para el compuesto 314, excepto que se usó 4cloro-2 - fluorofenil borónico en lugar de ácido fenilborónico. Del mismo modo, el Compuesto 316 se sintetizó como se ha descrito anteriormente para el compuesto 314 excepto que 4- metil- 2- fluorofenil borónico se usó en lugar de ácido fenilborónico.

**[0333]** EJEMPLO 35: Preparación de (S) - N- (3, 3 - dimetil-1 - (metilamino)- 1- oxobutan- 2- il) - 8- metil-3 fenil- 6, 7, 8, 9- tetrahidro- 5H- imidazo [1, 5- a] [1, 4] diazepina- 1- carboxamida (Compuesto 317)



**[0334]** A una solución de Compuesto 314 (0,38 g), paraformaldehído acuoso al 30% (0,8 ml) y ácido acético (60 ml) en THF se añadió triacetoxiborohidride de sodio (0,42 g). Después de remover a temperatura ambiente durante dos horas, se eliminó el THF por evaporación a presión reducida. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna con 10% a 60% de MeOH en DCM. Las fracciones puras combinadas se evaporaron para dar un color blanco sólido, que se trituró en EtOAc / DCM (2: 1) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se extrajo entre agua y DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó para dar el Compuesto 317 (0,31 g). 1H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (s, 9H), 1.90 (br, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.04 (br, 2H), 4.16 (br, 2H), 4.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.32 (br, 2H), 5.95 (br, 1H), 7.20 - 7.23 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 5H), 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H). CLEM (IEP +) m/z 398,2 [M+H]<sup>+</sup>.

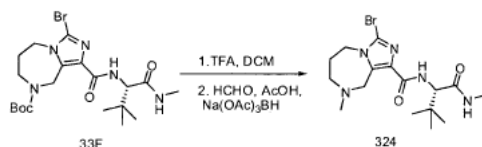
**[0335]** El Compuesto 318 se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del Compuesto 317, excepto que el formaldehído se sustituyó con acetaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 319 se preparó siguiendo el mismo procedimiento, pero sustituyendo el formaldehído con acetona. De una manera similar, el Compuesto 320 se preparó como se describe para el Compuesto 317, pero sustituyendo el formaldehído con isobutiraldehído.

**[0336]** El Compuesto 321 se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto 317 sustituyendo el formaldehído con carboxaldehído ciclopropilo. El Compuesto 322 se preparó siguiendo el mismo procedimiento, pero sustituyendo el formaldehído con isobutiraldehído y la sustitución del Compuesto 314 con el Compuesto 315. El Compuesto 323 se preparó siguiendo el mismo procedimiento, pero sustituyendo el formaldehído con ciclopropil carboxaldehído y sustituyendo el Compuesto 314 con el Compuesto 316.

**[0337]** EJEMPLO 36: Preparación de (S) - 3 - bromo- N-(3, 3 - dimetil- 1- (metilamino)- 1- oxobutan- 2- il)- 8 - metilo

## 6, 7, 8, 9-tetrahidro-5H-imidazo [1, 5-a] [1, 4] diazepina- 1- carboxamida (Compuesto 324)

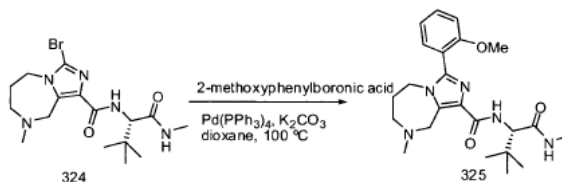
5



10 **[0338]** Una solución del Intermedio 33F (0,73 g) en DCM (10 ml) y TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la evaporación de DCM y TFA, el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y DCM. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se evaporaron a sequedad bajo presión reducida. A una solución del intermedio resultante (0,55 g), AcOH (82 ml) y paraformaldehído acuoso al 37% (0,5 ml) en THF se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,60 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se eliminó el THF por evaporación a presión reducida. El residuo se repartió entre salmuera y DCM y la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 324 (387 mg).

20 **[0339]** EJEMPLO 37: (S) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - x butan-2 - il) - 3 - (2 - metoxifenil) - 8 - metil- 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 325)

25



30

35 **[0340]** Una mezcla de Compuesto 324 (7,7 mg), ácido 2 - metoxifenilborónico (0,038 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (2,5 mg) y carbonato de potasio (3 mg) en dioxano/ agua se calentó a 100°C durante dos horas. La mezcla se filtró a través de un eliminador de paladio basado en tiol y se purificó con LC-MS preparativa para dar el Compuesto 325. LCMS (+ESI) m/z 428.2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

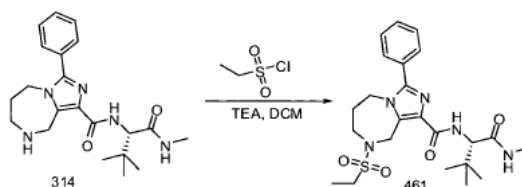
**[0341]** La misma reacción se logra por calentamiento de la mezcla de reacción en un reactor de microondas Biotage a 160°C durante 20 minutos.

40 **[0342]** Los compuestos 326 a 460, 599 a 601 se sintetizaron de la misma manera que el compuesto 325 como se describe anteriormente, excepto otros ácidos borónicos o dioxaborolanos se utilizaron en lugar de ácido 2 - metoxifenilborónico. Por ejemplo, el Compuesto 329 se sintetizó usando tiófen-3 - ácido ilborónico en lugar de ácido 2 - metoxifenilborónico. El Compuesto 366 se sintetizó usando 4 - fluorofenil borónico - cloro-2. El Compuesto 442 se sintetizó usando 3, 5 - dimetil-4 - (4, 4, 5, 5 tetrametil-1, 3, 2 - dioxaborolano-2 - il) isoxazol. El Compuesto 460 se sintetizó usando 3, 6 - dihidro-2H-pyridine1-terc-butoxicarbonil-4 - ácido borónico, éster de pinacol y el grupo Boc se eliminó con TFA en DCM usando el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 34.

45

50 **[0343]** EJEMPLO 38: Preparación de (S) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - (etilsulfonil) 3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H - imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 461)

50



55

60 **[0344]** A una solución del Compuesto 314 (20 mg) y TEA (15 ml) en DCM se añadió cloruro de etano-sulfonilo (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se secó sobre anhidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación bajo presión reducida proporcionó el Compuesto 461. LC/MS (+ESI) m/z 476.2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65 **[0345]** El Compuesto 462 se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto 461, pero reemplazando el cloruro de etanosulfonilo con cloruro de benzoílo. Del mismo modo, el Compuesto 463 se preparó siguiendo el procedimiento pero sustituyendo cloruro de etanosulfonilo con cloruro de acetilo. Del mismo modo, el

65

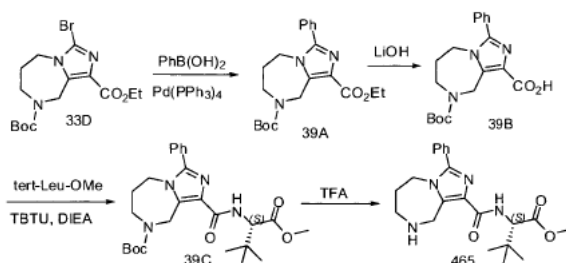
Compuesto 464 se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del Compuesto 313, excepto que el cloruro de etano-sulfonilo fue reemplazado con cloruro de 4 - fluorofenilsulfonilo.

**[0346] EJEMPLO 39: Preparación de (S) - metil 3, 3 - dimetil-2 - (3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamido) butanoato de etilo (Compuesto 465)**

5

10

15



**[0347] Paso 1:** Preparación de 8 - terc-butil 1 - etil 3 - fenil-6, 7 - dihidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1.8 (9H) - carboxilato de etilo (Intermedio 39A). Una solución de intermedio 33D (1,02 g, 2,63 mmol), ácido fenilborónico (0,48 g, 3,94 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (182 mg, 0,16 mmol) y carbonato de potasio (0,726 g, 5,25 mmol) en 1, 4 - dioxano (25 ml) y agua (5 ml) se sometió a reflujo a 100°C durante la noche. Después de la evaporación del dioxano, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre anhidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna con 50% a 100% de EtOAc/ hexanos para dar 39A intermedia (0,81 g, rendimiento al 80%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (br, 12H) , 1.93 (br, 2H) , 3.74 (br, 2H) , 4.15 (br, 2H) , 4.38 (br, 2H) , 5.00 (br, 2H) , 7.42- 7.49 (m, 5 H) . LCMS (+ESI) m/z 385.9 [M+H]<sup>+</sup>.

20

25

**[0348] Paso 2:** Preparación de 8 - (terc-butoxicarbonil) - 3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxílico (Intermedio 39B). Una mezcla de Intermedio 39A (0,81 g, 2,10 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (706 mg, 16,8 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 65°C durante 5 horas. Después de la evaporación del metanol, el residuo se disolvió en salmuera. HCl concentrado (2,5 ml) se añadió cuidadosamente para acidificar y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para dar el Intermedio 39B como un sólido blanco (0,71 g rendimiento 95%). LCMS (+ESI) m/z 357.9 [M+H]<sup>+</sup>.

30

35

**[0349] Paso 3:** Preparación de (S) - terc-butil 1 - (1 - metoxi-3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 3 - fenil-6, 7 - dihidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-8 (9H) - carboxilato de etilo (Intermedio 39C). A una solución de compuesto intermedio 39B (0,81 g, 2,27 mmol), L-terc-leucina metil éster HCl (378 mg, 2,61 mmol) y DIEA (1,0 ml) en DMF (20 ml) a 0°C se añadió TBTU (1,09 g, 3,41 mmol) en dos lotes más de 10 min. La reacción se agitó a 0°C a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se evaporó a vacío. El residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 25% a 65% de EtOAc/ hexanos para dar el Intermedio 39C como un sólido blanco (0,78 g, rendimiento al 71%). <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05 (s, 9H) , 1.39 (s, 9H) , 1.95 (s, 2H) , 3.72 (s, 5H) , 4.14 (s, 2H) , 4.60 (d, 1H) , 5.08 (br, 2H) , 7.46- 7.49 (m, 5H) . LCMS (+ESI) m/z 485.0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

45

**[0350] Paso 4:** Preparación de (S) - metil 3, 3 - dimetil-2 - (8 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina metil-3 - 1 - carboxamido) butanoato de etilo (Compuesto 465). A una solución del Intermedio 39C (0,78 g, 1,61 mmol) en TFA/DCM (30 mL, 1: 1) se removió a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la evaporación del TFA y DCM, se extrajo el residuo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y DCM dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para dar libre de amino como intermedio (0,61 g, rendimiento al 99%).

50

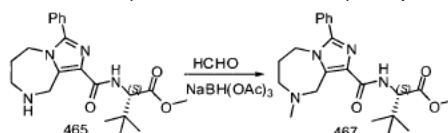
**[0351]** EL Compuesto 466 se preparó de la misma manera excepto que el Compuesto 465 4 - metil-2 - fluorofenil borónico se usó en lugar de ácido fenil borónico.

55

**[0352]** El Compuesto 602 se preparó de la misma manera excepto que el Compuesto 465 (S) - N-metilpirrolidina-2carboxamide se utilizó en lugar de L-terc-leucina en el paso 3.

**[0353] EJEMPLO 40: Preparación de (S) - metil 3, 3 - dimetil-2 - (8 - metil-3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamido) butanoato de etilo (Compuesto 467)**

60

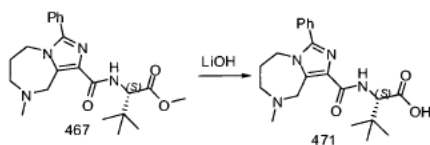


65

**[0354]** A una solución del Compuesto 465 (0,61 g, 1,61 mmol) en THF se añadió AcOH (92 ml, 1,6 mmol) y paraformaldehído (1,2 ml, 37% ac. 16,0 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,68 g, 3,20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3,5 horas, se evaporó el THF. El residuo se extrajo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y DCM dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para dar el Compuesto 467 (rendimiento al 98%). <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04 (s, 9H), 1.86 (br, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.93 (br, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.13 (br, 2H), 4.60 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 5H). LCMS (+ESI) m/z 399.0 [M+H]<sup>+</sup>.

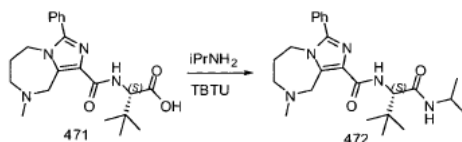
**[0355]** El Compuesto 468 se sintetizó de la misma manera como se describe anteriormente para el Compuesto 467 excepto que se usó acetona en lugar de paraformaldehído. Del mismo modo, el Compuesto 469 se sintetizó de la misma manera como se describe anteriormente para el Compuesto 467, excepto que se utilizó el Compuesto 466 en lugar del Compuesto 465. Del mismo modo, el Compuesto 470 se sintetizó como se describe anteriormente para el Compuesto 467, excepto que se utilizó carboxaldehído de ciclopropano en lugar de paraformaldehído y el Compuesto 466 se utilizó en lugar del Compuesto 465. El Compuesto 603 se sintetizó como se describe anteriormente para el Compuesto 467, excepto que se utilizó el Compuesto 602 en lugar del Compuesto 465.

**[0356]** EJEMPLO 41: Preparación de (S) - 3, 3 - dimetil-2 - (8 - metil-3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamido) butanoico (Compuesto 471)



**[0357]** Preparación de (S) - 3, 3 - dimetil-2 - (8 - metil-3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamido) butanoico (Compuesto 471). Una solución del Compuesto 467 (0,63 g, 1,58 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (0,33 g, 7,90 mmol) en THF/ agua (10 ml, 4: 1) se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación de THF, el residuo se acidificó con HCl 1 N a pH 2 y se extrajo dos veces con iPrOH al 20%/ DCM. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron para dar el Compuesto 471 (rendimiento al 87%). LCMS (+ESI) m/z 385.0 [M+H]<sup>+</sup>.

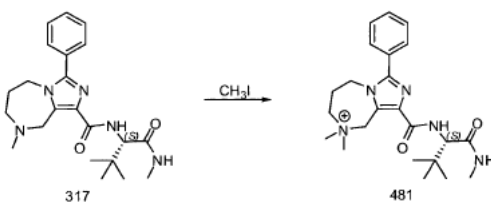
**[0358]** EJEMPLO 42: Preparación de (S) - N-(1 - (isopropilamino) - 3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (compuestos 472)



**[0359]** Preparación de (S) - N-(1 - (isopropilamino) - 3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro - 5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 472). A una solución del Compuesto 471 (30 mg, 0,078 mmol) e isopropilamina (33 ml, 0,39 mmol) en DMF se añadió TBTU (38 mg, 0,15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción en bruto se purificó mediante una preparación LC-MS con 5% a 95% de MeCN/ agua por 15 min para dar el Compuesto 472 puro en un rendimiento al 66%. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04 (s, 9H), 1.11- 1.28 (m, 6H), 1.95 9 (br, 2H) 2.59 (s, 3H), 3.25 (br, 2H), 4.01- 4.16 (m, 1H), 4.23 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.80 (br, 1H), 7.47- 7.55 (m, 5H), 7.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H). LCMS (+ESI) m/z 426.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0360]** Los Compuestos 473-480 se sintetizaron de la misma manera como se describe anteriormente para el Compuesto 472, excepto que se sustituyó isopropilamina con otra amina. Por ejemplo, el Compuesto 473 se sintetizó usando n-propilamina en lugar de isopropilamina.

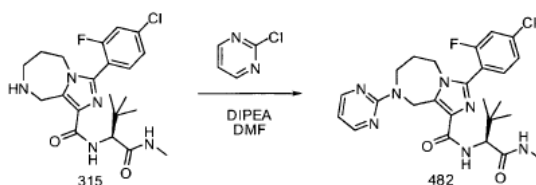
**[0361]** EJEMPLO 43: Preparation of (S) - 1- (3, 3- dimethyl- 1- (methylamino)- 1- oxobutan- 2- ilcarbamoyl)- 8, 8dimetil- 3- fenil- 6, 7, 8, 9- tetrahydro- 5H- imidazo [1, 5- a] [1, 4] diazepin- 8- ium (Compound 481)





**[0362]** A una solución del Compuesto 317 (51 mg, 0,13 mmol) en acetona (2 ml) se añadió yoduro de metilo (8,02 ml, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó en un horno de vacío 40°C durante 1 hora para dar el título Compuesto 481 como un sólido de color tostado con un rendimiento del 90%. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 0.92 (s, 9H), 2.18 (m, 2H), 2.60 (d, 3H), 3.12 (broad s, 6H), 3.73 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.31 (d, 1H), 5.17 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.16 (q, 1H). LCMS (+ESI) m/z 412.01 [M]<sup>+</sup>.

**[0363]** EJEMPLO 44: Preparación de 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - (pirimidin-2 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 482)

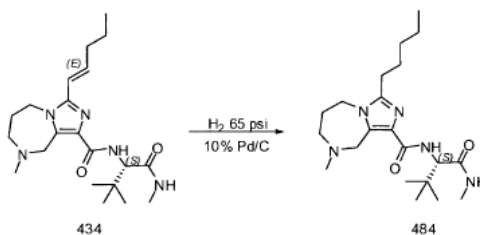


**[0364]** El Compuesto 315 (16 mg, 37 umol) se recogió en 3 ml de DMF. Se añadió DIPEA seguido por el 2-cloropirimidina. La solución se sometió a irradiación de microondas y se calienta durante sucesivos períodos de 5 minutos, con el aumento de temperaturas de 125°C a 160°C y adición de más 2 - cloropiridina y DIPEA hasta que la reacción era completa. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 ml) y se extrajo con DCM (2x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por automatizada preparativa CL/ EM usando un método de 10 minutos con un gradiente de 70% de agua/ acetonitrilo a 10% de agua/ acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como modificador. El producto deseado Compuesto 482 se aisló como un sólido blanco (15 mg, rendimiento del 78%). LCMS (+ESI) m/z 515.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0365]** El Compuesto 483 se sintetizó de la misma manera como se describe anteriormente para el Compuesto 482, excepto que el Compuesto 314 se utilizó en lugar del Compuesto 315.

**[0366]** EJEMPLO 45: Preparación de (S) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - pentyl-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 484)

**[0367]** El Compuesto 434 (42 mg, 0,11 mmol) se disolvió en metanol y se añadió a una suspensión metanólica de 10% de paladio sobre carbono, tipo de Degussa. La mezcla se sometió a 65 psi de gas hidrógeno durante 2 horas, se filtró a través de Celite®, y se concentró a presión reducida hasta un aceite de color amarillo.



**[0368]** El secado adicional se hizo en horno al vacío a 40°C durante toda la noche, dándole al Compuesto 484 un sólido vítreo (36 mg, 82%). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 0.86 (t, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.30 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.57 (d, 3H), 2.64 (t, 2H), 2.85 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.26 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.09 (q, 1H). LCMS (+ESI) m/z 392.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0369]** El Compuesto 485 se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 376 se usó en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 486 se sintetizó como se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 377 fue utilizado en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 487 se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 396 se usó en lugar del Compuesto 434.

**[0370]** El Compuesto 488 se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 397 se usó en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 489 se sintetizó como se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 398 fue utilizado en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 490 se sintetizó como se describe anteriormente, excepto que el Compuesto 436 se usó en lugar del Compuesto 434.

**[0371]** El Compuesto 491 se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 400 se usó en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 492 se sintetizó

como se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 430 fue utilizado en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 493 se sintetizó como se describe anteriormente, excepto que el Compuesto 439 se usó en lugar del Compuesto 434.

5 **[0372]** El Compuesto 494 se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 445 se usó en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 495 se sintetizó como se describe, excepto que el Compuesto 446 se usó en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 496 se sintetizó de la misma manera, excepto que el Compuesto 441 se usó en lugar del Compuesto 434.

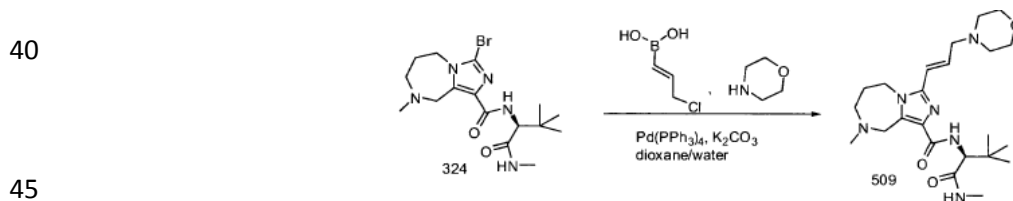
10 **[0373]** El Compuesto 497 se sintetizó de la misma manera que la descrita anteriormente para el Compuesto 484, excepto que se usó el Compuesto 456 en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 498 se sintetizó como se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 457 se usó en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 499 se sintetizó de la misma manera, excepto que el Compuesto 449 se usó en lugar del Compuesto 434.

15 **[0374]** El Compuesto 500 se sintetizó de la misma manera que la descrita anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 509 se usó en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 501 se sintetizó como se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 510 fue utilizado en lugar del Compuesto 434. De una manera similar, el Compuesto 502 se sintetizó como se describe anteriormente, excepto que el Compuesto 511 se usó en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 503 se sintetizó como se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que se utilizó el Compuesto 460 en lugar del Compuesto 434.

20 **[0375]** El Compuesto 504 se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 452 se usó en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 505 se sintetizó como se describe anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 453 fue utilizado en lugar del Compuesto 434. Del mismo modo, el Compuesto 506 se sintetizó como se describe anteriormente, excepto que se utilizó el Compuesto 455 en lugar del Compuesto 434.

30 **[0376]** El Compuesto 507 se sintetizó de la misma manera que la descrita anteriormente para el Compuesto 484, excepto que el Compuesto 454 se usó en lugar del Compuesto 434. El Compuesto 508 se sintetizó de manera similar como se describe anteriormente, excepto que se utilizó el Compuesto 514 en lugar del Compuesto 434.

35 **[0377]** EJEMPLO 46: Preparación de (S, S) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3morpholinoprop-1 - enil) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 509)



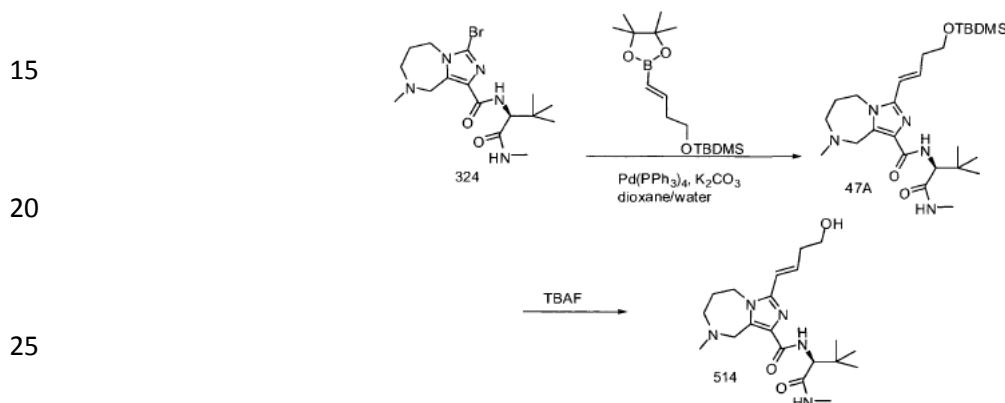
50 **[0378]** (S) - 3 - bromo-N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 324; 0,10 g, 0,25 mmol) se disolvió en dioxano (4 ml) y (E) - 3 - ácido enylboronic (0,040 - cloroprop-1 g, se añadió 0,37 mmol), seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,164 g, 1,18 mmol), morfolina (0,052 g, 0,60 mmol) y agua (0,80 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno y se añadió Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> se añadió 4 (0,019 g, 0,007 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de celite. La capa orgánica se concentró a presión reducida, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró de nuevo. El residuo se purificó mediante el prep LC/MS utilizando 595% gradiente de acetonitrilo/ agua con ácido fórmico al 0,1% para proporcionar el compuesto 509 (0,030 g, 39%) como un sólido blanco 1HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (s, 9H) , 1.93 (m, 2H) , 2.41 (s, 3H) , 2.67 (m, 4H) , 2.81 (d, 3H) , 3.10 (m, 2H) , 3.31 (d, 1H) , 3.81 (t, 4H) , 4.12 (m, 2H) , 4.49 (d, 1H) , 4.45 (m, 2H) , 6.01 (m, 1H) , 6.51 (m, 1H) , 6.80 (m, 1H) , 7.89 (m, 1H); LCMS (+ESI) m/z 447.3 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **[0379]** El Compuesto 510 se sintetizó de la misma manera que el Compuesto 509, excepto que se usó piperidina en lugar de morfolina. Del mismo modo, el Compuesto 511 se sintetizó como se describe para el Compuesto 509, excepto que se utilizó pirrolidina en lugar de morfolina. El Compuesto 512 se sintetizó de la misma manera, excepto que se utilizó dietilamina en lugar de morfolina. El Compuesto 513 se sintetizó de la misma manera, excepto que se utilizó dimetilamina en lugar de morfolina.

65 **[0380]** EJEMPLO 47: Preparación de (S, S) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3morpholinoprop-1 - enil) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto

514)

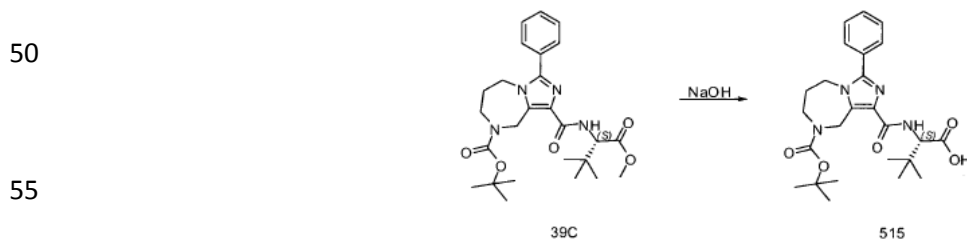
**[0381] Paso 1:** Preparación de (S, S) - 3 - (4 - (terc-butildimetilsiloxi)-pero 1 - enil) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (47A). A una solución del compuesto 324 (0,10 g, 0,25 mmol) en dioxano (2 ml) fue (E) - terc-butildimetil (4 - (4, 4, 5, 5 - tetrametil-1, 3, 2 - dioxaborolan-2 - il) but-3 - eniloxi) silano (0,115 g, 0,50 mmol), seguido por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,069 g, 0,50 mmol) y agua (0,40 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno y se añadió Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> se añadió 4 (0,023 g, 0,02 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de celite. La capa orgánica se concentró, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró de nuevo. El residuo se purificó usando un tubo PL-tiol MP SPE para proporcionar el Compuesto 47A (0,126 g, 99%). LCMS (+ESI) m/z 506.4 [M+H]<sup>+</sup>.



**[0382] Paso 2:** Preparación del Compuesto 514. El Compuesto 47A (0,126 g, 0,25 mmol) se disolvió en THF y se añadió una solución TBAF (1M en THF, 0,50 ml, 0,50 mmol). La mezcla resultante se removió durante 18 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con solución saturada de NaCl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante preparación LC/MS usando 5-95% gradiente de acetonitrilo/ agua con ácido fórmico al 0,1%. El material resultante se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando una columna Strata SPE SCX para eliminar impurezas de t-butil dimetilsilano. El Compuesto 514 (0,070 g, 70%) se aisló en forma de una base libre. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (s, 9H), 1.85 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.80 (d, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.29 (m, 3H), 5.93 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.86 (m, 1H); LCMS (+ESI) m/z 392.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0383] EJEMPLO 48:** Preparación de (S) - 2 - (8 - (terc-butoxicarbonil) - 3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamido) - 3, 3 - dimetilbutanoico ácido (Compuesto 515)

**[0384]** Preparación de (S) - 2 - (8 - (terc-butoxicarbonil) - 3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamido) - ácido 3, 3 - dimetilbutanoico (Compuesto 515). A una solución de Intermedio 39C (571 mg, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa 10 M de hidróxido de sodio (0,77 ml, 7,7 mmol) y metanol (2 ml). La solución se agitó durante 2,5 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se llevó a pH 3 con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, y se recogió un precipitado resultante por filtración y se lavó con agua.

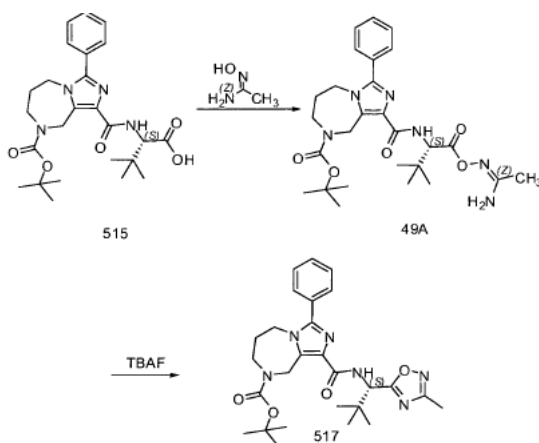


**[0385]** El filtrado se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas de éter se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron bajo presión reducida, y se combinaron con los sólidos precipitados. Los sólidos blancos se secaron en un horno de vacío a 45°C durante 18 horas para proporcionar el Compuesto 515 (326 mg, rendimiento del 90%) <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 0.98 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.30 (d, 1H), 5.02 (m, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.56 (d, 1H), 12,88 (ancho, 1H). LCMS (+ESI) m/z 471.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0386]** El Compuesto 516 se preparó de la misma manera que la descrita anteriormente para el compuesto 515, excepto 4 - ácido borónico fluoro-2methylphenyl se utilizó en lugar de ácido fenil borónico tal como se describe en el Ejemplo 39.

**[0387]** EJEMPLO 49: Preparación de (S) - terc-butilo 1 - (2, 2 - dimetil-1 - (3 - metil-1, 2, 4 - oxadiazol-5 - il) propilcarbamoyl) - 3 - fenil-6, 7 - dihidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-8 (9H) - carboxilato de etilo (Compuesto 517)

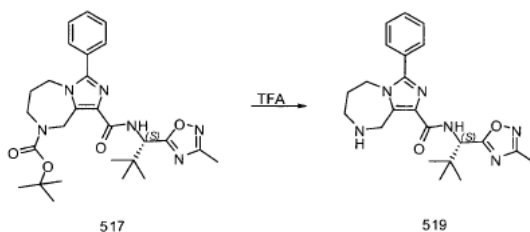
5 **[0388]** Paso 1: Preparación de (S, Z) - terc-butilo 1 - (1 - (1 - aminoethylideneaminooxi) - 3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2ylcarbamoyl) - 3 - fenil-6, 7 - dihidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-8 (9H) - carboxilato de etilo (Intermedio 49A). Una solución de 2 ml de diclorometano de N (3 - dimetilaminopropil) - N' -etilcarbodiimida (209 mg, 1,09 mmol) y 1 - hidrato de hidroxibenzotriazol (167 mg, 1,09 mmol). La solución se agitó durante 15 5 minutos a temperatura ambiente. N-hidroxiacetamida (76 mg, 1,02 mmol) se añadió en una porción como un sólido, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de diluir con DCM adicional, la mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró hasta un sólido espumoso de color amarillo pálido (Intermedio 49A). LCMS (+ESI) m/z 527.2 [M+H]<sup>+</sup>.



15  
20  
25  
30  
35 **[0389]** Paso 2: Preparación de (S) - terc-butilo 1 - (2, 2 - dimetil-1 - (3 - metil-1, 2, 4 - oxadiazol-5 - il) propilcarbamoyl) 3 - fenil-6, 7 - dihidro-5H - imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-8 (9H) - carboxilato de etilo (Compuesto 517). A una solución de 49A intermedia (358 mg, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (0,68 ml, 0,68 mmol). La mezcla se agitó durante 24 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se absorbió en gel de sílice para la purificación por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó en un gradiente de 20% - 50% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto 517 como un sólido (223 mg, rendimiento del 64%) de color amarillo. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 0.99 (s, 9H) , 1.18 (s, 9H) , 1.84 (m, 2H) , 2.32 (s, 3H) , 3.63 (m, 2H) , 4.19 (t, 2H) , 4.96 (m, 2H) , 5.15 (d, 1H) , 7.53 (m, 5H) , 7.82 (d, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 509.20 [M+H]<sup>+</sup>.

40  
45 **[0390]** El Compuesto 518 se preparó de la misma manera descrita anteriormente para el compuesto 517, excepto que se utilizó el Compuesto 516 en lugar del Compuesto 515.

50 **[0391]** EJEMPLO 50: Preparación de (S) - N-(2, 2 - dimetil-1 - (3 - metil-1, 2, 4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - phenyl-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H - imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 519)



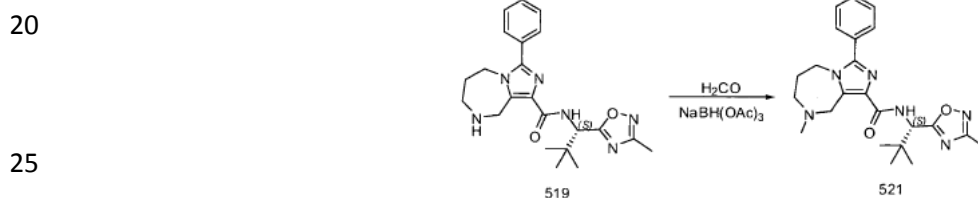
55  
60 **[0392]** Preparación de (S) - N-(2, 2 - dimetil-1 - (3 - metil-1, 2, 4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - fenil-6, 7, 8, 9tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 519). Al Compuesto 517 (219 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,26 ml, 16,36 mmol). Después de 3 horas de agitación, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se llevó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un aceite incoloro que se disolvió en metanol y se cargó en una columna de intercambio de iones (Phenomenex®, SCX). La columna se lavó con metanol para eliminar las impurezas, y el compuesto del título se eluyó con una solución de amoníaco 2 N en metanol. Después de la concentración de la solución de metanol, el compuesto 519 se obtuvo como un sólido amarillo pálido

(148 mg, rendimiento del 84%). <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 0.99 (s, 9H) , 1.72 (m, 2H) , 2.34 (s, 3H) , 3.00 (m, 2H) , 3.29 (s, 1H) , 4.14 (t, 2H) , 4.27 (m, 2H) , 5.15 (d, 1H) , 7.53 (m, 5H) , 7.85 (d, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 409.2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **[0393]** El Compuesto 520 se preparó de la misma manera como se describió anteriormente para el compuesto 519 excepto compuesto 518 se usó en lugar del compuesto 517.

10 **[0394]** EJEMPLO 51: Preparation of (S) - tert- butyl 1- (1- methoxy- 3, 3- dimethyl- 1- oxobutan- 2- ilcarbamoil)- 3- phenyl-6, 7- dihydro- 5H- imidazo [1, 5- a] [1, 4] diazepine- 8 (9H)- carboxilate (Intermediate 39C) . Preparación de (S) - N-(2, 2 - dimetil-1 - (3 - metil-1, 2, 4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 8 - methyl-1-3 - fenil-6, 7, 8 , 9 - tetrahidro-5H- imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 521)

15 **[0395]** Preparación de (S) - N-(2, 2 - dimetil-1 - (3 - metil-1, 2, 4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 8 - metil-3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 521). A una solución de 519 (45 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió ácido acético (6,3 ml, 0,11 mmol) y una solución acuosa al 37% peso de formaldehído (82 ml, 1,10 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio como un sólido (47 mg, 0,22 mmol).



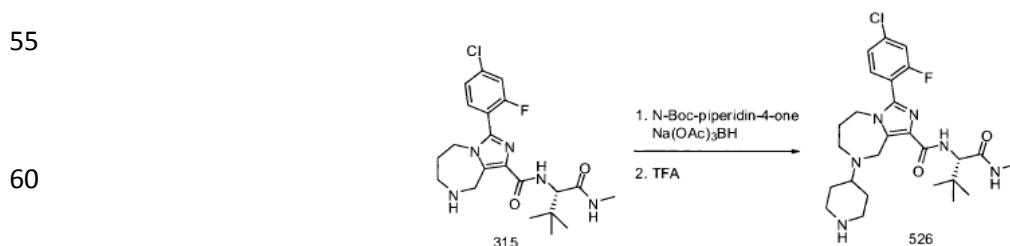
30 **[0396]** La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida hasta un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en metanol y se cargó en una columna de intercambio de iones (Phenomenex®, SCX). La columna se lavó con metanol, y el compuesto del título se recogió con una solución de amoníaco 2N en metanol. Después de la concentración de la solución de metanol, un compuesto amarillo sólido pálido 521 se obtuvo (43 mg, rendimiento del 92%). <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 0.98 (s, 9H), 1.76 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 5.15 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.86 (d, 1H). LCMS (+ESI) m/z 423.2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

40 **[0397]** El Compuesto 522 se preparó de la misma manera que la descrita anteriormente para el compuesto 521, excepto que se utilizó el compuesto 520 en lugar del compuesto 519. Del mismo modo, el compuesto 523 se preparó de la misma manera excepto que se utilizó compuesto 520 en lugar del compuesto 519 y se usó acetona en lugar de formaldehído. Del mismo modo, el compuesto 524 se preparó como se describe anteriormente para el compuesto 521, excepto que se usó acetaldehído en lugar de formaldehído. El Compuesto 525 se preparó de la misma manera excepto que se usó acetona en lugar de formaldehído.

45 **[0398]** EJEMPLO 52: Preparación de (S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1oxobutan-2 - il) - 8 - (piperidin-4 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 526)

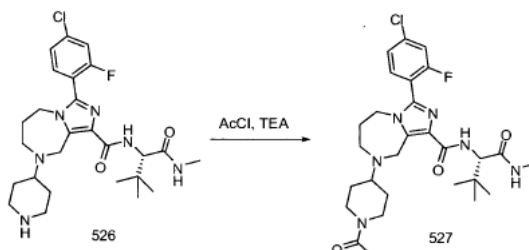
50 **[0399]** A una solución de compuesto 315 (0,17 g, 0,39 mmoles) en THF (10 ml) se le añadió N-Boc-piperidin-4 - ona (125 mg, 0,63 mmol) y ácido acético (25 ml, 0,44 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,61 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporó el THF. El residuo se extrajo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó bajo vacío.



65 **[0400]** El residuo se purificó por cromatografía en columna con 5% a 10% de MeOH/ DCM, para dar el producto en un rendimiento del 30%. El producto aislado (73 mg, 0,12 mmol) se agitó en TFA/DCM (1: 1) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la evaporación del TFA/DCM, se extrajo el residuo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado

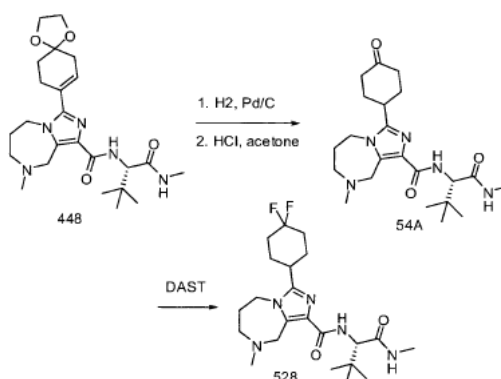
y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío para dar 58 mg de compuesto 526. LCMS (+ESI) m/z 561.2, 520 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0401]** EJEMPLO 53: Preparación de (S) - 8 - (1 - acetilpiperidin-4 - il) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - N-(3, 3 - dimetil-1-(metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 527)



**[0402]** A una solución del compuesto 526 (24 mg, 0,046 mmoles) en DCM (0,5 ml) se añadió TEA (20 ml, 0,14 mmol) y cloruro de acetilo (10 ml, 0,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se purificó por LC-MS preparativa con 5% a 95% de MeCN/agua (ácido fórmico al 0,5%) durante 15 min. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron con un SpeedVac para dar el compuesto 527 en un rendimiento del 68%. LCMS (+ESI) m/z 561.2, 563.1 [M+H]<sup>+</sup>.

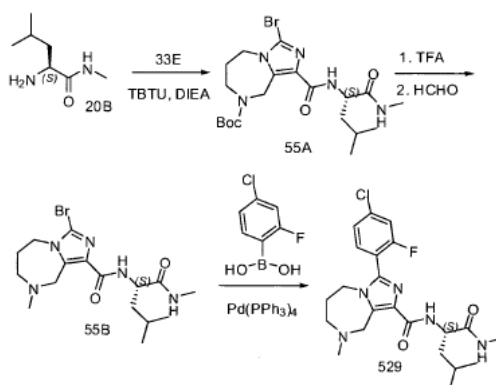
**[0403]** EJEMPLO 54: Preparación de (S) - 3 - (4, 4 - difluorociclohexil) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2-il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 528)



**[0404]** Paso 1: Una mezcla del compuesto 448 (0,65 g, 1,41 mmol) y paladio sobre carbono (380 mg) en metanol se hidrogenó bajo 60 psi de hidrógeno durante 2 horas. Después de la filtración del catalizador, la solución se evaporó a sequedad. El residuo (0,54 g, 1,17 mmol) se agitó con acetona y HCl 2N a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación de la acetona, la fase acuosa se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con 10% de iPrOH/DCM dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad para dar la cetona intermedia 54A en 92% de rendimiento. LCMS (+ESI) m/z 418.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0405]** Paso 2: A una solución del intermedio 54A (0,45 g, 1,08 mmol) en DCE se añadió DAST (0,40 g, 2,47 mmol) y después se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo con 10% de iPrOH/DCM dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con 20% a 60% de MeCN/agua (0,5 ácido fórmico). Las fracciones con producto se combinaron y se liofilizaron hasta sequedad. El sólido obtenido se disolvió en MeOH y se purificó con LC-MS preparativa con 5% a 95% de MeCN/agua para dar el compuesto 528 con un 2% de rendimiento. LCMS (+ESI) m/z 440.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0406]** EJEMPLO 55: Preparación de (S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) 1 - oxopentan-2 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 529)



**[0407] Paso 1:** Preparación de (S) - terc-butílico del ácido 3 - bromo-1 - (4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - ilcarbamoil) 6, 7 - dihidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-8 (9H) - 55A carboxilato. A una solución de 3 - bromo-8 - (terc-butoxicarbonyl) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxílico (33E) se añadió (1,08 g, 3,0 mmol), HLEU-NHMe (20B) (0,62 g, 4,30 mmol) y DIEA (0,52 ml, 3,0 mmol) en DMF (25 ml) se añadió TBTU (1,46 g, 4,55 mmol) en dos lotes más de 10 min a 0°C. Después de agitar desde 0°C a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con agua y se evaporó a vacío. El residuo se extrajo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna con 60% a 100% de EtOAc/Hex para dar un producto oleoso 55A en un rendimiento del 51%. LCMS (+ESI) m/z 486.1, 489.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0408] Paso 2:** Preparación de (S) - 3 - bromo-8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida 55B. Una solución de intermedio 55A (0,74 g, 1,52 mmol) en TFA/DCM (20 ml, 1: 1) se removió a temperatura ambiente durante 0,5 hora. Después de la evaporación del TFA y DCM, se extrajo el residuo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y iPrOH/DCM (1: 9) dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para dar el intermedio libre de amino (0,52 g, rendimiento al 88%). A una solución del intermedio amino (0,52 g, 1,35 mmol) en THF se añadió AcOH (100 ml, 1,35 mmol) y paraformaldehído (0,60 ml, 37% aq. 7,84 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,57 g, 2,69 mmol). Después de remover a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó el THF. Se extrajo el residuo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y iPrOH/DCM (1: 9) dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para dar el compuesto 55B a un rendimiento al 96%. LCMS (+ESI) m/z 401.1, 403.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0409] Paso 3:** Preparación de (S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (compuesto 529). Una mezcla de compuesto intermedio 55B (47 mg, 0,12 mmol), carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol), 2 - fluoro-4 - clorofenilborónico (0,25 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (20 mg) en dioxano (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 110°C en un vial sellado durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de un catalizador de paladio secuestrador de resina a base de tiol (PolymerLabs). El residuo se concentró a sequedad, al que se añadió MeOH (0,5 ml). La solución se filtró para eliminar el material insoluble y se purificó con HPLC prep LC-MS con 5% de MeCN/ agua al 95 de MeCN/ agua (0,1% ácido fórmico) en 15 min. Las fracciones puras se evaporaron con una SpeedVac Savant. El aceite resultante se recogió en DCM (1,0 ml) y se diluyó con hexano (1,0 ml). La evaporación bajo flujo de aire con calentamiento suave dió el producto sólido de color blanco. Compuesto 529 en un rendimiento del 40%. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (t, J = 4.8 Hz, 6H), 1.59- 1.72 (m, 2H), 1.81- 1.90 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.56 (br, 2H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.98 (br, 2H), 3.96 (br, 2H), 4.524.58 (m, 1H), 6.48 (br, 1H), 7.21- 7.24 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.29- 7.31 (dd, J = 1.7, 10.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H). LCMS (+ESI) m/z 450.2, 452.2 [M+H]<sup>+</sup>.

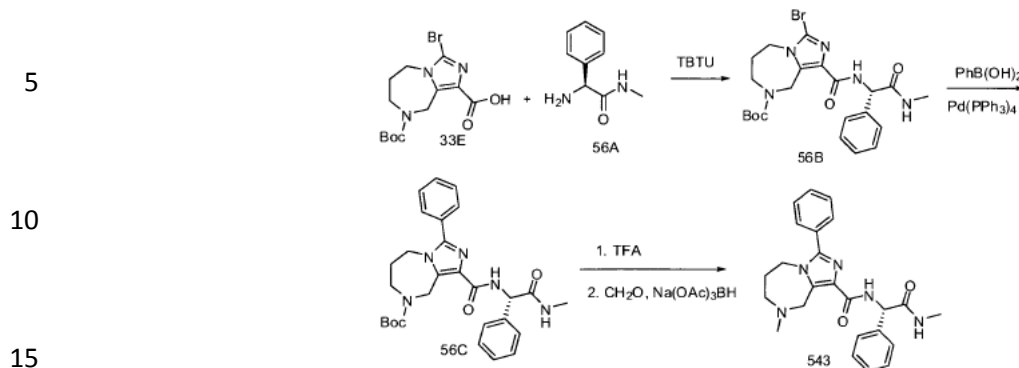
**[0410]** Los compuestos 530 a 539 se sintetizaron de la misma manera que se describe anteriormente para el compuesto 529 excepto que la 4 - cloro-2 - fluorofenil borónico fue reemplazado con otro ácido borónico o dioxaborolano. Por ejemplo, el compuesto 530 se sintetizó de la misma manera que el compuesto 529 excepto que 4 - fluorofenil borónico se usó en lugar de 4 - ácido borónico fluorofenil - cloro-2.

**[0411]** El Compuesto 540 se sintetizó de la misma manera que se describe anteriormente para el compuesto 529, excepto que 4-cloro-2 - fluorofenil borónico fue reemplazado con ciclohexeno-1 - ácido borónico, éster de pinacol. El ciclohexenilo intermedia se redujo entonces usando el procedimiento de hidrogenación descrito en el Ejemplo 45.

**[0412]** Los compuestos 541 y 542 se sintetizaron de la misma manera que se describe anteriormente para el compuesto 529, excepto que (S) - 2 - amino-2 - ciclohexil-N-metilacetamida (sintetizado de la misma manera que el Producto Intermedio 20B, Ejemplo 20) fue utilizado en lugar de 20b y 4 - cloro-2 - fluorofenil borónico fue reemplazado con 2, 4, 5 - trifluorofenil ácido borónico o 2, 4 - éster de pinacol de ácido clorofenilborónico - difluoro-5.

**[0413] EJEMPLO 56:** Preparación de Síntesis de (S) - 8 - metil-N-(2 - (metilamino) - 2 - oxo-1 - feniletíl) - 3fenil-6,

## 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 543)



[0414] Paso 1: A una solución de 33E ácido carboxílico (100 mg, 0,28 mmol), metilamida glicina fenil (56A) (86 mg, 0,53 mmol), preparada de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de la leucina-N-metilamida mediante la sustitución de Z-Leu-OH con Z-Phg-OH en el Ejemplo 20 y DIEA (100 ml, 0,58 mmol) en DMF se añadió TBTU (134 mg, 0,53 mmol) a 0°C. Después de agitar de 0°C a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se evaporó a vacío. El residuo se extrajo entre salmuera y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna con 70% a 100% de EtOAc/Hex para dar el Intermedio 56B en 56% de rendimiento. LCMS (+ESI) m/z 508.0 [M+Na]+.

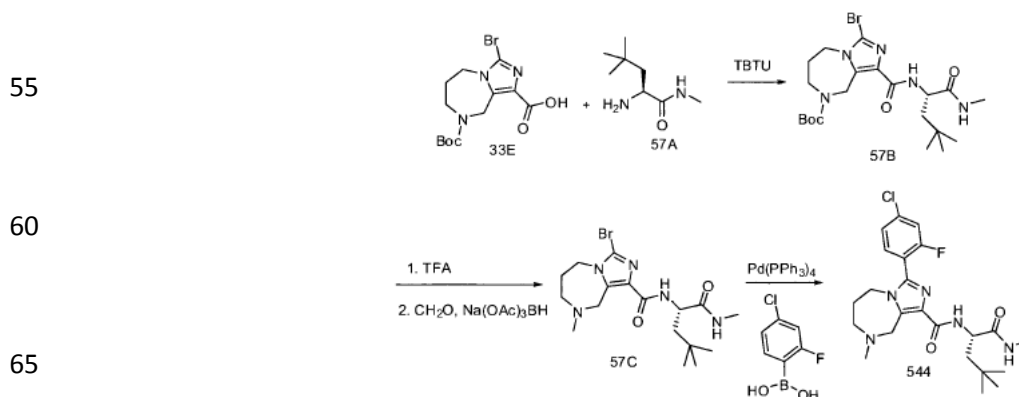
[0415] Paso 2: Una mezcla de 56B (100 mg, 0,20 mmol), ácido fenilborónico (36 mg, 0,30 mmol), carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (10 mg) en dioxano y agua (3: 1) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna con 75% a 100% de EtOAc/hexanos para dar el Intermedio 56C en 54% de rendimiento.

[0416] Paso 3: Una solución de Intermedio 56C (54 mg, 0,11 mmol) en TFA/DCM (5 ml, 1: 1) se removió a temperatura ambiente durante 0,5 hora. Después de la evaporación del TFA y DCM, se extrajo el residuo entre NaHCO3 acuoso saturado y acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para dar el intermedio libre de amino (35 g, rendimiento al 81%). A una solución del intermedio amino (35 g, 0,087 mmol) en THF (3mL) se añadió AcOH (50 ml, 0,087 mmol) y paraformaldehído (70 ml, 37% aq. 0.94 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (36 g, 0.17 mmol) . Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se evaporó el THF. El residuo se extrajo entre NaHCO3 acuoso saturado y acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se purificó por LC-MS preparativa con 5% a 95% de MeCN/agua en 15 min para dar el Compuesto 543 en un rendimiento del 39% LCMS (+ESI) m/z 418.1 [M+H]+.

[0417] EJEMPLO 57: (S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - N-(4, 4 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 544)

[0418] Paso 1: Preparación de (S) - 3 - bromo-N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida 57C. Este intermedio se preparó siguiendo el Ejemplo 55 de la síntesis de (S) - 3 - bromo-8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Intermedio 55B) mediante la sustitución de Z-Leu-OH con Zβ-tBu-Ala-OH (Chem-Impex). LCMS (+ESI) m/z 416.1, 417.1 [M+H]+.

[0419] Paso 2: Preparación de (S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - N-(4, 4 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 544).



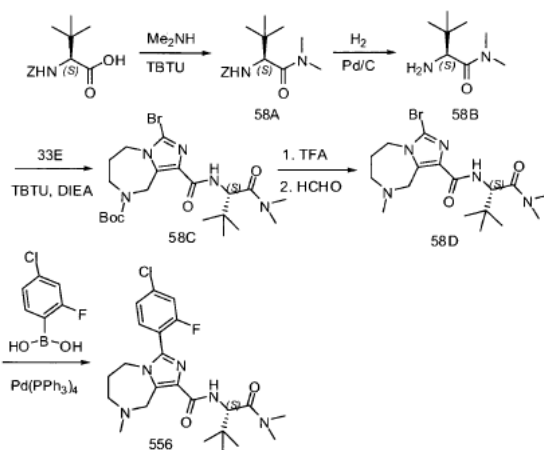


**[0420]** Una mezcla de Intermedio 57C (80 mg, 0,19 mmol), carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol), 2 - fluoro-4chlorophenylboronic (0,30 mmoles) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (30 mg) en dioxano (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 110°C en un vial sellado durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de un catalizador de paladio secuestrador de resina a base de tiol (PolymerLabs). El residuo se concentró a sequedad, al que se añadió MeOH (0,5 ml). La solución se filtró para eliminar el material insoluble y se purificó con HPLC prep LC-MS con 5% de MeCN/ agua al 95 de MeCN/ agua (0,1% ácido fórmico) en 15 min. LCMS (+ESI) m/z 464.3, 467.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0421]** Los compuestos 545 a 555 se sintetizaron de la misma manera que se describe anteriormente para el compuesto 544 excepto que 4 - cloro-2 - fluorofenil borónico fue reemplazado con otro ácido borónico o dioxaborolano. Por ejemplo, el compuesto 547 se sintetizó de la misma manera que el compuesto 544 excepto que 4 - fluorofenil borónico se usó en lugar de 4 - ácido borónico fluorofenil - cloro-2.

**[0422]** EJEMPLO 58: Preparación de (S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - N-(1 - (dimetilamino) - 3, 3 - dimetil-1-oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 556)

**[0423]** Paso 1: Preparación de (S) - 3 - bromo-N-(1 - (dimetilamino) - 3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida 58D.

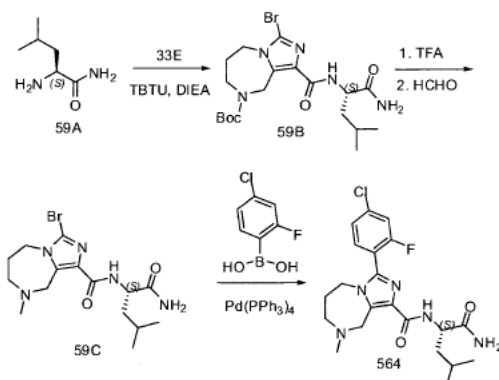


**[0424]** Este intermedio se preparó siguiendo la síntesis de ((S) - N-(1 - amino-3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2-il) - 3 - bromo-8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Intermedio 55B) mediante la sustitución de Z-Leu-OH con terc-Leu-OH, y sustituyendo el hidrocloreto de metilamina con una solución de dimetilamina en THF. LCMS (+ESI) m/z 417.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0425]** Paso 2: Preparación de (S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - N-(1 - (dimetilamino) - 3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2-il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 556). Una mezcla de compuesto intermedio 58D (90 mg, 0,22 mmol), carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol), 2 - fluoro-4 - clorofenilborónico (0,30 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (30 mg) en dioxano (1.0 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 110°C en un vial sellado durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de un catalizador de paladio secuestrador de resina a base de tiol (PolymerLabs). El residuo se concentró a sequedad, al que se añadió MeOH (0,5 ml). La solución se filtró para eliminar el material insoluble y se purificó con HPLC prep LC-MS con 5% de MeCN/ agua al 95 de MeCN/ agua (0,1% ácido fórmico) en 15 min. 1H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05 (s, 9H) , 1.96 (br, 2H) , 2.50 (s, 3H) , 2.96 (s, 3H) , 3.19- 3.23 (m, 4H) , 4.00 (br, 2H) , 4.62 (br, 2H) , 5.04 (d, J = 9.8 Hz, 1H) , 7.21- 7.23 (dd, J = 2.0, 9.8 Hz, 1H) , 7.29- 7.32 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H) , 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H) , 7.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H) , 8.26 (s, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 464.2, 466.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0426]** Los compuestos 557 a 563 se sintetizaron de la misma manera que se describe anteriormente para el compuesto 556 excepto que el 4 - cloro-2 - fluorofenil borónico fue reemplazado con otro ácido borónico o dioxaborolano. Por ejemplo, el compuesto 561 se sintetizó de la misma manera que el compuesto 556 excepto que se usó 3, 4 - ácido borónico difluorofenil en lugar de 4 - cloro-2 - fluorofenil borónico.

**[0427]** EJEMPLO 59: Preparación de (S) - N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 - il) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro - 5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 564)



**[0428] Paso 1:** Preparación de (S) - N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 - il) - 3 - bromo-8 - metil-6, 7, 8, 9tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Intermedio 59C). Este intermedio se preparó siguiendo la síntesis de (S) - 3 - bromo-8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 6, 7, 8, 9tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (55B intermedia) mediante la sustitución de H-Leu-NHMe con leucina amida 59A (Chem-Impex). LCMS (+ESI) m/z 386.1 [M+H]<sup>+</sup>.

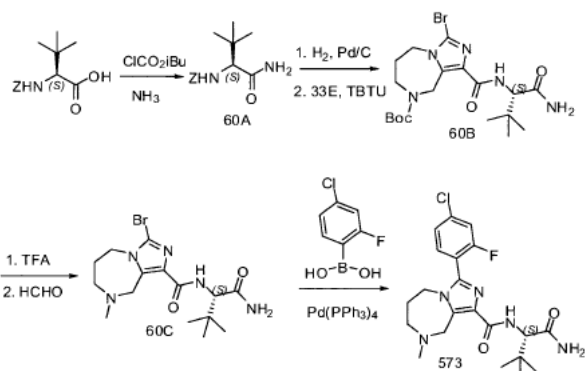
**[0429] Paso 2:** Preparación de (S) - N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 - il) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 8metil-6, 7, 8, 9 - tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (compuesto 564). Una mezcla de 59C intermedio (65 mg, 0,17 mmol), carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol), 2 - fluoro-4 - clorofenilborónico (0,30 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (30 mg) en dioxano (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 110°C en un vial sellado durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de un catalizador de paladio secuestrador de resina a base de tiol (PolymerLabs). El residuo se concentró a sequedad, al que se añadió MeOH (0,5 ml). La solución se filtró para eliminar el material insoluble y se purificó con HPLC prep LC-MS con 5% de MeCN/ agua al 95 de MeCN/ agua (0,1% ácido fórmico) en 15 minutos. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (dd, J = 5.3, 9.7 Hz, 6H) , 1.631.85 (m, 3H) , 1.98 (br, 2H) , 2.52 (s, 3H) , 3.16 (br, 2H) , 4.01 (br, 2H) , 4.52- 4.63 (m, 3H) , 5.83 (br, 1H) , 6.59 (br, 1H) , 7.12- 7.25 (dd, J = 1.9, 9.6 Hz, 1H) , 7.30- 7.36 (dd, J = 6.4, 8.2 Hz, 1H) , 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H) , 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H) , 8.16 (br, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 436.2, 439.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0430]** Los compuestos 565 a 572 se sintetizaron de la misma manera que se describe anteriormente para el compuesto 564 excepto que el 4 - cloro-2 - fluorofenil borónico fue reemplazado con otro ácido borónico o dioxaborolano. Por ejemplo, el Compuesto 565 se sintetizó de la misma manera que el compuesto 564 excepto que se usó 4, 4 - ácido borónico difluorofenil en lugar de 4 - cloro-2 - fluorofenil ácido borónico. Por ejemplo, el Compuesto 570 se sintetizó de la misma manera que el compuesto 564 excepto que 4 - cloro-2 - fluorofenil ácido borónico fue reemplazado con ciclohexeno-1 - ácido borónico, éster de pinacol. El ciclohexenilo intermedio se redujo entonces usando el procedimiento de hidrogenación descrito en el Ejemplo 45.

**[0431] EJEMPLO 60:** Preparación de (S) - N-(1 - amino-3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 573)

**[0432] Paso 1:** A una solución de la sal de Z-terc-Leucina se añadió dicitclohexilamonio (1,78 g, 4,0 mmol) en DCM y cloroformiato de isobutilo (0,80 ml, 6,1 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 min, se añadió amoniaco/MeOH (7 M, 6 ml) y se agitó a 0°C durante 30 min. La suspensión se filtró para eliminar el precipitado blanco. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna con 60% a 100% de EtOAc/Hex para dar Z-terc-Leu-NH<sub>2</sub> a un rendimiento del 85%. LCMS (+ESI) m/z 287.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

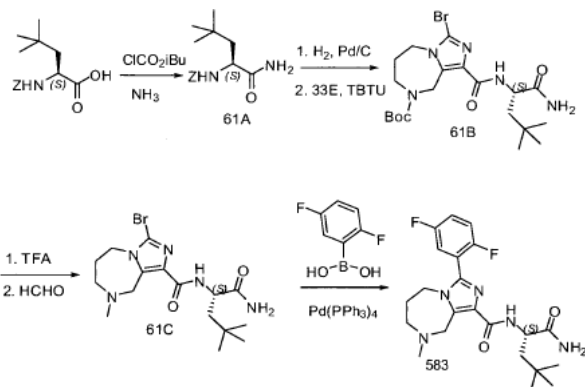
**[0433] Paso 2:** Preparación de ((S) - N-(1 - amino-3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - bromo-8 - metil-6, 7, 8, 9tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida 60C. El Intermedio 60C se preparó siguiendo la síntesis de (S) - 3 - bromo-8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] s [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (55B intermedio). LCMS (+ESI) m/z 388.0, 389.1 [M+H]<sup>+</sup>.



**[0434] Paso 3:** Preparación de (S) - N-(1 - amino-3, 3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 573) [0432] Paso 1: Una mezcla de compuesto intermedio 60C (45 mg, 0,12 mmol), carbonato de potasio (20 mg, 0,15 mmol), 2 - fluoro-4 - clorofenilborónico (0,15 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (20 mg) en dioxano (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 110°C en un vial sellado durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de un catalizador de paladio secuestrador de resina a base de tiol (PolymerLabs). El residuo se concentró a sequedad, al que se añadió MeOH (0,5 ml). La solución se filtró para eliminar el material insoluble y se purificó con HPLC prep LC-MS con 5% de MeCN/ agua al 95 de MeCN/ agua (0,1% ácido fórmico) en 15 min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (s, 9H), 2.02 (br, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.31 (br, 2H), 4.06 (br, 2H), 4.41 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.67-4.78 (br, 2H), 6.15 (br, 1H), 6.38 (br, 1H), 7.227.27 (dd,  $J = 1.8, 9.8$  Hz, 1H), 7.31- 7.34 (dd,  $J = 1.7, 8.3$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 8.19 (br, 1H). LCMS (+ESI)  $m/z$  436.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[0435]** Los compuestos 574 a 582 se sintetizaron de la misma manera que se describe anteriormente para el compuesto 573 excepto que el 4 - cloro-2 - fluorofenil borónico fue reemplazado con otro ácido borónico o dioxaborolano. Por ejemplo, el Compuesto 582 se sintetizó de la misma manera que el compuesto 573, excepto que el ácido fenil borónico se usó en lugar de 4 - ácido borónico fluorofenil - cloro-2.

**[0436] EJEMPLO 61** Preparación de (S) - N-(1 - amino-4, 4 - dimetil-1 - oxopentan-2 - il) - 3 - (2, 5 - difluorofenil) 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 583)



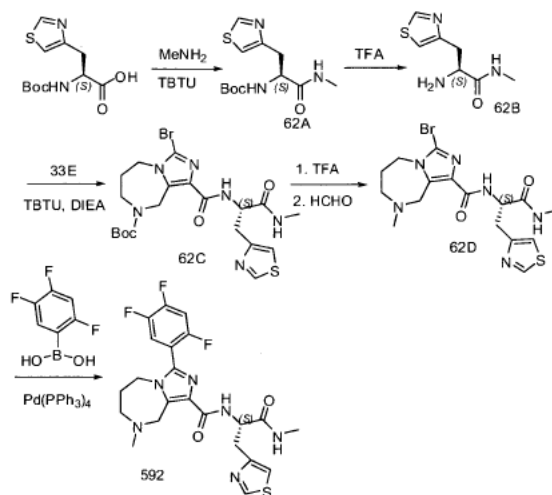
**[0437] Paso 1:** Preparación de ((S) - N-(1 - amino-3, 4 - dimetil-1 - oxopentan-2 - il) - 4 - bromo-8 - metil-6, 7, 8, 9tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida 61C. Este intermedio se preparó siguiendo la síntesis del compuesto intermedio 60 C en el Ejemplo 60 sustituyendo Z-terc-Leu-OH con glicina Z-neopentilo. LCMS (+ESI)  $m/z$  400.1, 403.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[0438] Paso 2:** Preparación de (S) - N-(1 - amino-4, 4 - dimetil-1 - oxopentan-2 - il) - 3 - (2, 5 - difluorofenil) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 583). Una mezcla de 61C intermedio (69 mg), carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol), 2, 5 - ácido difluorofenilborónico (0,20 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (20 mg) en dioxano (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 110°C en un vial sellado durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de un catalizador de paladio secuestrador de resina a base de tiol (PolymerLabs). El residuo se concentró a sequedad, al que se añadió MeOH (0,5 ml). La solución se filtró para eliminar el material insoluble y se purificó con HPLC prep LC-MS con 5% de MeCN/ agua al 95% de MeCN/ agua (0,1% ácido fórmico) en 15 min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (s, mezcla de dos rotámeros, 9H), 1.56- 1.62 (m, 1H), 2.04- 2.09 (m, 3H), 2.58 (s, 2H, un rotámero de NMe), 2.68 (s, 1H, el otro rotámero de NMe), 3.28- 3.40 (m, 2H), 4.07 (br, 2H), 4.52- 4.63 (m, 2H), 4.70- 4.89 (m, 3H), 6.13 (br, 1H), 6.76 (br, 1H), 7.15- 7.24 (m, 2H), 7.28- 7.33 (m, 1H), 7.497.51 (m, 1H), 8.18 (br, 1H). LCMS (+ESI)  $m/z$  434.2

[M+H]<sup>+</sup>.

**[0439]** Los compuestos 584 a 591 se sintetizaron de la misma manera que se describe anteriormente para el compuesto 583 excepto que 2, 5 - ácido borónico difluorofenil fue reemplazado con otro ácido borónico o dioxaborolano. Por ejemplo, el compuesto 584 se sintetizó de la misma manera que 583, excepto que se utilizó 2 - fluoro-4 - fenil borónico cloro en lugar de 2, 5 - ácido borónico difluorofenil.

**[0440]** EJEMPLO 62: Preparación de (S) - 8 - metil-N-(1 - (metilamino) - 1 - oxo-3 - (tiazol-4 - il) propan-2 - il) - 3 (2, 4, 5 - trifluorofenil) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 592)



**[0441]** Paso 1 - 2: Preparación de (S) - 2 - amino-N-metil-3 - (tiazol-4 - il) propanamida (62B intermedia). A una solución de Boc-Ala (4 - tiazolilo) - OH (1,0 g, 3,67 mmoles), hidrocloreto de metilamina (0,89 g, 13,2 mmol) y DIEA (3,0 ml, 17,2 mmol) en DMF (40 ml) se añadió TBTU (1,80 g, 5,6 mmol) a 0°C en dos lotes durante 10 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se evaporó a vacío. El residuo se extrajo entre salmuera y EtOAc y se lavó con cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad para dar Boc-Ala (4 - tiazolilo) - NHMe 62A en un rendimiento del 73%. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (s, 9H) , 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H) , 3.19- 3.25 (dd, J = 5.6, 14.6 Hz, 1H) , 3.34 (br, 1H) , 4.51 (br, 1H) , 6.03 (br, 1H) , 6.57 (br, 1H) , 7.12 (s, 1H) , 8.75 (s, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 286.1 [M+H]<sup>+</sup>.

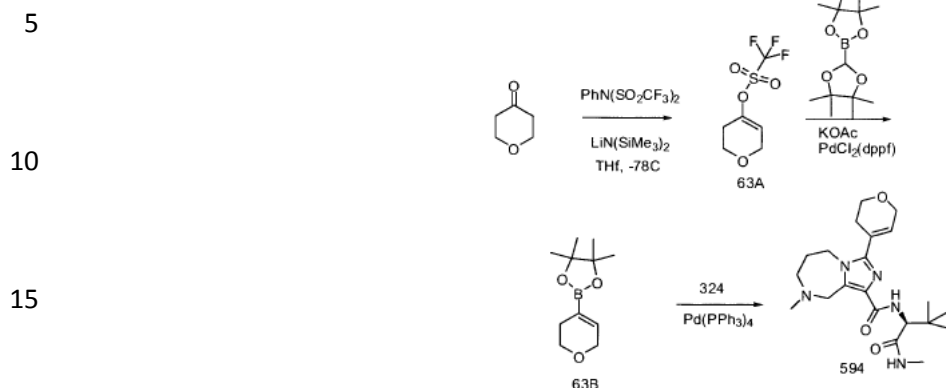
**[0442]** Una solución de intermedio 62A (0,76 g, 2,66 mmol) en TFA/DCM (10 ml, 1: 1) se removió a temperatura ambiente durante 0,5 hora. Después de la evaporación del TFA y DCM, se extrajo el residuo entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y iPrOH/DCM (1: 9) dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para dar Intemedio 62B libre de amino (0,20 g, rendimiento del 41%).

**[0443]** Pasos 3 - 4: Preparación de (S) - 3 - bromo-8 - metil-N-(1 - (metilamino) - 1 - oxo-3 - (tiazol-4 - il) propan-2 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro - 5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida 62D. Este intermedio se preparó siguiendo los pasos 1 - 2 en el Ejemplo 55 de la síntesis de (S) - 3 - bromo-8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 6, 7, 8 , 9 - tetrahidro-5H-imidazo [2, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (55B intermedia) mediante la sustitución de 20B con H-Ala (4 - tiazolilo) - NHMe 62B. LCMS (+ESI) m/z 442.06, 443.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0444]** Paso 5: Preparación de (S) - 8 - metil-N-(1 - (metilamino) - 1 - oxo-3 - (tiazol-4 - il) propan-2 - il) - 3 - (2, 4, 5 - trifluorofenil) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 592) Una mezcla de compuesto intermedio 62D (50 mg, 0,11 mmol), carbonato de potasio (23,6 mg, 0,17 mmol), 2, 4, 5 - ácido trifluorofenilboronic (29,9 mg, 0,17 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (25 mg, 0,02 mmol) en dioxano (2,0 ml) y agua (0,3 ml) se calentó a 110°C en un vial sellado durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de un catalizador de paladio secuestrador de resina a base de tiol (PolymerLabs). El residuo se concentró a sequedad, al que se añadió MeOH (0,5 ml). La solución se filtró para eliminar el material insoluble y se purificó con HPLC prep LC-MS con 5% de MeCN/ agua al 95 de MeCN/ agua (0,1% ácido fórmico) en 15 min. <sup>1</sup>H- NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (s, 1H) , 2.1 (br s, 1H) , 2.72- 2.73 (d, 2H) , 3.05- 3.14 (m, 2H) , 3.32- 3.39 (dd, 1H) , 3.43- 3.49 (dd, 1H) , 3.90- 4.00 (d, 2H) , 4.214.52 (br m, 2H) , 4.93- 4.98 (q, 1H) , 6.59 (br, 1H) , 7.02- 7.10 (m, 1H) , 7.15 (d, 1H) , 7.43- 7.51 (m, 1H) , 8.08 (br, 1H) , 8.27- 8.34 (d, 1H) , 8.7 (s, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 492,16 [M + H]<sup>+</sup>.

**[0445]** El Compuesto 593 se preparó como se ha descrito anteriormente para el Compuesto 592 excepto que 2, 4, 5 - ácido borónico trifluorofenil fue reemplazado con 2, 4 - difluoro- 5 - éster de pinacol de ácido clorofenilborónico.

**[0446]** EJEMPLO 63 Preparación de (S) - 3 - (3, 6 - dihidro-2H-piran-4 - il) - N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) -

1-oxobutan-2-il)-8-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo [1,5-a] [1,4] diazepina-1-carboxamida (Compuesto 594)

20 **[0447] Paso 1:** Preparación de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo (Intermedio 63A). Dihidro-2H-piran-4-ona (0,3 g, 3,30 mmol) se disolvió en THF y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl) metanosulfonamida (1,18 g, 3,30 mmol). La mezcla resultante se enfrió a -78°C y se añadió litio bis(trimetilsilil) amida (1M en THF, 3,30 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78 ° C durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a 5 ° C durante un período de 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con 10% acetato de etilo/hexanos. El 63A aceite bruto resultante (200 mg) se usó en el siguiente paso sin purificación.

30 **[0448] Paso 2:** Preparación de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 63B). El Intermedio 63A (0,20 g, 0,86 mmol) se disolvió en dioxano y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,32 g, 1,29 mmol) se añadió seguido por KOAc (0,25 g, 1,29 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno y se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,050g, 0,069 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo oleoso se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con 10% acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto 63B como un aceite claro que se usó en el siguiente paso sin purificación.

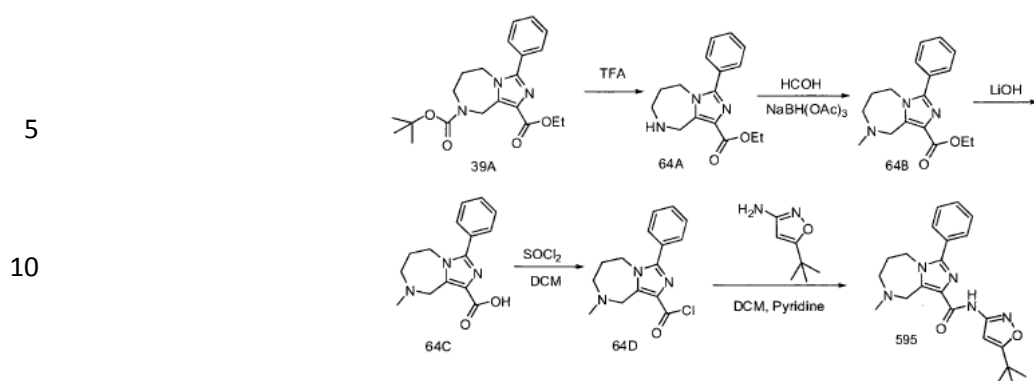
40 **[0449] Paso 3:** Preparación de (S)-3-bromo-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-8-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo [1,5-a] [1,4] diazepina-1-carboxamida (Compuesto 594) Compuesto 324 (50 mg, 0,125 mmol) se disolvió en 2 ml de dioxano y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 63B (52 mg, 0,25 mmol) se añadió seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34 mg, 0,25 mmol) y agua (0,40 ml). La suspensión resultante se desgasificó con nitrógeno y se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11 mg, 0,009 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se purificó por LCMS de preparación utilizando 5-95% gradiente de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1% para proporcionar 11 mg (19%) del Compuesto 594. LCMS (+ESI) m/z 404.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0450] EJEMPLO 64 Preparación de N-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-8-metil-3-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo [1,5-a] [1,4] diazepina-1-carboxamida (Compuesto 595)

50 **[0451] Paso 1:** Preparación de acetato de 3-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo [1,5-a] [1,4] diazepina-1-carboxilato de etilo (64A) Intermedio 39A (0,40 g, 3,17 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TFA (5 ml). La mezcla resultante se removió durante 2 horas. La mezcla se concentró, se añadió tolueno y la mezcla se concentró de nuevo y se secó a vacío para dar 1,28 g de Intermedio 64A que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS (+ESI) m/z 286.1 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **[0452] Paso 2:** Preparación de acetato de 8-metil-3-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo [1,5-a] [1,4] diazepina-1-carboxilato de metilo (64B). A una solución de Intermedio 64A (0,91 g, 3,17 mmol) en 20 ml de THF se añadió formaldehído (37% en agua, 2,36 ml) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (1,34 g, 6,34 mmol) y ácido acético (0,27 ml, 4,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se extrajo con 10% de iPrOH/DCM.

65



[0453] Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio 64B (0,87 g, 92%). LCMS (+ESI) m/z 300.1 [M+H]<sup>+</sup>.

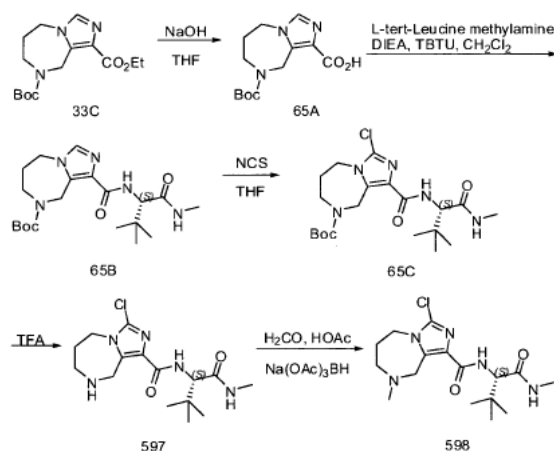
[0454] Paso 3: Preparación de 8 - metil-3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] ácido diazepina-1-carboxílico (64C). A una solución del Intermedio 64B (0,87 g, 2,91 mmol) en 20 ml de metanol se le añadió hidróxido de litio (0,139 g, 5,81 mmol) en 5 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas, se filtró, se concentró y se neutralizó con HCl 1N. La solución resultante se liofilizó para proporcionar el intermedio 64C (0,57 g, 72%) como un sólido blanco. LCMS (+ESI) m/z 272.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0455] Paso 4: Preparación de 8 - metil-3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] cloruro de diazepina-1-carbonilo (64D). A una solución de Intermedio 64C (0,12 g, 0,44 mmol) en 3 ml de DCM se le añadió cloruro de tionilo (0,16 ml, 2,21 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos, se concentró y el cloruro de tionilo residual fue azeótropo con tolueno. El material resultante 64D se secó bajo vacío y se usó en el siguiente paso sin purificación.

[0456] Paso 5: Preparación del Compuesto 595. El Intermedio 64D (2,73 g, 0,44 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y se enfrió a 0°C. A la mezcla resultante se le añadió 5 - terc-butilisoxazol-3 - amina (0,093 g, 0,66 mmol), seguido de piridina (0,214 ml, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró, se secó al vacío y se purificó por prep LCMS eluyendo 5 - 95% gradiente de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1% para proporcionar 60 mg (30%) del compuesto 595. LCMS (+ESI) m/z 394.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0457] El Compuesto 596 se sintetizó de la misma manera que el compuesto 595 excepto que 4 - terc-butiltiazol-2amine se utilizó en lugar de 5 - amina en la etapa 5 - terc-butilisoxazol-3.

[0458] EJEMPLO 65: Preparación de (S) - 3 - cloro-N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 597) y (S) - 3 - cloro-N-(3, 3dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepine-1-carboxamida (Compuesto 598)



[0459] Paso 1: Preparación de 8 - (terc-butoxicarbonil) - 6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 ácido carboxílico (Intermedio 65A). El Intermedio 33C (1,0 g, 3,01 mmol) se disolvió en THF (6 ml) y se trató con una solución acuosa 10 M de hidróxido de sodio (3,0 ml, 30,0 mmol). Se añadió metanol hasta que dio como resultado una solución homogénea, y la solución se agitó durante 2 horas. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se llevó a pH 3 con solución de ácido clorhídrico acuoso 5N, y el precipitado resultante se

recogió por filtración y se lavó con agua. El material se secó en un horno de vacío a 40°C durante 18 horas para proporcionar el intermedio 65A como un sólido blanco (331 mg, rendimiento del 39%). 1H- NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 1.27 (s, 9H) , 1.73 (m, 2H) , 3.60 (m, 2H) , 4.22 (t, 2H) , 4.89 (m, 2H) , 7.61 (s, 1H) , 12.19 (ancho s, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 282.1 [M+H]<sup>+</sup>.

5  
**[0460] Paso 2:** Preparación de (S) - terc-butil 1 - (3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 6, 7-dihidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-8 (9H) - carboxilato de etilo (Intermedio 65B). El Intermedio 65A (290 mg, 1,03 mmol) y (S) - 2 - amino-N, 3, 3 - trimetilbutanamida (149 mg, 1,03 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) y N, N-diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,06 mmol). TBTU (497 mg, 1,55 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano adicional y se lavó con agua y solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se absorbió en gel de sílice para la purificación por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con un gradiente de 0 - 5% de metanol en diclorometano durante un período de 10 minutos. Las fracciones limpias se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron en un horno de vacío 40°C durante 2 horas para proporcionar 65B como un sólido blanco (384 mg, rendimiento del 92%). 1H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 0.91 (s, 9H) , 1.23 (s, 9H) , 1.74 (m, 2H) , 2.56 (d, 3H) , 3.58 (m, 2H) , 4.21 (m, 2H) , 4.27 (d, 1H) , 4.92 (m, 2H) , 7.60 (m, 1H) , 7.61 (s, 1H) , 8.08 (d, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 408.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10  
 15  
**[0461] Paso 3:** Preparación de (S) - terc-butílico del ácido 3 - cloro-1 - (3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) 6, 7 - dihidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-8 (9H) - carboxilato de etilo (Intermedio 65C). El Intermedio 65B (200 mg, 0,49 mmol) se disolvió en THF anhidro (3 ml). Se añadió N-clorosuccinimida sólida (NCS) (79 mg, 0,59 mmol), y la solución resultante se agitó durante 18 horas. El matraz de reacción se cargó con NCS adicional (40 mg, 0,30 mmol), y la solución se agitó durante otras 7 horas. La solución se diluyó con exceso de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se absorbió en gel de sílice para la purificación por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con acetato de etilo, y las fracciones limpias se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 65C como un aceite amarillo (91 mg, rendimiento del 42%). 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04 (s, 9H) , 1.34 (s, 9H) , 1.91 (m, 2H) , 2.75 (d, 3H) , 3.68 (m, 2H) , 4.14 (m, 2H) , 4.23 (d, 1H) , 4.94 (m, 2H) , 5.95 (m, 1H) , 7.58 (d, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 442.2 [M+H]<sup>+</sup>.

20  
 25  
 30  
**[0462] Paso 3:** Preparación de (S) - 3 - cloro-N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 6, 7, 8, 9-tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 597). Al Intermedio 65C (91 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,64 ml, 8,24 mmol). Después de 1.5 horas de agitación, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se llevó a pH 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrajo con 3: 1 cloroformo / solución de isopropanol. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida hasta un sólido de color naranja 597 (62 mg, rendimiento del 89%). 1H- NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 0.90 (s, 9H) , 1.71 (m, 2H) , 2.58 (d, 3H) , 3.00 (t, 2H) , 4.16 (t, 2H) , 4.26 (m, 2H) , 4.13 (d, 1H) , 7.46 (d, 1H) , 8.11 (q, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 342.1 [M+H]<sup>+</sup>.

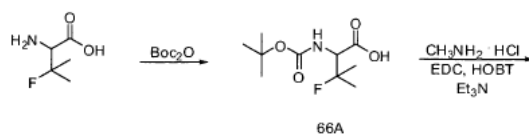
35  
 40  
 45  
 50  
**[0463] Paso 5:** Preparación de (S) - 3 - cloro-N-(3, 3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 598). A una solución del Compuesto 597 (53 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió ácido acético (8,9 ml, 0,16 mmol) y una solución acuosa al 37% en peso de formaldehído (116 ml, 1,6 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio como un sólido (66 mg, 0,31 mmol). La mezcla se removió durante una hora adicional, a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida hasta un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en metanol y se cargó en una columna de intercambio de iones (Phenomenex®, SCX). La columna se lavó con metanol, y el compuesto del título se recogió con una solución de amoniaco 2N en metanol. Después de la concentración de la solución de metanol, un compuesto amarillo sólido pálido 598 se obtuvo (43 mg, rendimiento del 78%). 1H- NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 0.90 (s, 9H) , 1.74 (m, 2H) , 2.16 (s, 3H) , 2.58 (d, 3H) , 2.89 (t, 2H) , 4.13 (m, 2H) , 4.20 (m, 2H) , 4.26 (d, 1H) , 7.46 (d, 1H) , 8.11 (q, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 356.1 [M+H]<sup>+</sup>.

55  
**[0464] EJEMPLO 66 Preparación de N-(3 - fluoro-3 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 604) y 2 - amino-3 - fluoro-N, clorhidrato de 3dimethylbutanamide (Compuesto 605)**

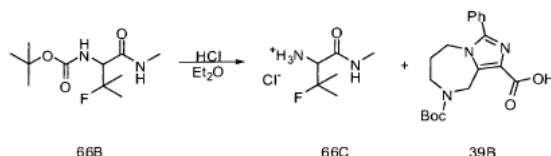
60

65

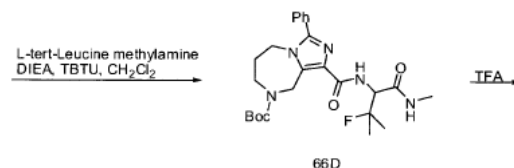
5



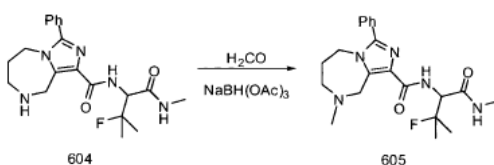
10



15



20



25

**[0465] Paso 1:** Preparación de 2 - (terc-butoxicarbonilamino) - 3 - fluoro-3 - metilbutanoico (66A). 2 - Amino-3fluoro-3 - metilbutanoico (211 mg, 1,56 mmol) se suspendió en metanol (5 ml) y se trató con trietilamina (0,48 ml, 3,44 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,44 ml, 1,87 mmol) . La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y la solución acuosa se llevó a pH 2 - 3 con solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con 3: 1 cloroformo / isopropanol. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron a presión reducida hasta un aceite incoloro. El aceite se secó en un horno de vacío a 40°C durante la noche y se cristalizó en un sólido blanco 66A (290 mg, 79%). 1H- NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 1.34 (d, 3H) , 1.38 (s, 9H) , 1.40 (d, 3H) , 4.14 (dd, 1H) , 7.09 (d, 1H) , 12.80 (ancho s, 1H) .

35

**[0466] Paso 2:** Preparación de terc-butil 3 - fluoro-3 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamato de (66B). El Intermedio 66A (290 mg, 1,23 mmol) y clorhidrato de metilamina (100 mg, 1,48 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) y N, N-diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,70 mmol). seañadió 1 - hidroxibenzotriazol hidrato (283 mg, 1,85 mmol) y N-(3 - dimetilaminopropil) - N'-etilcarbodiimida (354 mg, 1,85 mmol), y la solución se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó diclorometano adicional y se lavó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto intermedio 66B como un sólido de color blanquecino con un rendimiento cuantitativo. 1H- NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 1.27 (d, 3H) , 1.32 (d, 3H) , 1.37 (s, 9H) , 2.59 (d, 3H) , 4.14 (dd, 1H) , 6.72 (d, 1H) , 7.93 (q, 1H) .

40

**[0467] Paso 3:** Preparación de 2 - amino-3 - fluoro-N, 3 - dimetilbutanamida clorhidrato de (66C). El Intermedio 66B (306 mg, 1,23 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con solución de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (6,18 ml, 12,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo oleoso se secó durante la noche en un horno de vacío 40 ° C para proporcionar el Intermedio 66C como un sólido de color blanquecino con un rendimiento cuantitativo. 1H- NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 1.38 (d, 3H) , 1.43 (d, 3H) , 2.67 (d, 3H) , 3.97 (d, 1H) , 8.51 (ancho s, 3H) , 8.76 (q, 1H) .

45

50

**[0468] Paso 4:** Preparación de terc-butil 1 - (3 - fluoro-3 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 3fenil-6, 7 - dihidro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-8 (9H) - carboxilato de etilo (66D). El Intermediarios de 66C (88 mg, 0,43 mmol) y 39B (154 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) y N, N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol). A la solución se añadió a TBTU (208 mg, 0,65 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano adicional y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se absorbió en gel de sílice para la purificación por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con un gradiente de 0 - 5% de metanol en diclorometano. Se recogieron fracciones limpias, se concentraron a presión reducida, y se secaron en un horno de vacío a 40 ° C durante la noche para proporcionar 66D como un sólido amarillo (180 mg, 86%). 1H- NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$ : 1.25 (d, 3H) , 1.27 (s, 9H) , 1.38 (d, 3H) , 1.85 (m, 2H) , 2.61 (d, 3H) , 3.63 (dm, 2H) , 4.17 (m, 2H) , 4.65 (dd, 1H) , 5.02 (m, 2H) , 7.53 (m, 5H) , 7.78 (d, 1H) , 8.24 (m, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 488.1 [M+H]<sup>+</sup>.

55

60

**[0469] Paso 5:** Preparación de N-(3 - fluoro-3 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-6, 7, 8, 9tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 604). A 66D (178 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,12 ml, 14,60 mmol). Después de 1 hora de agitación, la

65

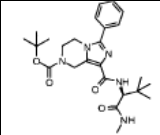
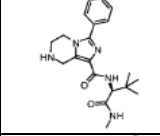
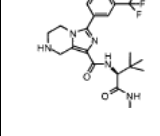
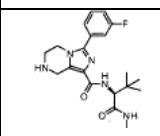
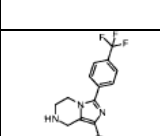
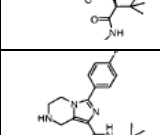


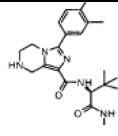
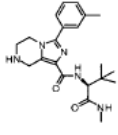
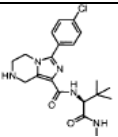
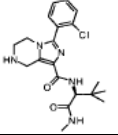
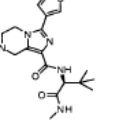
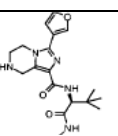
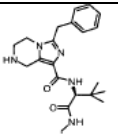
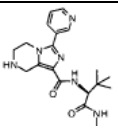
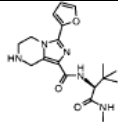
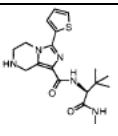
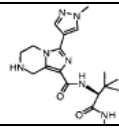
solución se concentró a presión reducida. El residuo se llevó a pH 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para producir el Compuesto 604 como un sólido blanco (117 mg, 83%). 1H- NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 1.31 (d, 3H) , 1.37 (d, 3H) , 1.71 (m, 2H) , 2.61 (d, 3H) , 3.00 (m, 2H) , 4.13 (m, 2H) , 4.28 (m, 2H) , 4.64 (dd, 1H) , 7.52 (m, 5H) , 7.81 (d, 1H) , 8.24 (q, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 388.1 [M+H]<sup>+</sup>.

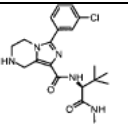
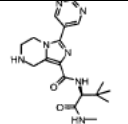
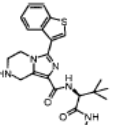
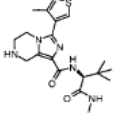
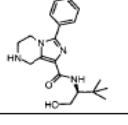
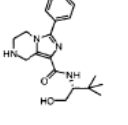
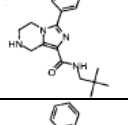
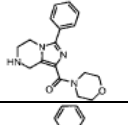
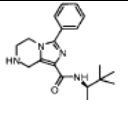
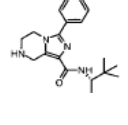
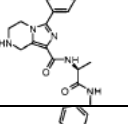
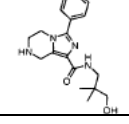
**[0470]** Paso 6: Preparación de N-(3 - fluoro-3 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6, 7, 8, 9 - tetrahydro-5H-imidazo [1, 5 - a] [1, 4] diazepina-1 - carboxamida (Compuesto 605). A una solución del Compuesto 604 (80 mg, 0,21 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml) se añadió ácido acético (12 ml, 0,21 mmol) y una solución acuosa al 37% en peso de formaldehído (154 ml, 2,1 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (88 mg, 0,41 mmol) como un sólido. La mezcla se removió durante una hora adicional, a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en metanol y se cargó en una columna de intercambio de iones (Phenomenex®, SCX). La columna se lavó con metanol, y el compuesto del título se recogió con una solución de amoníaco 2N en metanol. Después de la concentración de la solución de metanol, el compuesto 605 se recogió como un sólido blanco (76 mg, 92%). 1H- NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ: 1.31 (d, 3H) , 1.36 (d, 3H) , 1.77 (m, 2H) , 2.25 (s, 3H) , 2.61 (d, 3H) , 2.91 (m, 2H) , 4.13 (m, 2H) , 4.27 (m, 2H) , 4.64 (dd, 1H) , 7.53 (m, 5H) , 7.83 (d, 1H) , 8.24 (q, 1H) . LCMS (+ESI) m/z 402.1 [M+H]<sup>+</sup>.

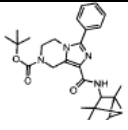
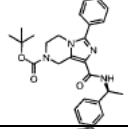
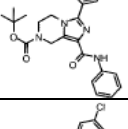
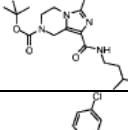
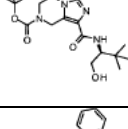
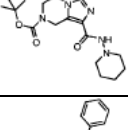
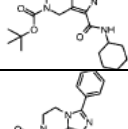
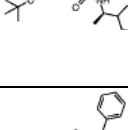
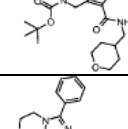
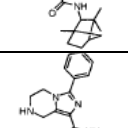
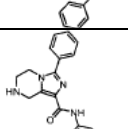
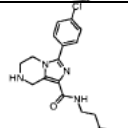

**[0471]** Los compuestos 606 y 607 se prepararon de la misma manera que la descrita anteriormente para 604 y 605 usando (S) 2 - (terc-butoxicarbonilamino) - 3 - hidroxibutanoico en lugar de 66A.

**[0472]** Tabla I, a continuación se muestran las estructuras de los compuestos 1 a 607.

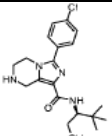
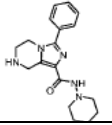
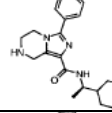
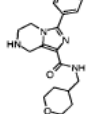
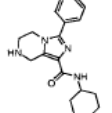
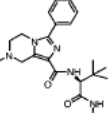
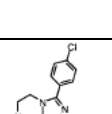
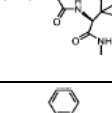
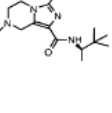
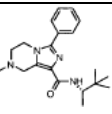
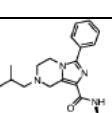
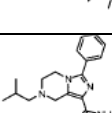
Nº de componente	Estructura	Nombre químico	m/z	Ejemplo nº
1		(S)-terc-butil 1 - (3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 3 - fenil-5, 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	470.5	1
2		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	370.3	2
3		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - (trifluorometil) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	438.2	2
4		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - fluorofenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	388.2	2
5		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - (trifluorometil) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	438.3	2
6		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - fluorofenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	388.2	2

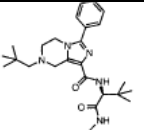
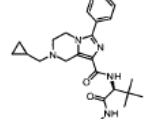
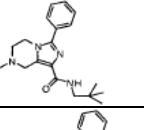
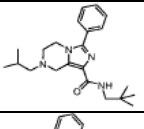
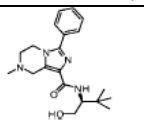
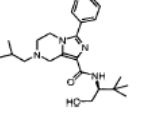
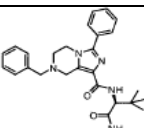
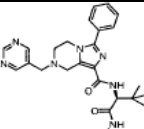
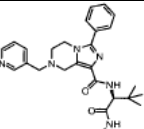
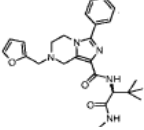
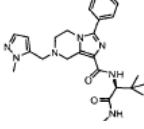
7		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - fluoro-3 - metilfenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	402.2	2
8		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - m-tolil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	384.3	2
9		(S) - 3 - (4 - clorofenil)-N-(3,3 - dimetil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	404.2	2
10		(S) - 3 - (2 - clorofenil)-N-(3,3 - dimetil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	404.2	2
11		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - (tiofen-3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	376.2	2
12		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - (furan-3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	360.2	2
13		(S) - 3 - bencil-N-(3,3 - dimetil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	384.2	2
14		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - (piridin-3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	371.2	2
15		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - (furan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	360.3	2
16		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - (tiofen-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	376.2	2
17		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - (1 - metil-1H- pirazol-	374.3	2

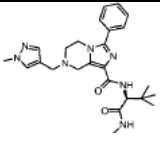
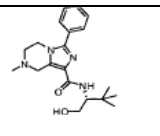
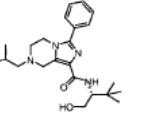
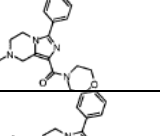
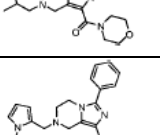
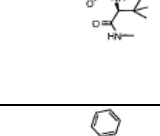
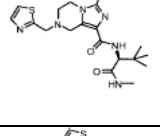
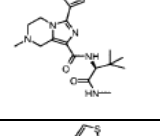
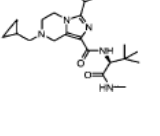
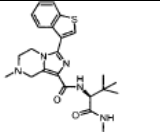
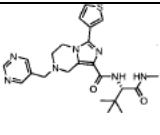
		4 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida		
18		(S) - 3 - (3 - clorofenil)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	404.2	2
19		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (pirimidina-5 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	372.1	2
20		(S) - 3 - (benzo [b] tiofen-3 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	427.1	2
21		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - metiltiofen-3 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	390.1	2
22		(S)-N-(1 - hidroxi-3, 3 - dimetilbutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	343.3	2
23		(R)-N-(1 - hidroxi-3, 3 - dimetilbutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	343.3	2
24		N-neopentil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	313.2	2
25		morfolino (3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazin-1 - il) metanona	313.2	2
26		(R)-N-(3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	327.3	2
27		(S)-N-(3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	327.3	2
28		(S)-N-(1 - (metilamino) - 1 - oxopropan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidro [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	328.2	2
29		N-(3 - hidroxi-2, 2 - dimetilpropil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	329.2	2

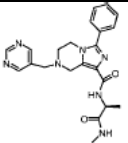
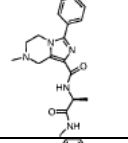
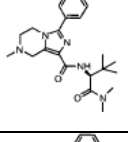
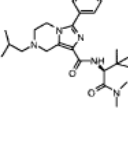
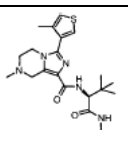
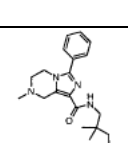
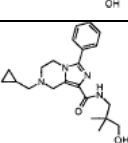
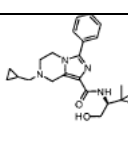
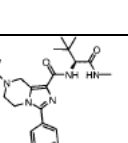
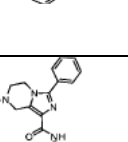
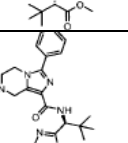
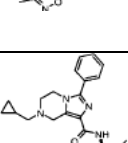
30		terc-butílico 3 - fenil-1 - (1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptano-2 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	479.5	3
31		(S)-terc-butílico 3 - fenil-1 - (1 - feniletilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	447.4	3
32		terc-butílico 3 - fenil-1 - (fenilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	419.3	3
33		terc-butílico 3 - (4 - clorofenil) - 1 - (isopentylcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	447.4	3
34		(S)-terc-butílico 3 - (4 - clorofenil) - 1 - (1 - hidroxil-3,3 - dimetilbutan-2 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	477.4	3
35		terc-butílico 3 - fenil-1 - (piperidin-1 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	426.4	3
36		terc-butílico 1 - (ciclohexilcarbamoil) - 3 - fenil-5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	425.4	3
37		(R)-terc-butilo 1 - (1 - ciclohexiletilcarbamoil) - 3 - fenil-5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	453.4	3
38		terc-butílico 3 - fenil-1 - ((tetrahidro-2H-pyran-4 - il) metilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	441.3	3
39		3 - fenil-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptano-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	379.4	4
40		(S) - 3 - fenil-N-(1 - feniletil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	347.3	4
41		N, 3 - difenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	319.3	4
42		3 - (4 - clorofenil)-N-pentil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	347.3	4

ES 2 439 255 T3

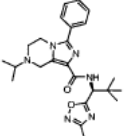
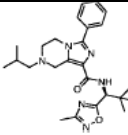
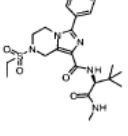
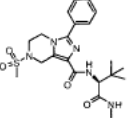
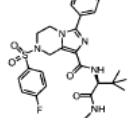
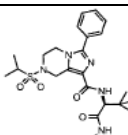
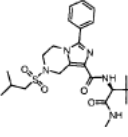
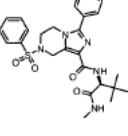
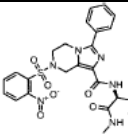
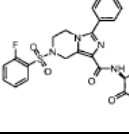
43		(S) - 3 - (4 - clorofenil)-N-(1 - hidroxi-3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	377.3	4
44		3 - fenil-N-(piperidin-1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	326.3	4
45		(R)-N-(1 - ciclohexiletil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	353.3	4
46		3 - fenil-N-((tetrahidro-2H-piran-4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	341.3	4
47		N- ciclohexil- 3- phenil- 5,6,7,8- tetrahidroimidazo [1,5- a] pyrazine- 1- carboxamide	325.3	4
48		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	384.2	5
49		(S) - 3 - (4 - clorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	418.3	5
50		(R)-N-(3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	341.3	5
51		(S)-N-(3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	341.3	5
52		(R)-N-(3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - isobutil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	383.3	5
53		(S)-N-(3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - isobutil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	383.3	5
54		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (3,3 - dimetilbutil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	454.0	5

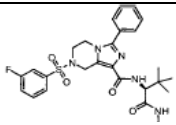
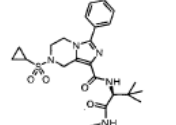
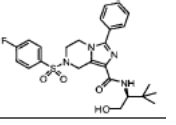
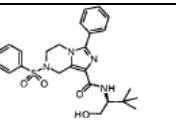
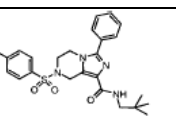
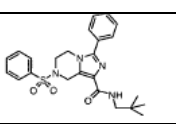
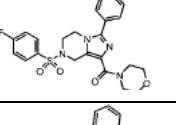
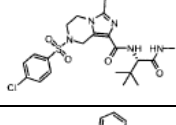
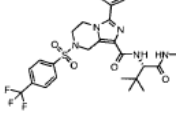
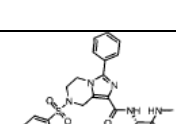
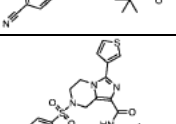
55		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - neopentil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1-carboxamida	440.5	5
56		(S) - 7 - (ciclopropilmetil) - N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	424.3	5
57		7 - metil-N-neopentil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	327.3	5
58		7 - isobutil-N-neopentil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazin-1 - carboxamida	369.4	5
59		(S)-N-(1 - hidroxi-3, 3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	357.3	5
60		(S)-N-(1 - hidroxi-3, 3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - isobutil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	399.3	5
61		(S) - 7 - bencil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	460.3	5
62		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (pirimidina-5 - ilmetil) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	462.3	5
63		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (piridin-3 - ilmetil) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	461.3	5
64		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (furan-2 - ilmetil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	450.2	5
65		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - ((1 - metil-1H - pirazol-5 - il) metil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	463.3	5

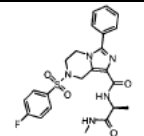
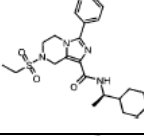
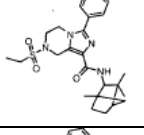
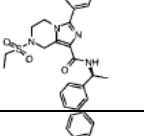
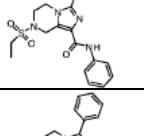
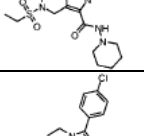
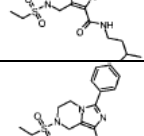
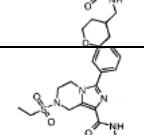
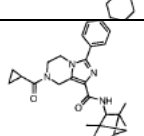
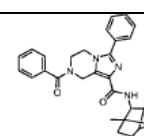
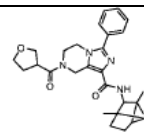
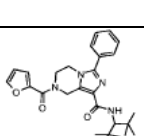

66		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - ((1 - metil-1H-pirazol-4 - il) metil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	464.3	5
67		(R)-N-(1 - hidroxi-3, 3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	357.2	5
68		(R)-N-(1 - hidroxi-3, 3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - isobutil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	399.2	5
69		(7 - metil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin-1 - il) (morfolino) metanona	327.2	5
70		(7 - isobutil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin-1 - il) (morfolino) metanona	369.2	5
71		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - ((1 - metil-1H-pirrol-2 - il) metil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	463.3	5
72		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (tiazol-2 - il)metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	467.2	5
73		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (tiofen-3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	391.1	5
74		(S) - 7 - (ciclopropilmetil) - N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (tiofen-3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	431.1	5
75		(S) - 3 - (benzo [b] tiofen-3 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	440.0	5
76		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (pirimidin-5 - il)metil) - 3 - (tiofen-3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	468.0	5

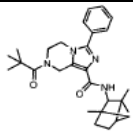
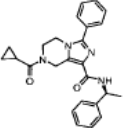
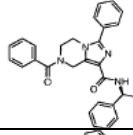
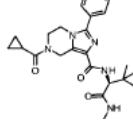
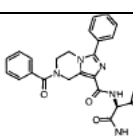
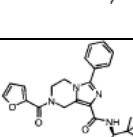
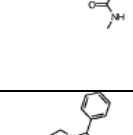
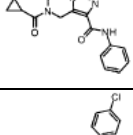
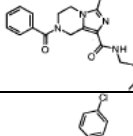
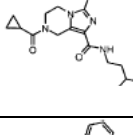
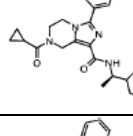
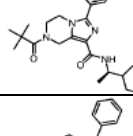
77		(S)-N-(1 - (metilamino) - 1 - oxopropan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (pirimidina-5 - ilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carboxamida	419.0	5
78		(S) - 7 - metil-N-(1 - (metilamino) - 1 - oxopropan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	341.0	5
79		(S)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1-carboxamida	398.3	5
80		(S)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 7 - isobutil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	440.3	5
81		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (4 - metiltiofen-3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	404.9	5
82		N-(3 - hidroxi-2,2 - dimetilpropil) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	343.9	5
83		7 - (ciclopropilmetil) - N-(3 - hidroxi-2,2 - dimetilpropil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	382.2	5
84		(S) - 7 - (ciclopropilmetil) - N-(1 - hidroxi-3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	396.2	5
85		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - isopropil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	412.0	5
86		(S)-metil 3,3 - dimetil-2 - (7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamido) butanoato	385.1	5
87		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	409.0	5
88		(S) - 7 - (ciclopropilmetil) - N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a]	449.0	5

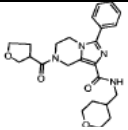
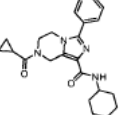
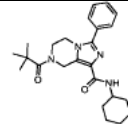
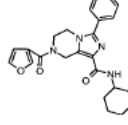
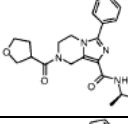
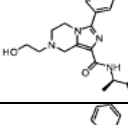
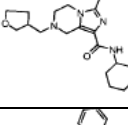
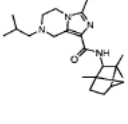
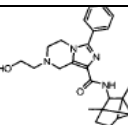
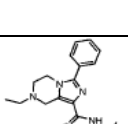
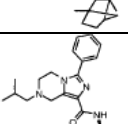
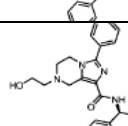
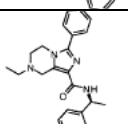


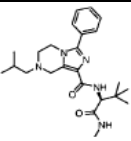
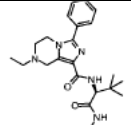
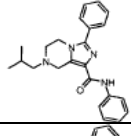
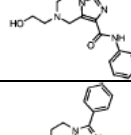
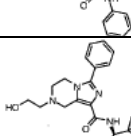
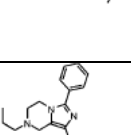
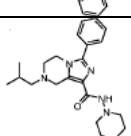
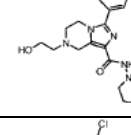
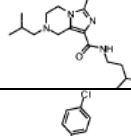
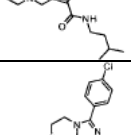


		pirazina-1 - carboxamida		
89		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 7 - isopropil-3 - pbenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	437.0	5
90		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 7 - isobutil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	451.0	5
91		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (etilsulfonyl) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	462.3	6
92		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (metilsulfonyl) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	448.3	6
93		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (4 - fluorofenilsulfonyl) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	528.4	6
94		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (isopropilsulfonyl) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	476.4	6
95		(S)-N-(3,3 - dimetil-(metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (isobutilsulfonyl) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	490.3	6
96		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (fenilsulfonyl) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	510.2	6
97		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (2 - nitrofenilsulfonyl) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	555.2	6
98		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (2 - fluorofenilsulfonyl) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	528.3	6

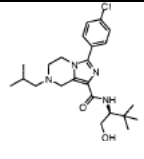
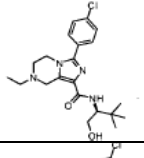
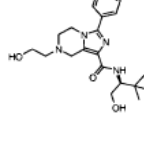
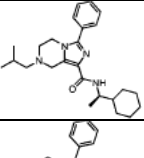
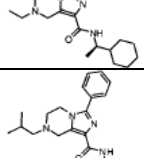
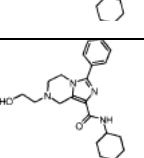
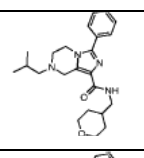
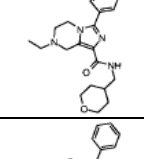
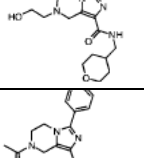
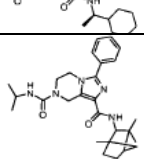
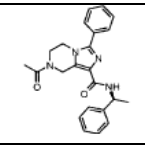

		- pirazina-1 - carboxamida a]		
99		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 7 - (3 - fluorofenilsulfonil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - - a] pirazina-1 - carboxamida	528.3	6
100		(S) - 7 - (ciclopropilsulfonilo) - N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan- 2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	474.2	6
101		(S) - 7 - (4 - fluorofenilsulfonil)-N-(1 - hidroxi-3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	501.3	6
102		(S)-N-(1 - hidroxi-3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (fenilsulfonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	483.3	6
103		7 - (4 - fluorofenilsulfonil)-N-neopentil- 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	471.3	6
104		N-neopentil-3 - fenil-7 - (fenilsulfonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carboxamida	453.3	6
105		(7 - (4 - fluorofenilsulfonil) - 3 - fenil- 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin- 1 - il) (morfolino) metanona	471.1	6
106		(S) - 7 - (4 - clorofenilsulfonil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan- 2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	546.0	6
107		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil- 7 - (4 - (trifluorometil) fenilsulfonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carboxamida	579.0	6
108		(S) - 7 - (4 - cianofenilsulfonil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan- 2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	536.1	6
109		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 7 - (4 - fluorofenilsulfonil) - 3 - (tiofen-3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	535.1	6

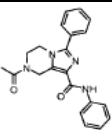
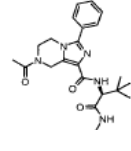
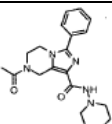
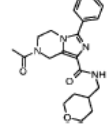
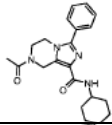
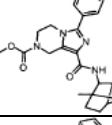
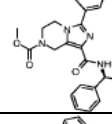
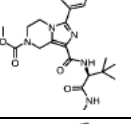
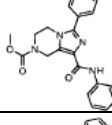
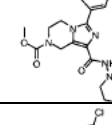
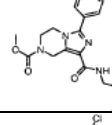
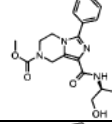
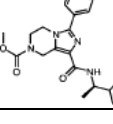
110		(S) - 7 - (4 - fluorofenilsulfonil)-N-(1 - (metilamino) - 1 - oxopropan-2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	486.2	6
111		(R)-N-(1 - ciclohexiletil) - 7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	445.2	7
112		7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	471.3	7
113		(S) - 7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-N-(1 - feniletil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	439.3	7
114		7 - (etilsulfonil) - N, 3 - difenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	411.3	7
115		7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-N-(piperidin-1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	418.3	7
116		3 - (4 - clorofenil) - 7 - (etilsulfonil) - Nisopentil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	439.2	7
117		7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-N-((tetrahidro-2H-piran-4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	433.1	7
118		N-ciclohexil-7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	417.3	7
119		7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	447.4	8
120		7 - benzoil-3 - fenil-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	483.4	8
121		3 - fenil-7 - (tetrahidrofurano-3 - carbonil)-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	477.3	8
122		7 - (furan-2 - carbonil) - 3 - fenil-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	473.4	8

123		3 - fenil-7 - pivaloilo-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	463.4	8
124		(S) - 7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil-N-(1 - feniletil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	415.3	8
125		(S) - 7 - benzoil-3 - fenil-N-(1 - feniletil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	451.3	8
126		(S) - 7 - (ciclopropanocarbonil) - N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	438.4	8
127		(S) - 7 - benzoil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	474.4	8
128		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (furan-2 - carbonil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	464.4	8
129		7 - (ciclopropanocarbonil) - N, 3 - difenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	387.3	8
130		7 - benzoil-3 - (4 - clorofenil)-N-isopentilo-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	451.3	8
131		3 - (4 - clorofenil) - 7 - (ciclopropanocarbonil) - N-isopentilo-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	415.3	8
132		(R)-N-(1 - ciclohexiletil) - 7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	421.3	8
133		(R)-N-(1 - ciclohexiletil) - 3 - fenil-7 - pivaloilo-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	437.2	8
134		7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil-N-((tetrahidro-2H-piran-4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	409.1	8

135		3 - fenil-N-((tetrahydro-2H-piran-4 - il) metil) - 7 - (tetrahidrofurano-3 - carbonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	439.3	8
136		N-ciclohexil-7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	393.2	8
137		N-ciclohexil-3 - fenil-7 - pivaloilo-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	409.2	8
138		N-ciclohexil-7 - (furan-3 - carbonil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	419.1	8
139		N-ciclohexil-7 - (furan-3 - carbonil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	451.4	8
140		(R)-N-(1 - ciclohexiletíl) - 7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	397.2	9
141		N-ciclohexil-3 - fenil-7 - ((tetrahidrofurano-3 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	409.2	9
142		7 - isobutil-3 - fenil-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptano-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	435.4	9
143		7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptano-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	423.4	9
144		7 - etil-3 - fenil-N-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptano-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	407.4	9
145		(S) - 7 - isobutil-3 - fenil-N-(1 - feniletíl) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	403.4	9
146		(S) - 7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil-N-(1 - feniletíl) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	391.3	9
147		(S) - 7 - etil-3 - fenil-N-(1 - feniletíl) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	375.3	9

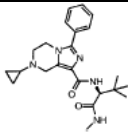
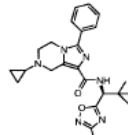
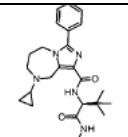
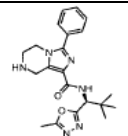
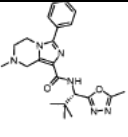
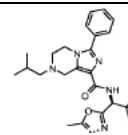
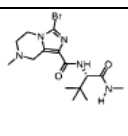
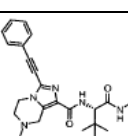
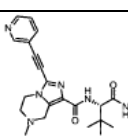
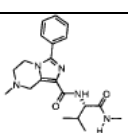
148		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - isobutil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	426.4	9
149		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - etil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	398.4	9
150		7 - isobutil-N, 3 - difenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	375.3	9
151		7 - (2 - hidroxietil)-N, 3 - difenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	363.3	9
152		7 - etil-N, 3 - difenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	347.3	9
153		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (2 - hidroxietil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	414.2	9
154		N, 3 - difenil-7 - propil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	361.3	9
155		7 - isobutil-3 - fenil-N-(piperidin-1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	382.3	9
156		7 - (2 - hidroxietil) - 3 - fenil-N-(piperidin-1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	370.3	9
157		3 - (4 - clorofenil) - 7 - isobutil-N-isopentilo-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	403.3	9
158		3 - (4 - clorofenil) - 7 - etil-N-isopentilo-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	375.3	9
159		3 - (4 - clorofenil) - 7 - (2 - hidroxietil)-N-isopentilo-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	391.2	9

160		(S) - 3 - (4 - clorofenil)-N-(1 - hidroxi-3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - isobutil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	433.3	9
161		(S) - 3 - (4 - clorofenil) - 7 - etil-N-(1 - hidroxi-3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	405.3	9
162		(S) - 3 - (4 - clorofenil)-N-(1 - hidroxi-3,3 - dimetilbutan-2 - il) - 7 - (2 - hidroxietil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	421.3	9
163		(R)-N-(1 - ciclohexiletil) - 7 - isobutil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	409.2	9
164		(R)-N-(1 - ciclohexiletil) - 7 - etil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	381.2	9
165		N-ciclohexil-7 - isobutil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	381.2	9
166		N-ciclohexil-7 - (2 - hidroxietil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	369.3	9
167		7 - isobutil-3 - fenil-N-((tetrahidro-2Hpiran-4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	397.2	9
168		7 - etil-3 - fenil-N-((tetrahidro-2Hpiran-4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	369.2	9
169		7 - (2 - hidroxietil) - 3 - fenil-N-((tetrahidro-2Hpiran-4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	385.3	9
170		(R) - 7 - acetil-N-(1 - ciclohexiletil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo (1,5 - a) pirazina-1 - carboxamida	395.2	10
171		N7-isopropil-3 - fenil-N1-(1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptano-2 - il) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina 1,7 - (8H)-dicarboxamida	464.4	10
172		(S)- 7- acetil- 3- phenyl- N-(1-phenyletil)-5,6,7,8- tetrahidroimidazo [1,5- a] pyrazine-1- carboxamide	389.3	10

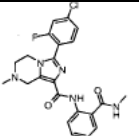
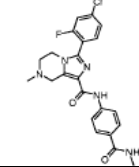
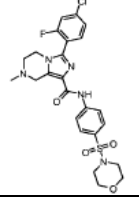
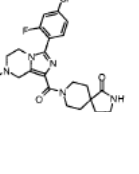
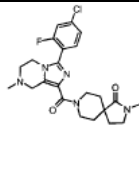
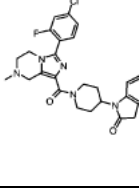
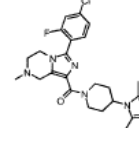
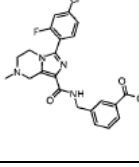
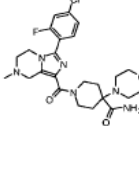
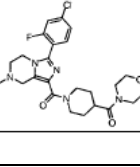
173		7 - acetil-N, 3 - difenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	361.3	10
174		(S) - 7 - acetil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	412.3	10
175		7 - acetil-3 - fenil-N-(piperidin-1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	368.3	10
176		7 - acetil-3 - fenil-N-((tetrahidro-2Hpiran-4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	383.1	10
177		7 - acetil-N-ciclohexil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	367.2	10
178		metil 3 - fenil-1 - (1,3,3 - trimetilbiciclo [2.2.1] heptano-2 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	437.3	10
179		(S)-metil 3 - fenil-1 - (1 - feniletilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	405.3	10
180		(S)-metil 1 - (3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 3 - fenil-5, 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	428.4	10
181		metil 3 - fenil-1 - (fenilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	377.1	10
182		metil 3 - fenil-1 - (piperidin-1 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	384.3	10
183		metil 3 - (4 - clorofenil) - 1 - (isopentilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	405.2	10
184		(S)-metil 3 - (4 - clorofenil) - 1 - (1 - hidroxil-3, 3 - dimetilbutan-2 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	435.3	10
185		(R)-metil 1 - (1 - ciclohexiletilcarbamoil) - 3 - fenil-5, 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	411.1	10

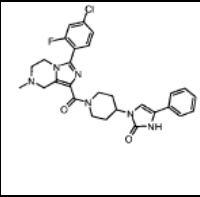
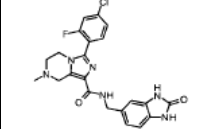
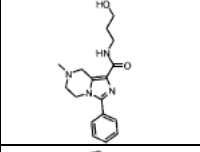
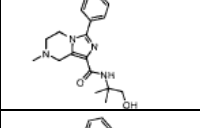
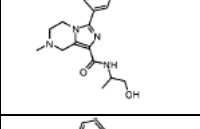
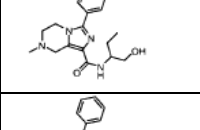
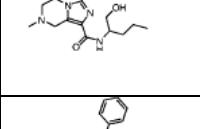
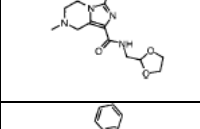
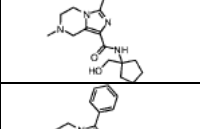
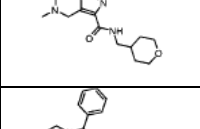
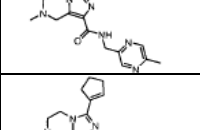
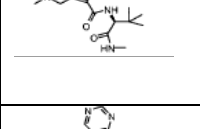
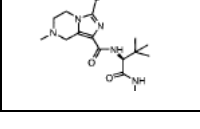


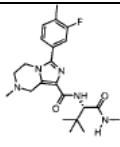
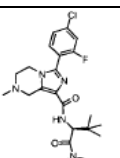
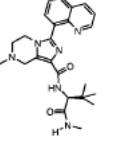
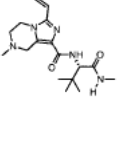
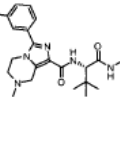
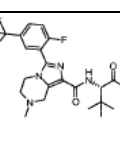
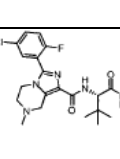
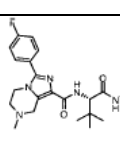
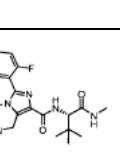
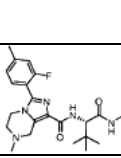
186		metil3-fenil-1 - ((tetrahydro-2H-piran-4 - il) metilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	399.1	10
187		metil 1 - (ciclobexilcarbamoil) - 3 - fenil-5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato	383.1	10
188		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - (3,3 - dimetilbutanoil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	468.0	10
189		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - propionil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	426.2	10
190		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - pivaloilo-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	454.3	10
191		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - isobutirilo-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1-carboxamida	440.3	10
192		(S)-terc-butil-N7-N1-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] 1,7-pirazina (8H)-dicarboxamida	469.5	10
193		(S)-N1-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-N7-propil-5, 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina 1,7 - (8H)-dicarboxamida	455.4	10
194		(S)-N1-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il)-N7, 3 - difenil-5, 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina 1,7 - (8H)-dicarboxamida	489.2	10
195		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (propylcarbamoithioil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	471.4	11
196		(S)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	384.3	12

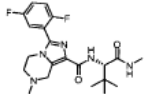
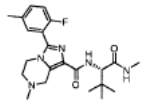
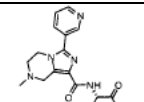
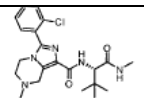
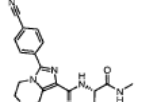
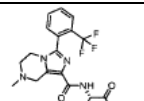
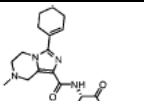
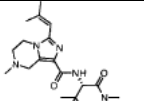
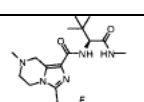
197		(S) - 7 - ciclopropil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	10.2	13
198		(S) - 7 - ciclopropil-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1, 2,4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	435.0	13
199		(S) - 8 - ciclopropil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-6, 7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	424.0	13
200		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (5 - metil-1, 3,4 - oxadiazol-2 - il) propil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	395.0	14
201		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (5 - metil-1, 3,4 - oxadiazol-2 - il) propil) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	409.0	14
202		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (5 - metil-1, 3,4 - oxadiazol-2 - il) propil) - 7 - isobutil-3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	451.0	14
203		(S) - 3 - bromo-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	388.9	15
204		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (feniletinil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	408.0	16
205		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (piridin-3 - iletinil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	409.0	15
206		(S) - 7 - metil-N-(3 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	369.1	17

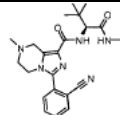
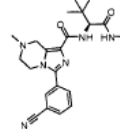
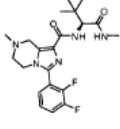
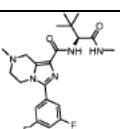
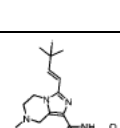
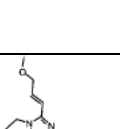
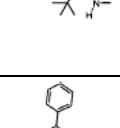
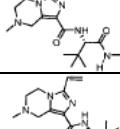
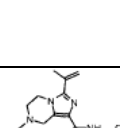
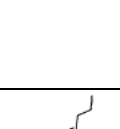
207		(S) - 7 - metil-N-(2 - (metilamino) - 2 - desde 1 - feniletil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	404.0	17
208		3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- N-(4 - sulfamoilfenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	464.0	18
209		terc-butílico 4 - (3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamido) piperidina-1 - carboxilato	492.0	18
210		(4 - benzoilpiperazin-1 - il) (3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin-1 - il) metanona	482.0	18
211		(3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin- 1 - il) (4 - (pirimidin-2 - il) piperazin-1 - il) metanona	456.0	18
212		5 - cloro-1 - (1 - (3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carbonil) piperidin-4 - il) - 1Hbenzo [d]imidazol-2 (3H)-ona	543.0	18
213		3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- N-(1 - (metilsulfonil) piperidin-4 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carboxamida	470.0	18
214		8-(3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carbonil) - 1 - fenil-1,3,8 - triazaspiro [4.5] decan-4 - ona	523.0	18
215		1 - (1 - (3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carbonil) piperidin-4 - il) - 1Hbenzo [d]imidazol-2 (3H)-ona	509.0	18
216		3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- N-(3 - (metilcarbamoil) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	442.0	18

217		3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- N-(2 - (metilcarbamoil) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	442.0	18
218		3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- N-(4 - (metilcarbamoil) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	442.0	18
219		3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- N-(4 - (morfolinosulfonilo) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	534.0	18
220		8-(3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carbonil) - 2,8 - diazaespiro [4,5] decan-1 - ona	446.0	18
221		8-(3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carbonil) - 2 - metil-2,8 - diazaespiro [4.5] decan-1 - ona	460.0	18
222		1 - (1 - (3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carbonil) piperidin-4 - il) indolin- 2 - ona	508.0	18
223		(3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin- 1 - il) (4 - (3,5 - dimetil-4H-1,2,4 - triazol-4 - il) piperidin-1 - il) metanona	472.0	18
224		metil 3 - ((3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamido) metil) benzoato de metilo	457.0	18
225		1 - (3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carbonil) - 4 - morfolinopiperidine- 4 - carboxamida	505.0	18
226		(3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin- 1 - il) (4 - (morfolina-4 - carbonil) piperidin- 1 - il) metanona	490.0	18

227		1 - (1 - (3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carbonil) piperidin-4 - il) - 4 - fenil-1H-imidazol-2 (3H)-ona	535.0	18
228		3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil-N-((2 - oxo-2,3 - dihidro-1H-benzo [d] imidazol-5 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	455.0	18
229		N-(3 - hidroxipropil) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	315.0	18
230		N-(1 - hidrosi-2 - metil-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	329.0	18
231		N-(1 - hidroxipropan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	315.0	18
232		N-(1 - hidrosibutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	329.0	18
233		N-(1 - hidrosipentan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	343.0	18
234		N-((1,3 - dioxolan-2 - il) metil) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	343.2	18
235		N-(1 - (hidrosimetil) ciclopentil) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	355.3	18
236		7 - metil-3 - fenil-N-((tetraidro-2Hpyran-4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	355.3	18
237		7 - metil-N-((5 - metilpirazin-2 - il) metil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	363.3	18
238		(S) - 3 - ciclopentenilo-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	374.2	19
239		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (pirimidin-5 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a]	386.1	19

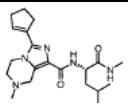
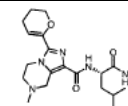
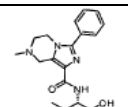
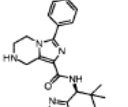
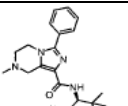
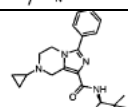
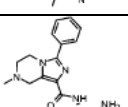
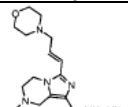
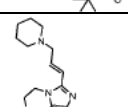
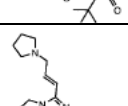
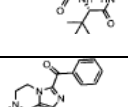
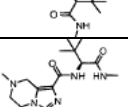
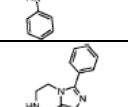
		pirazina-1 - carboxamida		
240		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - fluoro-4 - metilfenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	416.0	19
241		(S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	435.9	19
242		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (quinolin-8 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	435.0	19
243		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (prop-1 - enil) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	348.0	19
244		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - fluorofenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	402.0	19
245		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-5 - (trifluorometil) fenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	470.0	19
246		(S) - 3 - (5 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	436.0	19
247		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - fluorofenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	402.0	19
248		(S) - 3 - (2,4 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	420.0	19
249		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-4 - metilfenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	416.0	19

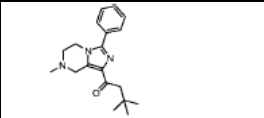
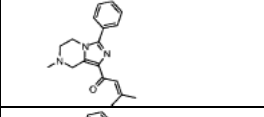
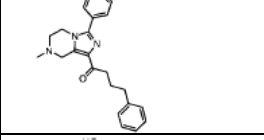
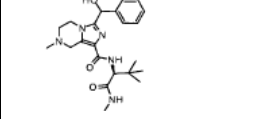
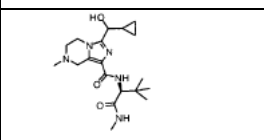
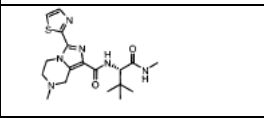
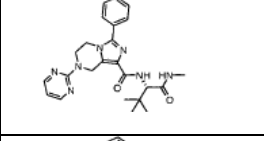
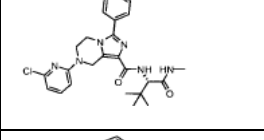
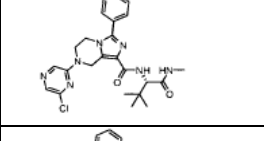
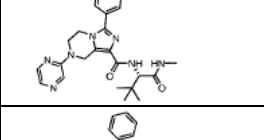
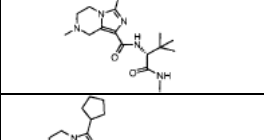
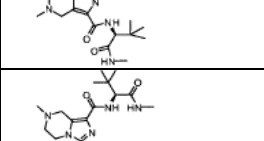
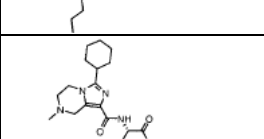
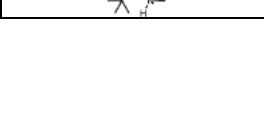
		tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida		
250		(S) - 3 - (2,5 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	420.0	19
251		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-5 - metilfenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	416.0	19
252		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (piridin-3 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carboxamida	385.2	19
253		(S) - 3 - (2 - clorofenil)-N-(3,3 - dimetil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	418.0	19
254		(S) - 3 - (4 - cianofenil)-N-(3,3 - dimetil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	409.0	19
255		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 7 - metil- 3 - (2 - (trifluorometil) fenil) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	452.1	19
256		(S) - 3 - ciclohexenilo-N-(3,3 - dimetil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	388.2	19
257		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (2 - metilprop- 1 - enil) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	362.2	19
258		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluorofenil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	402.4	19

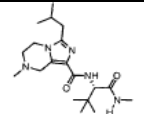
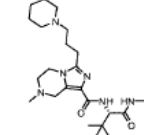
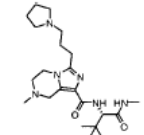
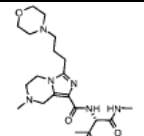
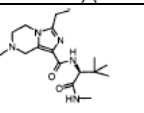
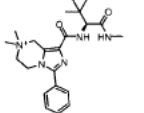
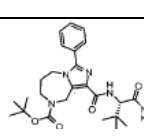
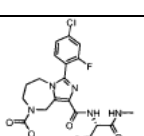
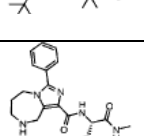
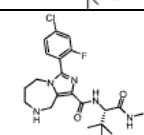
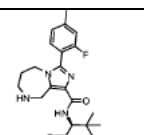
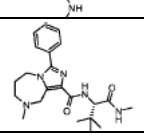
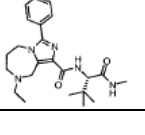
259		(S) - 3 - (2 - cianofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	408.3	19
260		(S) - 3 - (3 - cianofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	409.4	19
261		(S) - 3 - (2,3 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	420.4	19
262		(S) - 3 - (3,5 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	420.4	19
263		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3,3 - dimetilbut-1 - enil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	390.2	19
264		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - metoxiprop-1 - enil) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	378.2	19
265		(S) - 3 - (bifenil-4 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	460.2	19
266		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - vinil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	334.2	19
267		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (prop-1 - en-2 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	348.2	19
268		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (pent-1 - enil) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-	376.0	19

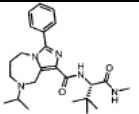
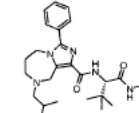
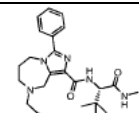
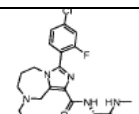
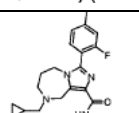
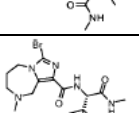
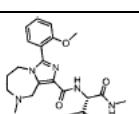
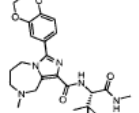
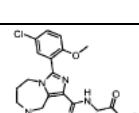
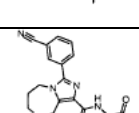
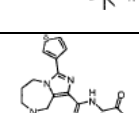
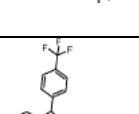
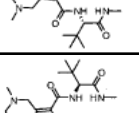


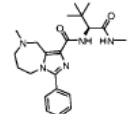
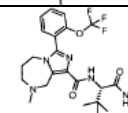
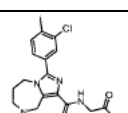
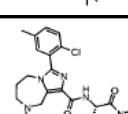
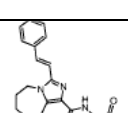
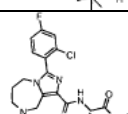
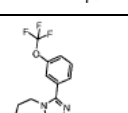
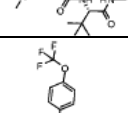
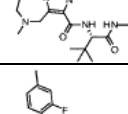
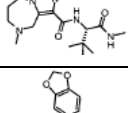
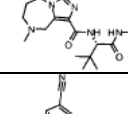
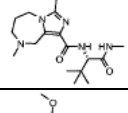
		1 - carboxamida		
269		S) - 3 - ciclopropil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	348.0	19
270		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (4 - metilciclohex-1 - enil) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	402.3	19
271		3 - (4 - terc-butilciclohex-1 - enil)-N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	444.3	19
272		(S, E) - 3 - cicloheptenilo-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	402.3	19
273		(S, E) - 3 - (2 - ciclopropilvinil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	374.3	19
274		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (1,2,3,6 - tetrahidropiridin-4 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	389.3	19
275		(S) - 7 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	384.0	20
276		(S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil- N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	436.0	20
277		(S) - 3 - (4 - cloro-3 - fluorofenil) - 7 - metil- N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	436.0	20
278		(S) - 3 - (3,4 - difluorofenil) - 7 - metil- N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	420.0	20

279		(S) - 3 - ciclopentenilo-7 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopent-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	374.3	20
280		(S) - 3 - (3,4 - dihidro-2H-piran-6 - il) - 7 metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopent-2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	390.3	20
281		(S) - 3,3 - dimetil-2 - (7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamido) ácido butanoico	371.1	21
282		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 - oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	395.0	22
283		(S)-N-(1 - (3 - terc-butil-1,2,4 - oxadiazol-5 il) - 2,2 - dimetilpropil) - 7 - metil-3 fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	451.0	22
284		(S)-N-(1 - (3 - terc-butil-1,2,4 - oxadiazol-5 il) - 2,2 - dimetilpropil) - 7 - ciclopropil-3 fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	477.0	22
285		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 carboxamida	370.2	23
286		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (3 - morfolinoprop-1 - enil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	433.3	24
287		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (3 - (piperidin- 1 - il) prop-1 - enil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	431.2	24
288		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (3 - (pirrolidin- 1 - il) prop-1 - enil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	417.2	24
289		(S) - 3 - benzoil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	412.1	25
290		(S)-N1-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 7 - metil-N3-fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1,3 - dicarboxamida	427.2	25
291		3,3 - dimetil-1 - (3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin-1 - il) butan-1 - ona	298.1	26

292		3,3 - dimetil-1 - (7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin- 1 - il) butan-1 - ona	312.1	26
293		3 - metil-1 - (7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin-1 - il) but- 2 - en-1 - ona	296.1	26
294		1 - (7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin-1 - il) - 4 -fenilbutan-1 - ona	360.1	26
295		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 3 - (hidroxi (fenil)metil) - 7 - metil-5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	414.2	27
296		3 - (ciclopropil (hidroxi) metil)-N-((S) - 3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 -il) - 7 - metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	378.2	27
297		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (tiazol-2 - il) -5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carboxamida	391.0	28
298		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (pirimidin-2 il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	448.2	29
299		(S) - 7 - (6 - cloropiridin-2 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	481.2	29
300		(S) - 7 - (6 - cloropirazin-2 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	482.2	29
301		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-7 - (pirazin-2 - il) 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	448.2	29
302		(R)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina- 1 - carboxamida	384.0	30
303		(S) - 3 - ciclopentil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	376.2	31
304		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - propil-5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 carboxamida	350.4	31
305		(S) - 3 - cyclohexil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	390.2	31

306		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - isobutil-7 - metil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	364.2	31
307		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (3 - (piperidin-1 - il) propil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo[1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	433.3	31
308		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (3 - (pirrolidin-1 - il) propil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida	419.2	31
309		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 7 - metil-3 - (3 morfolinopropil) - 5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 carboxamida	435.2	31
310		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - etil-7 - metil-5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 carboxamida	336.2	31
311		(S) - 1 - (3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 7,7 - dimetil-3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin-7 - ium	398.0	32
312		(S)-terc-butil 1 - (3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 ilcarbamoil) - 3 - fenil-6,7 - dihidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-8(9H)-carboxilato	484.3	33
313		(S)-terc-butílico 3 - (4 - cloro-2 - fluoropheuil) - 1 - (3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 6,7 - dihidro-5H- imidazo [1,5 - a] [[1,4] diazepina-8 (9H)-carboxilato	537.0	33
314		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	384.1	34
315		(S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan- 2 il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	437.0	34
316		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-4 - metilfenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	416.2	34
317		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	398.0	35
318		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - etil-3 - fenil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	412.0	35

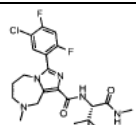
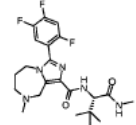
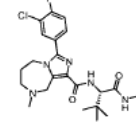
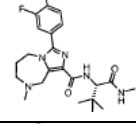
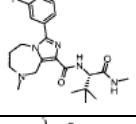
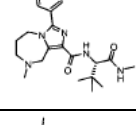
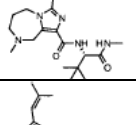
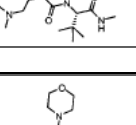
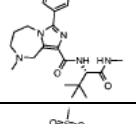
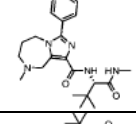
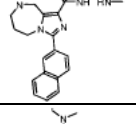
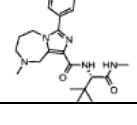
319		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - isopropil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	426.0	35
320		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - isobutil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	440.3	35
321		(S) - 8-(ciclopropilmetil) - N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 fenil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	438.3	35
322		(S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - isobutil-6,7,8,9 - tetraidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	494.0	35
323		(S) - 8-(ciclopropilmetil) - N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 fluoro-4 - metilfenil) - 6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 -carboxamida	470.2	35
324		(S) - 3 - bromo-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	402.9	36
325		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - metoxifenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	428.2	37
326		(S) - 3 - (2,3 - dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 -tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	456.1	37
327		(S) - 3 - (5 - cloro-2 - metoxifenil)-N-(3,3 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 -carboxamida	462.1	37
328		(S) - 3 - (3 - cianofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	423.1	37
329		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (tiofen-3 -il) - 6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	404.0	37
330		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - (trifluorometil) fenil) - 6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	466.1	37
331		(S) - 3 - (3,5 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.1	37

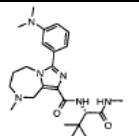
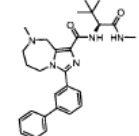
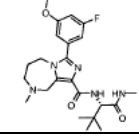
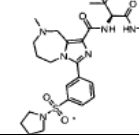
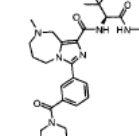
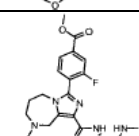
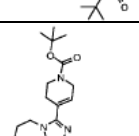
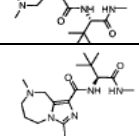
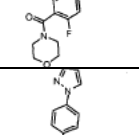
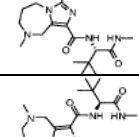
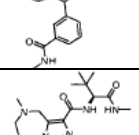
332		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - p-tolil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	412.2	37
333		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (2 - (trifluorometoxi) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	482.1	37
334		(S) - 3 - (3 - cloro-4 - metilfenil)-N-(3,3 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	446.1	37
335		(S) - 3 - (2 - cloro-5 - metilfenil)-N-(3,3 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 -il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	446.1	37
336		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - estiril-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	424.2	37
337		(S) - 3 - (2 - cloro-4 - fluorofenil)-N-(3,3 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	450.2	37
338		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (trifluorometoxi) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	482.1	37
339		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - (trifluorometoxi) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	482.1	37
340		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-4 - metilfenil) - 8 - metil-6,7,8,9 -tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	430.0	37
341		(S) - 3 - (benzo [d] [1,3] dioxol-5 - il)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	442.1	37
342		(S) - 3 - (4 - cianofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	423.1	37
343		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - metoxi-2 - metilfenil) - 8 - metil-6,7,8,9 -tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	442.2	37

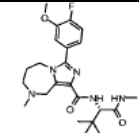
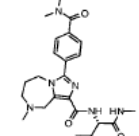
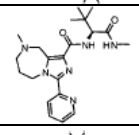
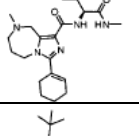
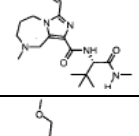
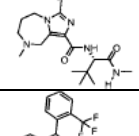
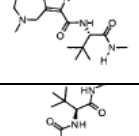
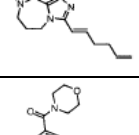
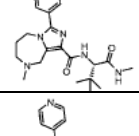
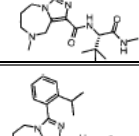
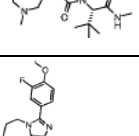
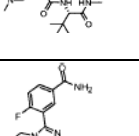
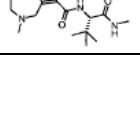
344		(S) - 3 - (2,4 - dimetoxi-5 il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	460.1	37
345		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	416.0	37
346		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-3 - metoxifenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	446.1	37
347		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - fluoro-3 - metilfenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	430.1	37
348		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (piridin-3 - il) 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	399.1	37
349		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (tiofen-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	404.0	37
350		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - metoxi-3 - metilfenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	442.0	37
351		(8) - 3 - (benzofuran-2 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	438.0	37
352		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - metiltiofen-3 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	418.0	37
353		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	416.0	37
354		(S) - 3 - (benzo [b] tiofen-3 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	454.0	37
355		(S) - 3 - (2,4 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.0	37
356		(S) - 3 - (3 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.1	37

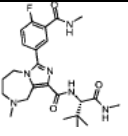
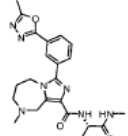
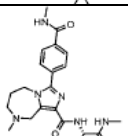
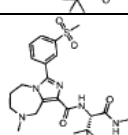
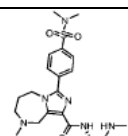
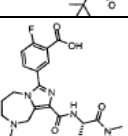
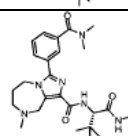
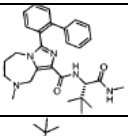
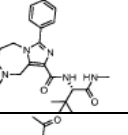
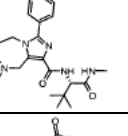
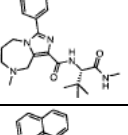
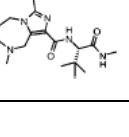
357		(S) - 3 - (5 - cloro-2 - fluoro-4 metilfenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	464.0	37
358		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-4 - metoxifenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	446.0	37
359		(S) - 3 - (2,5 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.0	37
360		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - fluoro-4 - metilfenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	430.0	37
361		(S) - 3 - (5 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(3,3 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	450.0	37
362		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-5 - metilfenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	430.0	37
363		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-5 - (trifluorometil) fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	484.0	37
364		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro- 3 - (trifluorometil) fenil) - 8 - metil- 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	484.0	37
365		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-6 metoxifenil) - 8 - metil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	446.0	37
366		(S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(3,3 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.0	37
367		(S) - 3 - (2 - cloro-4 - metilfenil)-N-(3,3 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	446.0	37
368		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro-4 - (trifluorometil) fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	484.0	37
369		(S) - 3 - (2,3 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 -	434.0	37

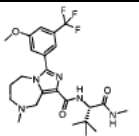
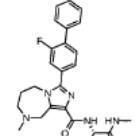
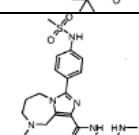
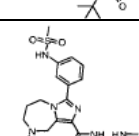
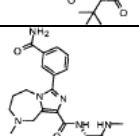
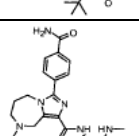
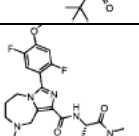
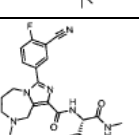
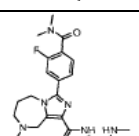
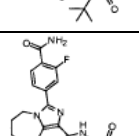
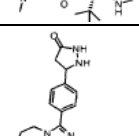
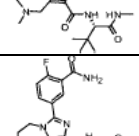


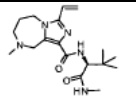
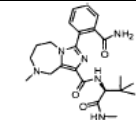
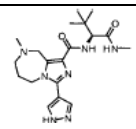
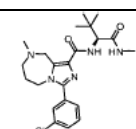
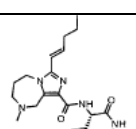
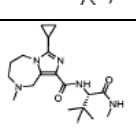
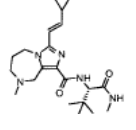
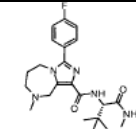
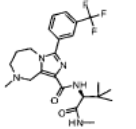
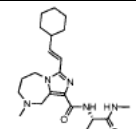
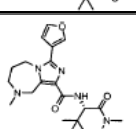
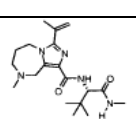
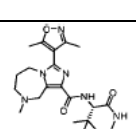
		carboxamida		
370		(S) - 3 - (5 - cloro-2,4 - difluorofenil)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	468.0	37
371		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (2,4,5 - trifluorofenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	452.2	37
372		(S) - 3 - (3 - cloro-4 - fluorofenil)-N-(3,3 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	450.0	37
373		(S) - 3-1 - (4 - cloro-3 - fluorofenil)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.0	37
373		(S) - 3 - (3,4 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.0	37
375		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3,4,5 - trifluorofenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	452.0	37
376		oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (prop-1 - enil) 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	362.0	37
377		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (2 - metilprop-1 - enil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	376.0	37
378		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 morfolinofenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	483.0	37
379		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - (metilsulfonyl) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	476.0	37
380		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamina) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (naftalen-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	448.0	37
381		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - (dimetilamino)fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	441.0	37

382		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - (3 - (dimetilamino)fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	441.0	37
383		(S) - 3 - (bifenil-3 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	474.0	37
384		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - fluoro-5 metoxifenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	446.0	37
385		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (pirrolidin-1 - ilsulfonil) fenil) - 6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	531.0	37
386		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (morfolina-4 - carbonil) fenil) 6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	511.0	37
387		(S)-metil 4 - (1 - (3,3 - dimetil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 ilcarbamoil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetraidro- 5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepin-3 - il) - 3 fluorobenzoato	474.0	37
388		(S)-terc-butílico 4 - (1 - (3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 ilcarbamoil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepin-3 - il) - 5,6 dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato	503.0	37
389		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - fluoro-3 - (morfolina-4 - carbonil) fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	529.0	37
390		(S) - 3 - (4 - (1H-pirazol-1 - il) fenil)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetraidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	464.0	37
391		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (metilcarbamoil) fenil) - 6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	455.0	37
392		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - (4 - carbonil) fenil) - metilpiperazina-1 - 6,7,8,9 - tetraidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	524.0	37

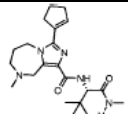
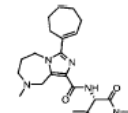
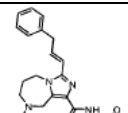
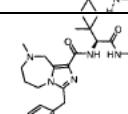
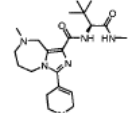
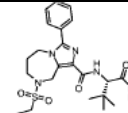
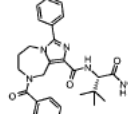
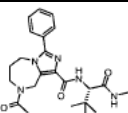
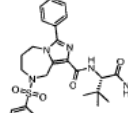
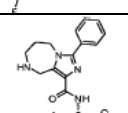
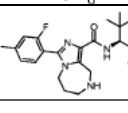
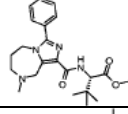
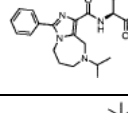
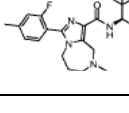
393		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - fluoro-3 - metoxifenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	446.0	37
394		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - (dimetilcarbamoil) fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	469.0	37
395		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (piridin-2 - il) 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	399.0	37
396		(S) - 3 - ciclohexenilo-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	402.0	37
397		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 3 - (3,3 - dimetilbut-1 enil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	404.3	37
398		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - metoxiprop-L-enil) 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	392.2	37
399		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (2 - (trifluorometil) fenil) - 6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	466.2	37
400		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (hex-1 - enil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	404.3	37
401		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - (morfolina-4 - carbonil) fenil) -6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	511.0	37
402		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (piridin-4 - il) 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	399.0	37
403		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - isopropilfenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	440.0	37
404		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - fluoro-4 - metoxifenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	446.0	37
405		(S) - 3 - (5 - carbamoil-2 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil) - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	459.0	37

406		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - fluoro-3 - (metilcarbamoil) fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	473.0	37
407		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (5 - metil-1,3,4 - oxadiazol-2 - il) fenil) - 6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	480.0	37
408		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - (metilcarbamoil) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	455.0	37
409		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (metilsulfonyl) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	476.0	37
410		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - (N, Ndimethylsulfonyl)fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	505.0	37
411		(S) - 5 - (1 - (3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepin-3 - il) - 2 - fluorobenzoico	460.0	37
412		(S)-N-(3,3 - dimetil-L-(metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - (dimetilcarbamoil)fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	469.0	37
413		(S) - 3 - (bifenil-2 - il)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	474.0	37
414		(S) - 3 - (4 - terc-butilfenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	454.0	37
415		(S) - 3 - (4 - acetilfenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	440.0	37
416		(S) - 3 - (3 - carbamoil-5 fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	459.0	37
417		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (naftalen- 1 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	448.0	37

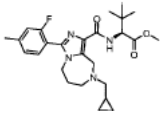
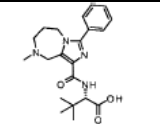
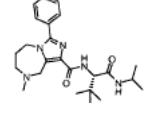
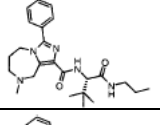
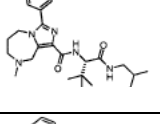
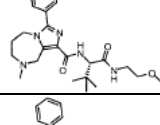
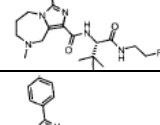
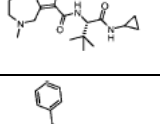
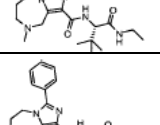
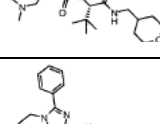
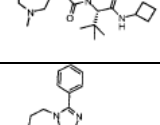
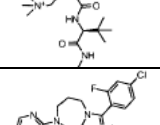
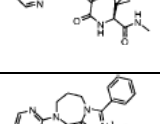
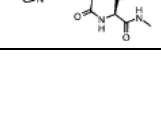
418		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - metoksi- 5 - (trifluorometil) fenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	496.0	37
419		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2 - il) - fluorobifenil-4 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	492.0	37
420		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - (metilsulfonamido) fenil) - 6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	491.0	37
421		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (metilsulfonamido) fenil) - 6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	491.0	37
422		(S) - 3 - (3 - carbamoilfenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	441.0	37
423		(S) - 3 - (4 - carbamoilfenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	441.0	37
424		(S) - 3 - (2,5 - difluoro-4 metoxifenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	464.0	37
425		(S) - 3 - (3 - ciano-4 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 -il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 -carboxamida	441.0	37
426		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - (dimetilcarbamoil) 3 - fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	487.0	37
427		(S) - 3 - (4 - carbamoil-3 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	459.0	37
428		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - (5 - oxopirazolidin-3 - il) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	482.0	37
429		(S) - 3 - (3 - carbamoil-4 fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	459.0	37

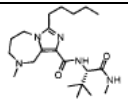
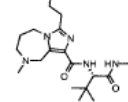
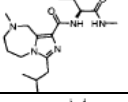
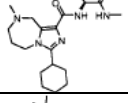
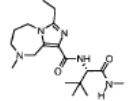
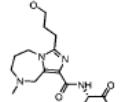
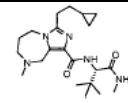
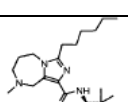
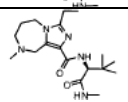
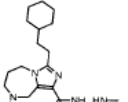
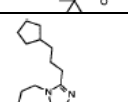
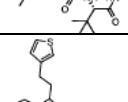
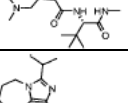
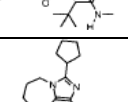
430		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - vinil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	348.2	37
431		(S) - 3 - (2 - carbamoilfenil)-N-(3,3 dimetil-1 - metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	441.2	37
432		(8)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (1H-pirazol-4 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	388.2	37
433		(S) - 3 - (3 - clorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	432.1	37
434		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (pent-1 - enil) 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	390.2	37
435		(S) - 3 - ciclopropil-N-(3,3 - dimetil) - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	362.2	37
436		(S, E) - 3 - (2 - ciclopropilvinil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	388.2	37
437		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - fluorofenil) - 8 -metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	4162	37
438		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (trifluorometil) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	466.2	37
439		(S, E) - 3 - (2 - ciclohexilvinil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	430.2	37
440		(S)-N-(3,3 - metilamino dimetil-L-() - 1 oxobutan-2 - il) - 3 - (furan-3 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	388.1	37
441		(S)-N-(3,3 - metilamino dimetil-L-() - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (prop-1 - en-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	362.2	37
442		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 3 - (3,5 - dimetilisoxazol-4 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	417.2	37

443		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (5 metilfurano-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	402.2	37
444		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (quinolin-8 il) - 6, 7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	449.2	37
445		(S, E) - 3 - (3 - cyclopentilprop-1 - enil)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - oxobutan-2 - il) 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	430.2	37
446		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (2 - (tiofen-3 - il) vinil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	430.1	37
447		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (1 - metil-1H-pirazol-4 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	402.2	37
448		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (1,4 - dioxaspiro[4.5] dec-7 - cuarto de 8 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro 5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	460.0	37
449		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 - metilciclohex-1 - enil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	416.2	37
450		3 - (4 - terc-butilciclohex-1 - enil)-N-((S) - 3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	358.4	37
451		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - (3 - fluoropiridin-4 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	417.2	37
452		(S) - 3 - (3,4 - dihidro-2H-piran-6 - il)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	404.3	37
453		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3,3,3 - trifluoroprop-1 - en-2 - il) - 6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	416.1	37
454		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - metilbut-2 - en-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	390.2	37
455		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (1 fenilvinil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	424.2	37

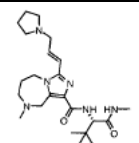
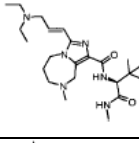
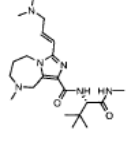
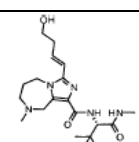
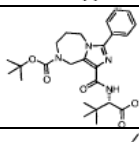
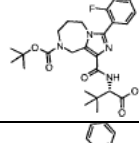
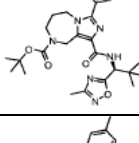
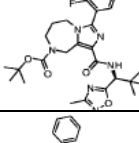
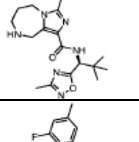
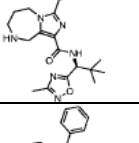
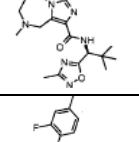
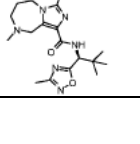
456		(S) - 3 - ciclopentenilo-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	388.2	37
457		(S, E) - 3 - cicloheptenilo-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	416.3	37
458		(S, E)-N-(3,3- dimetil- 1-(methylamino)- 1-oxobutan- 2- yl)- 8-methyl- 3-(3- phenylprop-1- enyl)- 6,7,8,9- tetrahidro- 5H- imidazo[1,5- a] [1,4] diazepine- 1- carboxamide	438.2	37
459		(S) - 3 - bencil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	412.2	37
460		(S)-N-(3,3-dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (1,2,3,6 - tetrahidropiridin-4 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-SH-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	403.2	37
461		oxobutan-2 - il) - 8-(etilsulfonyl) - 3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a][diazepina-1 - carboxamida	476.3	38
462		(S) - 8 - benzoil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	488.3	38
463		(S) - 8 - acetil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	426.3	38
464		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8-(4 - fluorofenilsulfonyl) 3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	542.3	38
465		(S)-metil 3,3 - dimetil-2 - (3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamido) butanoato	385.1	39
466		(S)-metil 2 - (3 - (2 - fluoro-4 - metilfenil) 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamido) - 3,3 dimetilbutanoato	417.2	39
467		(S)-metil 3,3 - dimetil-2 - (8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamido)butanoato	399.0	39
468		(S)-metil 2 - (8 - isopropil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamido) - 3,3 dimetilbutanoato	427.2	40
469		(S)-metil 2 - (3 - (2 - fluoro-4 - metilfenil) 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamido) - 3,3 dimetilbutanoato	431.2	40

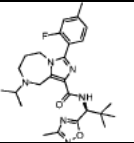
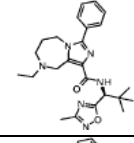
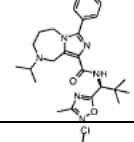
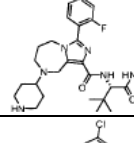
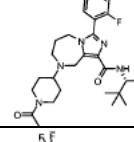
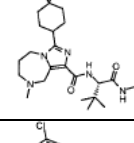
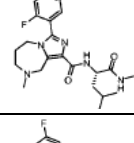
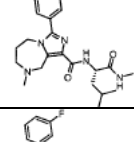
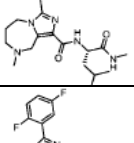
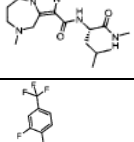
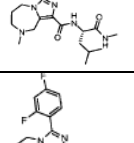
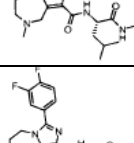
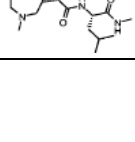


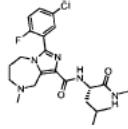
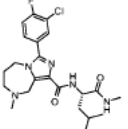
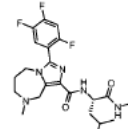
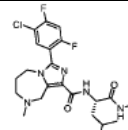
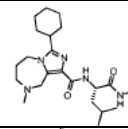
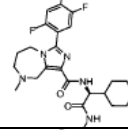
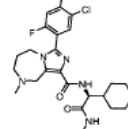
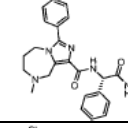
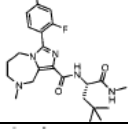
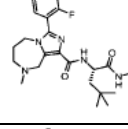
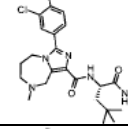
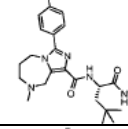
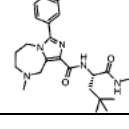
470		(S)-metil 2 - (8-(ciclopropilmetil) - 3 - (2-fluoro-4 - metilfenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamido) - 3,3 - dimetilbutanoato	471.2	40
471		(S) - 3,3 - dimetil-2 - (8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamido) butanoico	385.0	41
472		(S)-N-(1 - (isopropilamino) - 3,3 - dimetil-1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	426.0	42
473		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - oxo-1 - (propilamino)butan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	426.0	42
474		(S)-N-(1 - (isobutilamino) - 3,3 - dimetil-1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	440.0	42
475		(S)-N-(1 - (2 - metoxietilamino) - 3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	442.0	42
476		(S)-N-(1 - (2 - fluoroetilamino) - 3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	430.0	42
477		(S)-N-(1 - (ciclopropilamino) - 3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	424.0	42
478		(S)-N-(1 - (etilamino) - 3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	412.0	42
479		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - oxo-1 - ((tetrahidro-2H-piran-4 - il) metilamino) butan-2 - il) 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	482.0	42
480		(S)-N-(1 - (ciclobutilamino) - 3,3 - dimetil-1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	438.0	42
481		(S) - 1 - (3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 8,8 - dimetil-3 fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepin-8 - io	412.0	43
482		(S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8-(pirimidin-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	514.2	44
483		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-pirimidin-8- (2 il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a][1,4] diazepina-1 -	462.2	44

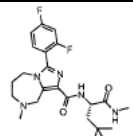
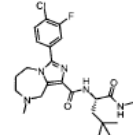
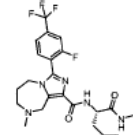
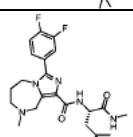
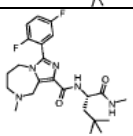
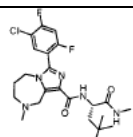
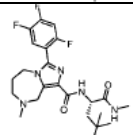
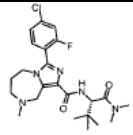
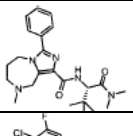
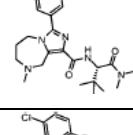
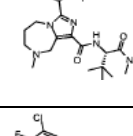
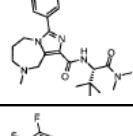
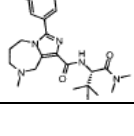
		carboxamida		
484		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - pentilo-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	392.2	45
485		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - propil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	364.0	45
486		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - isobutil-8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	378.0	45
487		(S) - 3 - ciclohexil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	404.0	45
488		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3,3 - dimetilbutil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	406.3	45
489		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - metoxipropilo) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	394.2	45
490		(S) - 3 - (2 - ciclopropiletil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	390.2	45
491		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - hexil-8 - metil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	406.3	45
492		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - etil-8 - metil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	350.2	45
493		(S) - 3 - (2 - ciclohexiletil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	432.3	45
494		(S) - 3 - (3 - ciclopentilpropilo)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	432.3	45
495		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (2 - (tiofen-3 - il) etil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	432.2	45
496		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - isopropil-8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	364.3	45
497		(S) - 3 - ciclopentil-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	390.2	45

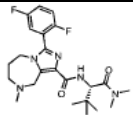
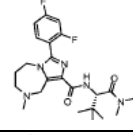
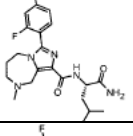
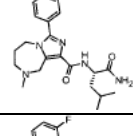
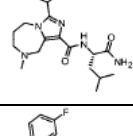
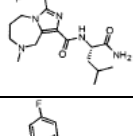
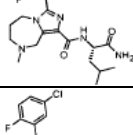
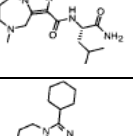
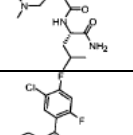
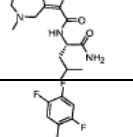
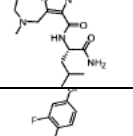
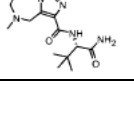
498		(S) - 3 - cicloheptilo-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	418.3	45
499		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (4 metilciclohexilo) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	418.3	45
500		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - morfolinopropil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	449.2	45
501		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (piperidin-1 - il) propil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	447.3	45
502		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (pirrolidin-1 - il) propil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	433.3	45
503		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (piperidin-4 il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a][1,4] diazepina-1 - carboxamida	405.3	45
504		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (tetrahidro-2H-piran-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	406.3	45
505		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (1,1,1 - trifluoropropan-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	418.1	45
506		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (1 feniletil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	426.3	45
507		N-((S) - 3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - metilbutan-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	392.3	45
508		(S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - hidroxiutil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	394.2	45
509		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 morfolinoprop-1 - enil) - 6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	447.3	46
510		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (piperidin-1 - il) prop-1 - enil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	445.2	46

511		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (3 - (pirrolidin-1 - il) prop-1 - enil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	431.2	46
512		(S, E) - 3 - (3 - (dietilamino) prop-1 enil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	433.3	46
513		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - (dimetilamino) prop1 - enil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	405.2	46
514		(S, E)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - hidroxibut-1 - enil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	392.2	47
515		(S) - 2 - (8-(terc-butoxicarbonil) - 3 - fenil6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamido) - 3,3 ácido dimetilbutanoico	471.2	48
516		(S) - 2 - (8-(terc-butoxicarbonil) - 3 - (2 - fluoro-4 - metilfenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamido) - 3,3 - ácido dimetilbutanoico	503.3	48
517		(S)-terc-butil 1 - (2,2 - dimetil-1 - (3 - metil1,2,4 - oxadiazol-5 - il) propilcarbamoil) - 3 fenil-6,7 - dihidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-8 (9H)-carboxilato	509.2	49
518		(S)-terc-butil 1 - (2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 - oxadiazol-5 - il) propilcarbamoil) 3 - (2 - metilfenil - fluoro-4) - 6,7 - dihidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-8(9H)-carboxilato	541.2	49
519		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - fenil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	409.2	50
520		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - (2 - fluoro-4 metilfenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	441.2	50
521		(S)-N-(2,2- dimethyl- 1-(3- methyl- 1,2,4-oxadiazol- 5- yl) propyl)- 8-methyl- 3- phenyl-6,7,8,9- tetrahidro-5H- imidazo [1,5- a] [1,4]diazepine- 1-carboxamide	423.2	51
522		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - (2 - fluoro-4 metilfenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	455.2	51

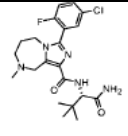
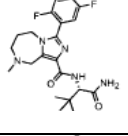
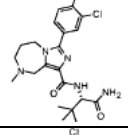
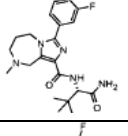
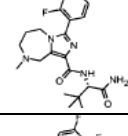
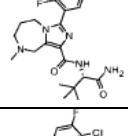
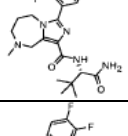
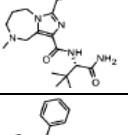
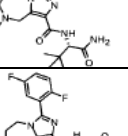
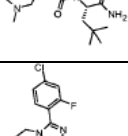
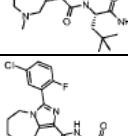
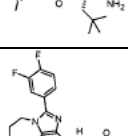
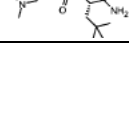
523		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 oxadiazol-5 - il) propil) - 3 - (2 - fluoro-4 metilfenil) - 8 - isopropil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	483.3	51
524		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 oxadiazol-5 - il) propil) - 8 - etil-3 - fenil6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	437.2	51
525		(S)-N-(2,2 - dimetil-1 - (3 - metil-1,2,4 oxadiazol-5 - il) propil) - 8 - isopropil-3 fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	451.2	51
526		(S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8-(piperidin-4 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	520.0	52
527		(S) - 8-(1 - acetilpiperidin-4 - il) - 3 - (4 - cloro 2 - fluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	562.0	53
528		(S) - 3 - (4,4 - difluorociclohexil)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	440.0	54
529		(S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 - metil- N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 oxopentan-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.0	55
530		(S) - 3 - (4 - fluorofenil) - 8 - metil-N-(4 metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	416.0	55
531		(S) - 3 - (3 - fluorofenil) - 8 - metil-N-(4 metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	416.0	55
532		(S) - 3 - (2,5 - difluorofenil) - 8 - metil- N-(4 metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a][1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.0	55
533		(S) - 3 - (2 - fluoro-4 - (trifluorometil) fenil) 8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 oxopentan-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	484.0	55
534		(S) - 3 - (2,4 - difluorofenil) - 8 - metil- N-(4 metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a][1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.0	55
535		(S) - 3 - (3,4 - difluorofenil) - 8 - metil- N-(4 metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.0	55

536		(S) - 3 - (5 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.0	55
537		(S) - 3 - (3 - cloro-4 - fluorofenil) - 8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.0	55
538		(S) - 8 - metil-N-(4 - metil1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) 3 - (2,4,5 - trifluorofenil) - 6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	452.2	55
539		(S) - 3 - (5 - cloro-2,4 - difluorofenil) - 8 metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 oxopentan-2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	468.2	55
540		(S) - 3 - ciclohexil-8 - metil-N-(4 - metil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	404.0	55
541		(S)-N-(1 - ciclohexil-2 - (metilamino) - 2 oxoetil) - 8 - metil-3 - (2,4,5 trifluorofenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	478.1	55
542		(S) - 3 - (5 - cloro-2,4 - difluorofenil)-N-(1 ciclohexil-2 - (metilamino) - 2 - oxoetil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	494.0	55
543		(S) - 8 - metil-N-(2 - (metilamino) - 2 - oxo-1 - feniletil) - 3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	418.0	56
544		(S) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(4,4 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 -carboxamida	464.0	57
545		(S) - 3 - (5 - cloro-2 - fluorofenil)-N-(4,4 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	464.0	57
546		(S) - 3 - (3 - cloro-4 - fluorofenil)-N-(4,4 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	464.0	57
547		(S)-N-(4,4 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxopentan-2 - il) - 3 - (4 - fluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	430.0	57
548		(S)-N-(4,4 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxopentan-2 - il) - 3 - (3 - fluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	430.0	57

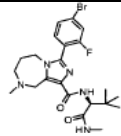
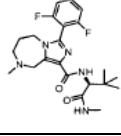
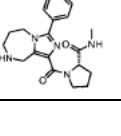
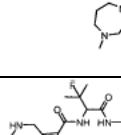
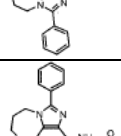
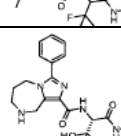
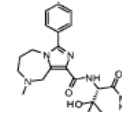
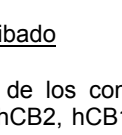
549		(S) - 3 - (2,4 - difluorofenil)-N-(4,4 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	448.0	57
550		(S) - 3 - (4 - cloro-3 - fluorofenil)-N-(4,4 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazom [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	464.0	57
551		(S)-N-(4,4 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxopentan-2 - il) - 3 - (2 - fluoro4 - (trifluorometil) fenil) - 8 - metil6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	498.0	57
552		(S) - 3 - (3,4 - difluorofenil)-N-(4,4 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	448.0	57
553		(S) - 3 - (2,5 - difluorofenil)-N-(4,4 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	448.0	57
554		(S) - 3 - (5 - cloro-2,4 - difluorofenil)-N-(4,4 -dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxopentan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	482.2	57
555		(S)-N-(4,4 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 oxopentan-2 - il) - 8 - metil-3 - (2,4,5 trifluorofenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	466.2	57
556		(S) - 3 - (4 - cloro-2 fluorofenil)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	464.0	58
557		(S)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 - dimetil-1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	412.0	58
558		(S) - 3 - (3 - cloro-4 fluorofenil)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	464.0	58
559		(S) - 3 - (5 - cloro-2 fluorofenil)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	464.0	58
560		(S) - 3 - (4 - cloro-3 fluorofenil)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	464.0	58
561		(S) - 3 - (3,4 difluorofenil)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	448.0	58

562		(S) - 3 - (2,5 difluorofenil)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	448.0	58
563		(S) - 3 - (2,4 difluorofenil)-N-(1 - (dimetilamino) - 3,3 dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	448.0	58
564		(S)-N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 il) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	436.0	59
565		(S)-N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 il) - 3 - (4 - fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	402.0	59
566		(S)-N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 il) - 3 - (3 - fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	402.0	59
567		(S)-N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 il) - 3 - (2,5 - difluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	420.0	59
568		(S)-N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 il) - 3 - (2,4 - difluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	420.0	59
569		(S)-N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 il) - 3 - (5 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	436.0	59
570		(S)-N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 il) - 3 - ciclohexil-8 - metil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	390.0	59
571		(S)-N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 il) - 3 - (5 - cloro-2,4 - difluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	454.1	59
572		(S)-N-(1 - amino-4 - metil-1 - oxopentan-2 il) - 8 - metil-3 - (2,4,5 - trifluorofenil) 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	438.2	59
573		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	436.0	60



574		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (5 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	436.0	60
575		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (2,5 - difluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	420.0	60
576		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - cloro-4 - fluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	436.0	60
577		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - cloro-3 - fluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	436.0	60
578		(S)-N-(1- amino- 3,3- dimethyl- 1- oxobutan-2- yl)- 3-(2,4- difluorophenyl)- 8- methyl-6,7,8,9- tetrahidro- 5H- imidazo [1,5- a] [1,4]diazepine- 1- carboxamide	420.0	60
579		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - (2,4,5 - trifluorofenil) 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	438.0	60
580		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (5 - cloro-2,4 - difluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 -a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	454.0	60
581		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3,4 - difluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	420.0	60
582		(S)-N-(1 - amino-3,3 - dimetil-1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	384.0	60
583		(S)-N-(1- amino- 4,4- dimethyl- 1- oxopentan- 2- yl)- 3-(2,5- difluorophenyl)- 8-methyl- 6,7,8,9- tetrahidro- 5H- imidazo [1,5-a] [1,4] diazepine- 1- carboxamide	434.0	61
854		(S)-N-(1 - amino-4,4 - dimetil-1 - oxopentan-2 - il) - 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.0	61
855		(S)-N-(1 - amino-4,4 - dimetil-1 oxopentan-2 - il) - 3 - (5 - cloro-2 - fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.0	61
586		(S)-N-(1 - amino-4,4 - dimetil-1 oxopentan-2 - il) - 3 - (3,4 - difluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.0	61

587		(S)-N-(1 - amino-4,4 - dimetil-1 oxopentan-2 - il) - 3 - (3 - cloro-4 fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.0	61
588		(S)-N-(1 - amino-4,4 - dimetil-1 oxopentan-2 - il) - 3 - (4 - cloro-3 fluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	450.0	61
589		(S)-N-(1 - amino-4,4 - dimetil-1 oxopentan-2 - il) - 3 - (2,4 - difluorofenil) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.0	61
590		(S)-N-(1 - amino-4,4 - dimetil-1 oxopentan-2 - il) - 8 - metil-3 - (2,4,5 trifluorofenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	452.0	61
591		(S)-N-(1 - amino-4,4 - dimetil-1 - oxopentan-2 - il) - 3 - (5 - cloro-2,4 - difluorofenil) - 8 - metil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	468.0	61
592		(S) - 8 - metil-N-(1 - (metilamino) - 1 - oxo-3 - (tiazol-4 - il) propan-2 - il) - 3 - (2,4,5 trifluorofenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	493.1	62
593		(S) - 3 - (5 - cloro-2,4 - difluorofenil) - 8 - metil-N-(1 - (metilamino) - 1 - oxo 3 - (tiazol-4 - il) propan-2 - il) - 6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	509.1	62
594		(S) - 3 - (3,6 - dihidro-2H-piran-4 - il)- N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	404.2	63
595		N-(5 - terc-butylisoxazol-3 - il) - 8 - metil-3 fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	394.1	64
596		N-(4 - terc-butil-tiazol 2 - il) - 8 - metil-3 fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	410.1	64
597		(S) - 3 - cloro-N-(3,3 - dimetil1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	342.1	65
598		(S) - 3 - cloro-N-(3,3 - dimetil1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	356.1	65
599		(S) - 3 - (3,5 - bis (trifluorometil)fenil)- N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) 1 - oxobutan-2 - il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	534.1	37

600		(S) - 3 - (4 - bromo-2 - fluorofenil)-N-(3,3 dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 il) - 8 - metil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo[1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	494.1	37
601		(S) - 3 - (2,6 - difluorofenil)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil- 6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	434.2	37
602		(S)-N-metil-1 - (3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carbonil) pirrolidina-2 -carboxamida	368.1	39
603		(S)-N-metil-1 - (8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carbonil) pirrolidina-2 -carboxamida	382.1	40
604		N-(3 - fluoro-3 - metil-1 - (metilamino) - 1 -oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-6,7,8,9 tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	388.1	66
605		N-(3 - fluoro-3 - metil-1 - (metilamino) - 1 oxobutan-2 - il) - 8 - metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 - a] [1,4]diazepina-1 - carboxamida	402.1	66
606		(S)-N-(3 - hidroxi-3 - metil- 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H-imidazo [1,5 a] [1,4] diazepina-1 - carboxamida	386.1	66
607		(S)-N-(3 - hidroxi-3 - metil 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 8 metil-3 - fenil-6,7,8,9 - tetrahidro-5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina-1 carboxamida	400.1	66

**[0473]** Métodos de cribado

- 5 **[0474]** La capacidad de los compuestos para actuar como agonistas o agonistas inversos en los receptores humanos CB2 y CB1 (hCB2, hCB1, respectivamente) y en el receptor CB2 de rata (RCB2) se determinó midiendo los cambios en los niveles intracelulares AMPc. Ovario de hámster chino (CHO-K1) las líneas celulares que expresan establemente hCB2 (banco de germoplasma: X74328) o hCB1 (banco de germoplasma: X54937) se adquirieron de Euroscreen (Gosselies, Bélgica). El receptor CB2 de rata se expresó a partir de ADN genómico (proporcionado por M. Abood, California Pacific Medical Center) en células CHO-K1 de plásmido de expresión del vector, pcDNA3.1.
- 10 **[0475]** Las líneas celulares se cultivaron en suspensión en medio libre de suero EX-CELL 302 CHO (Sigma, Cat #14324C) suplementado con 1% suero bovino fetal, glutamina y aminoácidos no esenciales 4 mg/ml de la selección G418.
- 15 **[0476]** Las respuestas mediadas por el receptor se determinaron mediante la medición de los cambios en el AMPc intracelular usando el kit de detección de AMPc LANCE (Cat # D0264, Perkin Elmer, Wellesley, MA) basado en la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta a tiempo (TR-FRET). Los cambios en el AMPc se determinaron en células pre-incubadas con IBMX (metilxantina de isobutilo) y preestimuladas con HNC-477 (un derivado de la forskolina soluble en agua, cat # 1603, Tocris, Ellisville, MO) para aumentar los niveles basales de AMPc como se detalla a continuación.
- 20 **[0477]** En el día del experimento, las células se centrifugaron a baja velocidad durante 5 min a temperatura ambiente. El sobrenadante se eliminó y las células se resuspendieron en tampón de estimulación (solución de sal tamponada de Hanks/HEPES 5 mM, que contiene 0,5mM de IBMX (cat # 17018, Sigma) y 0,02% de BSA (Perkin-Elmer, cat # CR84-100)). Los grupos de células se eliminaron mediante filtración a través de filtro de células de 40 mm (BD Falcon, Discovery Labware, Bedford, MA) y se diluyó a 2x10<sup>5</sup> células/ml. El anticuerpo suministrado con el kit de inmunoensayo LANCE AMPc después se añadió de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Una alícuota de células fue tomada por controles no inducidos. A las células restantes se añadió NKH-477 (un derivado de forskolina soluble en agua, Tocris cat # 1603) a una concentración final de 2-8 mM. Las células se incubaron a

5 continuación durante 30 min a temperatura ambiente antes de añadir a Proxiplates que contenían compuestos de  
ensayo (la concentración final de DMSO fue de menos de 0,5%) con un dispensador Multidrop mayor, seguido por  
una incubación de sesenta minutos a temperatura ambiente. La respuesta se detuvo por adición de la mezcla de  
detección suministrado con el kit LANCE. Los reactivos se dejaron equilibrar durante tres horas antes de la lectura  
10 en un detector multi-modo Envision (Perkin-Elmer). TR-FRET se midió utilizando un filtro de excitación de 330 - 380  
nm, un filtro de emisión de 665 nm, un espejo dicróico de 380 nm y Z=1 mm. Las concentraciones de AMP cíclico  
en cada pocillo se volvieron a calcular a partir de una curva de funcionamiento estándar AMPc simultáneamente  
durante cada ensayo. Cada placa contenía 16 pocillos de células estimuladas forskolina y 16 pozos de forskolina  
más CP55, 940 - células tratadas. Las células fueron tratadas con 1 mM de CP55, 940 (Tocris cat. # 0949). Las  
15 concentraciones de AMPc se expresaron como un porcentaje de la diferencia de estos dos grupos de pozos. Los  
datos de la respuesta de concentración incluyendo  $EC_{50}$  (la concentración de compuesto que produce el 50% de la  
respuesta máxima) y la actividad intrínseca (la activación máxima por ciento en comparación con la activación  
completa por CP55, 940) se determinaron utilizando un algoritmo de regresión no lineal de cuatro parámetros  
(ecuación Xifit 251, IDBS).

15 **[0478] EJEMPLO 67: La determinación de los valores de  $EC_{50}$  para los Receptores Cannabinoide de Compuestos  
en Humanos y Ratas**

20 **[0479]** Tablas IIA, IIB y IIC, a continuación se muestran los compuestos agrupados por rangos de  $EC_{50}$ . Por  
conveniencia, los rangos se eligieron como sigue: El grupo más potente de los compuestos se clasifica en un rango  
de  $EC_{50}$  de 0,1 nM a 10 nM. El segundo grupo más potente se clasificó en una gama de  $EC_{50}$  mayor que 10 nM a  
100 nM. El tercer grupo más potente se clasifica en un rango de  $EC_{50}$  mayor que 100 nM a 10 mM. Finalmente, el  
cuarto grupo clasificado por la potencia tenía una  $EC_{50}$  de más de 10 mM tal como se determina por el método  
anterior.

25 **[0480]** El rango de  $EC_{50}$  para cada uno de los compuestos determinados contra el receptor CB2 humano se  
muestra en la Tabla IIA.

30 **[0481]** El rango de  $EC_{50}$  para cada uno de los compuestos determinados contra el receptor CB2 en ratas se  
muestra en la Tabla IIB.

**[0482]** El rango de  $EC_{50}$  para cada uno de los compuestos determinados contra el receptor humano CB1 se  
muestra en la Tabla IIC.

35

40

45

50

55

60

65

TABLA IIA

TABLE IIA (CMPD NO.)			
CB	EC <sub>50</sub>	+/-	
HCB2	0.1nM - 10nM	+	6, 241, 245, 246, 250, 268, 271, 303, 359, 361, 363, 366, 370, 371, 373, 373, 448, 451, 459, 469, 484, 487, 503, 555, 560, 561, 574, 578, 579
	>10nM - 100nM	+	4, 7, 8, 9, 13, 18, 39, 48, 49, 52, 53, 72, 73, 111, 119, 142, 144, 163, 165, 178, 238, 240, 243, 244, 247, 248, 249, 251, 256, 258, 263, 266, 269, 272, 276, 277, 278, 279, 298, 305, 306, 315, 317, 329, 345, 355, 357, 360, 362, 368, 372, 375, 396, 397, 398, 400, 424, 425, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 439, 441, 442, 449, 450, 456, 467, 468, 482, 485, 486, 494, 507, 522, 531, 535, 538, 539, 541, 542, 544, 545, 548, 551, 552, 554, 558, 563, 568, 569, 571, 572, 573, 575, 576, 577, 580, 581, 583, 584, 585, 588, 589, 590, 591, 600
		-	88
	>100nM - 10 µM	+	2, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 40, 43, 45, 47, 50, 51, 57, 59, 64, 66, 67, 75, 76, 79, 81, 87, 91, 92, 112, 118, 121, 140, 141, 143, 149, 153, 161, 164, 168, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 189, 192, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 206, 207, 239, 252, 253, 254, 257, 260, 261, 262, 264, 267, 273, 275, 280, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 289, 295, 296, 301, 302, 304, 307, 308, 311, 314, 318, 319, 324, 325, 327, 328, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 347, 348, 349, 351, 352, 353, 354, 356, 358, 365, 367, 369, 376, 377, 380, 384, 387, 393, 395, 399, 402, 404, 415, 416, 418, 429, 430, 431, 438, 440, 444, 446, 447, 452, 454, 455, 460, 465, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 480, 488, 489, 491, 492, 495, 496, 497, 498, 499, 501, 502, 504, 505, 506, 510, 511, 513, 514, 519, 521, 524, 528, 529, 530, 532, 533, 534, 536, 537, 540, 543, 546, 547, 549, 556, 557, 559, 562, 564, 565, 566, 567, 570, 582, 586, 587, 593, 594, 596, 598, 601, 604, 605, 607
		-	1, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 54, 55, 56, 62, 65, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 104, 125, 128, 145, 148, 157, 183, 190, 191, 274, 288, 294, 299, 300, 310, 445, 458, 462, 493, 517
	> 10 µM		3, 5, 17, 19, 22, 25, 28, 29, 41, 42, 44, 46, 58, 60, 61, 63, 68, 69, 70, 71, 74, 77, 78, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 89, 90, 94, 100, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 120, 122, 123, 124, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 146, 147, 150, 151, 152, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 162, 166, 167, 169, 176, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 186, 187, 188, 193, 195, 204, 205, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 242, 255, 259, 265, 270, 281, 290, 291, 292, 293, 297, 309, 312, 313, 316, 320, 321, 322, 323, 326, 343, 344, 346, 350, 364, 378, 379, 381, 382, 383, 385, 386, 388, 389, 390, 391, 392, 394, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 417, 419, 420, 421, 422, 423, 426, 427, 428, 443, 453, 457, 461, 463, 464, 466, 470, 471, 479, 481, 483, 490, 500, 508, 509, 512, 515, 516, 518, 520, 523, 525, 526, 527, 550, 553, 592, 595, 597, 599, 602, 603, 606

TABLA IIB

TABLE IIB (CMPD NO.)		
CB	EC <sub>50</sub> +/-	
RCB2	0.1nM - 10nM	+ 10, 73, 75, 86, 244, 247, 263, 271, 279, 303, 305, 361, 366, 370, 371, 372, 373, 373, 396, 406, 424, 441, 448, 451, 459, 460, 482, 486, 487, 495, 507, 531, 535, 541, 542, 547, 552, 554, 555, 558, 560, 561, 572, 574, 578, 579, 583, 584, 585, 589, 590
	>10nM - 100nM	- 52, 68, 89, 90, 144, 155, 160, 163, 165, 198, 241, 284, 288 11, 15, 21, 39, 48, 76, 81, 120, 172, 174, 189, 199, 200, 203, 243, 253, 255, 256, 264, 269, 272, 275, 278, 280, 281, 297, 298, 306, 311, 328, 329, 331, 337, 340, 345, 351, 352, 355, 359, 362, 368, 375, 376, 377, 397, 398, 400, 403, 425, 432, 434, 435, 436, 439, 440, 446, 447, 449, 450, 456, 465, 467, 485, 496, 498, 499, 503, 510, 511, 514, 521, 529, 530, 533, 534, 537, 538, 539, 544, 545, 546, 548, 551, 557, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 571, 573, 575, 576, 577, 580, 581, 586, 587, 588, 591, 593, 594, 598
		- 3, 5, 7, 30, 34, 36, 37, 49, 53, 54, 56, 58, 60, 64, 71, 74, 80, 84, 85, 87, 88, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 100, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 112, 119, 123, 131, 132, 133, 139, 141, 142, 143, 145, 148, 149, 150, 154, 157, 158, 161, 164, 167, 168, 178, 179, 183, 184, 185, 190, 191, 197, 202, 240, 245, 246, 249, 251, 265, 270, 274, 276, 277, 299, 300, 310, 313, 322, 326, 380, 414, 438, 458, 466, 470, 494, 518, 520, 522, 523
		+ 2, 14, 16, 20, 23, 40, 66, 110, 201, 206, 207, 234, 252, 257, 261, 262, 267, 286, 287, 296, 304, 307, 317, 318, 324, 325, 327, 333, 348, 349, 353, 365, 369, 393, 395, 399, 402, 416, 417, 429, 430, 442, 452, 453, 455, 463, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 488, 489, 490, 491, 497, 501, 502, 504, 505, 506, 519, 528, 536, 540, 543, 570, 582, 597, 601, 604, 605, 606, 607
	>100nM - 10 µM	- 1, 8, 9, 12, 18, 22, 29, 31, 32, 33, 35, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 55, 62, 69, 70, 78, 79, 83, 96, 99, 101, 102, 105, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 122, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 134, 136, 137, 138, 140, 146, 147, 151, 152, 153, 156, 159, 162, 166, 169, 170, 171, 177, 180, 181, 182, 186, 187, 188, 192, 193, 195, 196, 208, 212, 214, 215, 216, 219, 224, 227, 228, 242, 254, 260, 266, 283, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 308, 312, 314, 316, 320, 321, 323, 330, 336, 339, 341, 346, 350, 354, 358, 363, 364, 378, 381, 382, 383, 384, 390, 394, 409, 418, 420, 421, 443, 444, 445, 454, 457, 461, 464, 468, 483, 492, 493, 513, 515, 516, 517, 524, 525, 526, 527, 532, 550, 562, 595
	> 10 µM	- 4, 6, 13, 17, 19, 24, 25, 26, 27, 28, 41, 47, 50, 51, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 72, 77, 82, 111, 127, 135, 173, 175, 176, 194, 204, 205, 209, 210, 211, 213, 217, 218, 220, 221, 222, 223, 225, 226, 229, 230, 231, 232, 233, 235, 236, 237, 238, 239, 248, 250, 258, 259, 268, 273, 282, 285, 295, 301, 302, 309, 315, 319, 332, 334, 335, 338, 342, 343, 344, 347, 356, 357, 360, 367, 379, 385, 386, 387, 388, 389, 391, 392, 401, 404, 405, 407, 408, 410, 411, 412, 413, 415, 419, 422, 423, 426, 427, 428, 431, 433, 437, 462, 469, 471, 480, 481, 484, 500, 508, 509, 512, 549, 553, 556, 559, 592, 596, 599, 600, 602, 603

TABLA IIC

TABLE IIC (CMPD NO.)	
CB	EC <sub>50</sub>
HCBI	+/-
	+ 371
	-
	+ 355, 361, 366, 558, 561, 573, 574, 578, 579, 590
	-
	+ 238, 268, 269, 271, 272, 274, 279, 298, 299, 300, 368, 397, 436, 441, 442, 447, 448, 449, 450, 451, 454, 458, 460, 482, 483, 498, 503, 505, 506, 507, 508, 514, 538, 539, 541, 542, 544, 545, 547, 548, 551, 552, 554, 555, 556, 559, 560, 563, 564, 568, 569, 570, 571, 572, 575, 576, 577, 580, 581, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 591, 593, 594, 600, 601
	- 602
	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 270, 273, 275, 276, 277, 278, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 356, 357, 358, 359, 360, 362, 363, 364, 365, 367, 369, 370, 372, 373, 373, 373, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 437, 438, 439, 440, 443, 444, 445, 446, 452, 453, 455, 456, 457, 459, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 499, 500, 501, 502, 504, 509, 510, 511, 512, 513, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 540, 543, 546, 549, 550, 553, 557, 562, 565, 566, 567, 582, 592, 595, 596, 597, 598, 599, 603, 604, 605, 606, 607

[0483] "+" o "-" en la Tabla II anterior identifica el compuesto como un agonista o un agonista inverso, respectivamente. ND: No determinado.

**[0484]** EJEMPLO 68: Anti-hiperalgesia en un modelo de dolor inflamatorio

**[0485]** Se examinaron los efectos antihiperálgicas de compuestos de prueba en el modelo de adyuvante completo de Freund (CFA) de dolor inflamatorio como se describe a continuación. Ratas macho Sprague-Dawley (Hsd: Sprague Dawley®™SD®™, Harlan, Indianapolis, IN) con un peso 201 6 1 gramos, había tres por jaula. Los animales tuvieron acceso libre a comida y agua y se mantuvieron en un horario de luz/oscuridad de doce horas para toda la duración del experimento. Aproximadamente 12 horas antes de las pruebas de comportamiento, los animales fueron colocados en jaulas de alambre de malla de fondo con libre acceso al agua pero sin acceso a comida. Los compuestos de la prueba se prepararon en 50% de PEG- 400 (Sigma- Aldrich, cat. P3265). La indometacina (Fluka, cat 57413) se suspendió en 0,5% de metilcelulosa (Sigma-Aldrich, cat. 274429). Grupos de ocho animales fueron anestesiados con 2- 3% isoflurano y la inflamación local inducida por 50 ml de CFA (Sigma-Aldrich, cat F5881, Mycobacterium tuberculosis 1 mg/ml) inyectado por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata izquierda.

**[0486]** Evaluación de la hiperálgica mecánica: Línea de base y los umbrales de retirada de post-tratamiento a un estímulo mecánico nocivo se midieron usando el aparato de presión en la pata de Randall-Selitto (analgesímetro Ugo Basile, modelo 7200). Este aparato genera una fuerza mecánica que aumenta linealmente. El estímulo se aplicó a la superficie plantar de las patas traseras mediante una punta de plástico en forma de cúpula colocada entre el tercero y cuarto metatarso. Para evitar daños en los tejidos, se hizo un corte de presión en 390 gramos. Los umbrales mecánicos se definieron como la fuerza en gramos en el primer comportamiento del dolor, que incluye retirada de la pata, lucha y/o vocalización. La indometacina (30 mg/kg, p.o.) sirvió como control positivo. La hiperálgica mecánica se midió utilizando el dispositivo de presión de la pata de Randall-Selitto antes de la inyección de CFA y, después de administración intraperitoneal (i.p.), la administración del compuesto durante un período de veinticuatro horas. La media y el error estándar de la media (SEM) se determinaron mediante las patas lesionadas y normales para cada grupo de tratamiento. Los resultados para el Compuesto 91 en comparación con el vehículo solo se muestran en la Figura 1. No se observaron efectos secundarios durante el curso del experimento.

**[0487]** EJEMPLO 69: La inhibición del ácido acético inducido de retorcimiento en ratones

**[0488]** Esta prueba identifica compuestos que exhiben actividad analgésica contra el dolor visceral o dolor asociado con la activación de nociceptores sensibles a bajo pH [vea Barber and Gottschlich (1986) Med. Res. Rev. 12: 525-562; Ramabadran and Bansinath (1986) Pharm. Res. 3: 263-270]. La administración intraperitoneal de solución de ácido acético diluido provoca un comportamiento de retorcimiento en ratones. Un retorcimiento se define como una contracción de los músculos abdominales acompañada de una extensión de las extremidades anteriores y el alargamiento del cuerpo. El número de retorcimientos observados en la presencia y ausencia de compuestos de ensayo se cuenta para determinar la actividad analgésica de los compuestos.

**[0489]** Ratones ICR machos, de 20-40 gramos de peso, se pesaron y se colocaron en cámaras de observación individuales (por lo general un vaso de precipitados de 4000 ml) con una fina capa de ropa de cama de roedor en la parte inferior. Para determinar la actividad y la potencia de los compuestos de ensayo, se inyectaron diferentes dosis de la solución de compuesto o vehículo por vía subcutánea en la parte posterior del cuello 30 minutos antes de la administración de solución de ácido acético. Después de la administración del compuesto o vehículo de control, los ratones fueron devueltos a sus cámaras de observación individuales en espera de la administración intraperitoneal de solución de ácido acético. Treinta minutos después, 10 ml/kg de una solución de ácido acético 0,6% (v/v) fue luego inyectada en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Inmediatamente después de la inyección, el ratón fue devuelto a su cámara de observación y la grabación del número de retorcimientos inició inmediatamente. El número de retorcimientos se contó en un período de 15 min que comenzó en el momento de la inyección de ácido acético. Los datos primarios se analizaron mediante un ANOVA de una vía seguida por los post-tests de Dunnett. Para el análisis de respuesta de dosis, los datos brutos se convirtieron a un % del máximo efecto posible (% MPE) utilizando la fórmula:  $\%MPE = ((WC - WV) / (0 - WV)) * 100$ , donde Wc es el número de retorcimientos en los ratones tratados con el compuesto y WV es la media del número de retorcimientos en los ratones tratados con el vehículo. La dosis que provocó el 50% de atenuación de hipersensibilidad (ED50) se determinó usando análisis de regresión lineal. (Tallarida & Murray, 1987).

**[0490]** Las relaciones de las dosis de respuesta se establecieron para los compuestos 317 y 366 mediante inyección subcutánea de dosis equivalente a 3, 10 y 30 mg/kg administrada 30 minutos antes de la inyección intraperitoneal de la solución de ácido acético. Se comparó el número de retorcimientos observados en animales tratados y no tratados y los resultados se muestran en la Figura 2.

**[0491]** EJEMPLO 70: Modelo de carragenina de inflamación aguda

**[0492]** La inflamación aguda se produce en ratas mediante la inyección de 0,1 ml de 2% λ-carragenina (tipo IV; Sigma, St. Louis, MO) en una pata trasera. El tratamiento de carragenina provocó una hinchazón en la pata trasera marcada (edema) en relación con la pata no inyectada. En varios puntos de tiempo después de la inyección de carragenina, las mediciones de volumen de la pata se tomaron en ambas patas traseras usando un pleetismómetro (Stoelting). Brevemente, la rata se sujetó suavemente por debajo de los brazos con una mano, y su tobillo se estabilizó con la otra mano, cada pata se sumergió (durante ~ seg, es decir, el tiempo suficiente para obtener una



lectura estable) en un volumen conocido desplazamiento de fluido de líquido total y se registró. A los animales se les administró vehículo o compuesto de ensayo antes de la administración de carragenina. Una reducción estadísticamente significativa en el volumen de la pata trasera en relación con el grupo de control tratado con vehículo se interpretó como un efecto anti-inflamatorio.

5  
[0493] La Figura 3A muestra los resultados obtenidos cuando el compuesto 317 se administró por vía subcutánea a una dosis de 3 o 30 mg/kg treinta minutos antes del tratamiento de carragenina. La Figura 3B muestra los resultados obtenidos con el compuesto 366 administrado por vía oral a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg, treinta minutos antes del tratamiento de carragenina.

10  
[0494] EJEMPLO 71: Ligadura del nervio espinal Modelo (SNL)

15  
[0495] El modelo SNL (Kim and Chung 1992) se utilizó para inducir el dolor neuropático crónico en ratas. Las ratas se anestesiaron con isoflurano, se eliminó el proceso transversal L5 izquierdo, y los nervios espinales L5 y L6 se ligaron fuertemente con sutura de seda 6-0. Después, la herida se cerró con suturas internas y grapas externas. Siguiendo al menos siete días después de SNL, la línea de base, los valores después de la lesión y después del tratamiento para la sensibilidad mecánica no nocivo fueron evaluados utilizando ocho filamentos Semmes-Weinstein (Stoelting, Wood Dale, IL, EE.UU.) con rigidez variable (0,4, 0,7, 1,2, 2,0, 3,6, 5,5, 8,5, y 15 g) de acuerdo con el método arriba-abajo (Chaplan et al. 1994). Los animales fueron colocados en una plataforma metálica perforada y se les permitió aclimatarse a su entorno durante un mínimo de treinta minutos antes de la prueba. La media y el error estándar de la media (SEM) se determinaron en la pata herida en cada grupo de tratamiento. Ya que este estímulo normalmente no se considera doloroso, los aumentos inducidos por lesiones significativas en la capacidad de respuesta en este ensayo se interpretan como una medida de la alodinia mecánica. La dosis que provocó el 50% de atenuación de hipersensibilidad mecánica (ED50) se determinó usando análisis de regresión lineal. Los resultados obtenidos después de la administración oral del compuesto 317 a los 3, 10 y 30 mg/kg y con compuesto 366 a 1, 3 y 10 mg/kg se muestran en la Figura 4.

20  
25  
[0496] Los textos de las referencias citadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia en su totalidad. En el caso de que una definición de un término como se incorpora por referencia difiera del significado definido en el presente documento, se entiende el significado proporcionado en el presente documento.

30

35

40

45

50

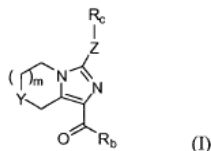
55

60

65

**\*\*\*R9=B8=57-CB9G**

1. Un compuesto que tenga la estructura de fórmula I:

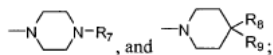


o una sal farmacéuticamente aceptable, sal de ácido, de hidrato, solvato o estereoisómero del mismo, en donde:

Y se selecciona del grupo que consiste de NR y N<sup>+</sup>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> X<sup>-</sup>,

Z se selecciona entre el grupo constituido por un enlace, - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -CH=CH-, -C≡C-, -CONH-y -CO-;

R<sub>a</sub> se selecciona del grupo que consiste de-H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalqueno, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>-, -COR<sub>3</sub>-, -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -CSNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -COOR<sub>3</sub> y - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> heterociclil, en el que el alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo de R<sub>a</sub> son cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo-, -OH, oxo -, -NH<sub>2</sub>-, -NO<sub>2</sub>-, -CN-, -COOH-, -COR<sub>3</sub>-, -OCF<sub>3</sub>-, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, trifluorometoxi y trifluorometilo; R<sub>b</sub> se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alqueno, arilo, - NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,



en el que el alquilo, alqueno y arilo de R<sub>b</sub> son cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, 5-, 6-, y 7- miembros heterociclilo, halo-, -OH, -NH<sub>2</sub>-, -CN y- NO<sub>2</sub>;

R<sub>c</sub> se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, 5-, 6-, 7-, y 8- heterociclilo monocíclico miembros, 9-, y 10- heterociclilo bicíclico miembros; en el que el alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalqueno, arilo, 5-, 6-, 7-, 8- heterociclilo miembros monocíclico y 9- y 10- heterociclilo bicíclico miembros de R<sub>c</sub> es opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, halo-, -OH, -NH<sub>2</sub>, (A) (A') (A'') (A''') arilo, (A) (A') (A'') (A''') heterociclilo, NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, oxo, -COOR<sub>14</sub>, -SOR<sub>14</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, -NR<sub>15</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -COR<sub>14</sub>, -CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> y -NR<sub>15</sub>COR<sub>16</sub>; que (A), (A'), (A'') y (A''') son cada una independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y cada heterociclilo de (A) (A') (A'') (A''') heterociclilo se selecciona independientemente del grupo que consiste de 5-, 6-, 7- y 8- heterociclilo monocíclico miembros y 9- y 10- heterociclilo bicíclico miembros;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente

Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, cuando cualquiera o ambos están presentes, son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, 4-, 5-, 6-, 7- y 8- heterociclilo miembros;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> acilo, arilo, 5-, 6-, 7- y 8- heterociclilo monocíclico miembros, y 9- y 10- miembros heterociclilo bicíclico, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN-, -OH, -COOH, oxo, y halo; siempre que si R<sub>a</sub> es -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, entonces R<sub>3</sub> no es -H; Alternativamente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste de 4-, 5-, 6-, 7- y 8- heterociclilo miembros;

R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo; en el que el alquilo y haloalquilo de R<sub>5</sub> son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> y -CN;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste de -H, -CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>COR<sub>13</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, 5-, 6-, 7-, 8- heterociclilo monocíclico miembros, y 9-, 10- heterociclilo bicíclico miembros; en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclilo de R<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, halo-, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, -COR<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CN y- NO<sub>2</sub>; alternativamente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste de 5-, 6-, 7- y 8- miembros de monocíclico heterociclilo, y 9- y 10- miembros de heterociclilo bicíclico, dicho heterociclilo sustituyente de R<sub>6</sub> es opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en- CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> y oxo;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de - COR<sub>3</sub> , - COOR<sub>3</sub> , - SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub> , y 5 - , 6 - y 7 - miembros de heterociclilo;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste de - H , alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> , haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> , alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> , C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquilo , arilo , 5 - , 6 - , 7 - y 8 - miembros de heterociclilo monocíclico , y 9 - y 10 - miembros de heterociclilo bicíclico , halo , - OH , alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> , - CONH<sub>2</sub> , - NH<sub>2</sub> , - CN y - NO<sub>2</sub>; alternativamente : (i) R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> unidos , halo, oxo y arilo; o (ii) R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> , halo , oxo y arilo;

R<sub>10</sub> se selecciona del grupo que consiste de - H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>11</sub> se selecciona del grupo que consiste de - H , alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> , alqueno C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub> alqueno , alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> , cicloalquilo C<sub>3</sub>- C<sub>10</sub> cicloalquilo , arilo , 5 - , 6 - , 7 - y 8 - miembros de heterociclilo monocíclico , y 9 - y 10 - miembros de heterociclilo bicíclico; en el que el alquilo , alqueno , alqueno , cicloalquilo , arilo y 5 - , 6 - , 7 - y 8 - miembros de heterociclilo monocíclico , y 9 - y 10 - miembros de heterociclilo bicíclico de R<sub>11</sub> son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> , cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> , arilo , y 5 - , 6 - , 7 - y 8 - miembros de heterociclilo monocíclico , y 9 - y 10 - miembros de heterociclilo bicíclico , halo , - OH , alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> , - NH<sub>2</sub> , - guanidino , -CN , -NO<sub>2</sub> , oxo , - COOR<sub>10</sub> , - CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> , - SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> , - SR<sub>10</sub> , - SOR<sub>1</sub> y - SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>; R<sub>12</sub> se selecciona del grupo que consiste de - H , alquilo C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> alquilo e hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de - OR<sub>10</sub> y - NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>14</sub> , R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en-H , y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste de 5 - , 6 - , 7 - y 8 - miembros de heterociclilo monocíclico , y 9 - y 10 - miembros de heterociclilo bicíclico;

X - es un contraión aniónico;

m es un número entero de 1 a 3; p es un número entero de 1 a 6 y q es cero o un número entero de 1 a 4;

en el que alcoxi se refiere a un (alquilo) un grupo-O - (alquilo) grupo sustituyente B en donde a es cero o un número entero , y b es un número entero ,

y a condición de que cuando R<sub>c</sub> se heterociclilo , el heterociclilo está unido directamente a través de un átomo de carbono de un anillo del heterociclilo .

2. El compuesto de acuerdo con la solicitud 1, en el que m es 1.

3. El compuesto de acuerdo con la solicitud 1, en el que m es 2.

4. El compuesto según cualquiera de las solicitudes 1-3, en la que:

el contraión aniónico es un ion haluro;

R<sub>a</sub> se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciclopropilo,-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>,-COR<sub>3</sub>,-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,-CSNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,-COOR<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> heterociclilo, en el que el alquilo, arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> heterociclilo de R<sub>a</sub> son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,-OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, acetilo y fenilo;

R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ciclopropilo, arilo y heterociclilo de 5 y 6 miembros; en el que el arilo de R<sub>3</sub> es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -CN, -NO<sub>2</sub>, halo y -CF<sub>3</sub>;

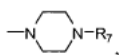
m es 1 o 2, y p es 0 o 1.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las solicitudes 1-4, en la que R<sub>a</sub> se selecciona del grupo que consiste de-H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 4 - fluorofenilsulfonilo, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> pirimidinilo; en el que el alquilo de R<sub>a</sub>, es opcionalmente sustituido con ciclopropilo.

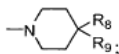
6. El compuesto según cualquiera de las solicitudes 1-5, en la que R<sub>a</sub> es -CH<sub>3</sub>.

7. El compuesto según cualquiera de las solicitudes 1-3, en la que:

R<sub>b</sub> se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,



y



en la que el alquilo de  $R_b$  es opcionalmente sustituido con arilo;

$R_3$  es arilo;

$R_5$  es - H;

$R_6$  se selecciona del grupo que consiste de -  $CR_{10}R_{11}R_{12}$  , -  $CR_{10}R_{11}COR_{13}$  , alquilo  $C_1-C_6$  , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  , arilo y heterociclilo , en donde heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 5 - , 6 - , 7 - , 8 - miembros, o un heterociclilo bicíclico de 9 - , 10 - miembros; en el que el alquilo , cicloalquilo , arilo , y heterociclilo de  $R_6$  son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en-  $CH_3$  , arilo , halo y - OH; en el que el heterociclilo formado de  $R_6$  es opcionalmente sustituido con -  $CONR_1R_2$ ;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste de -  $COR_3$  y heterociclilo de 6 - miembros;

$R_8$  y  $R_9$  se seleccionan independientemente a partir el grupo formado por- H , alquilo  $C_1-C_4$  , haloalquilo  $C_1-C_2$  , alcoxi  $C_1-C_3$  , cicloalquilo  $C_3-C_4$  , -  $CONH_2$  , heterociclilo monocíclico de 5 - y 6 - miembros, y heterociclilo bicíclico de 9 - y 10 - miembros; alternativamente ,  $R_8$  y  $R_9$  , tomados juntos , forman un anillo carbociclilo o heterociclilo , que es opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en-  $CH_3$  , halo , oxo y arilo;

$R_{10}$  se selecciona del grupo que consiste en- H y alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R_{11}$  se selecciona del grupo que consiste de - H , alquilo  $C_1-C_5$  , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  , arilo , alquilarilo  $C_1-C_4$  , 5 - y 6 miembros de heterociclilo monocíclico; en el que el alquilo , cicloalquilo , arilo , y heterociclilo de  $R_{11}$  son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$  , cicloalquilo  $C_3-C_6$  , arilo , 5 - y 6 - miembros de heterociclilo monocíclico, y 9 - miembros de heterociclilo bicíclico, halo , - OH , -  $COOR_{10}$  , -  $CONR_8R_9$  y -  $SO_2NR_8R_9$  , y m es 1 o 2 .

8. El compuesto según cualquiera de las solicitudes 1-3 y la solicitud 7, en la que  $R_b$  es  $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ .

9. El compuesto según cualquiera de las solicitudes 1-3, 7 y 8, en la que  $R_b$  es  $-NHCHR_{11}CONR_8R_9$ .

10. El compuesto según cualquiera de las solicitudes 1-3 y 7-9, en la que  $R_b$  es  $-NHCHR_{11}CONHCH_3$ .

11. El compuesto según cualquiera de las solicitudes 1-3, en la que:

$R_c$  se selecciona del grupo que consiste en halo , alquilo ,  $C_1-C_6$  , alqueno  $C_2-C_6$  , cicloalquilo  $C_3-C_7$  , cicloalqueno  $C_3-C_7$  , arilo , 5 - y 6 - miembros de heterociclilo monocíclico y 9 - y 10 - miembros de heterociclilo bicíclico; en la que el alquilo , alqueno , cicloalquilo , arilo y heterociclilo de  $R_c$  son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$  , alcoxi  $C_1-C_4$  , haloalquilo  $C_1-C_4$  , haloalcoxi  $C_1-C_4$  , cicloalquilo  $C_3-C_6$  , cicloalquilo , arilo , heterociclilo , halo , -OH , -  $NH_2$  ,  $NR_{14}R_{15}$  ,  $(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$  , -CN , -NO<sub>2</sub> , oxo , - $COOR_{14}$  , - $SO_2R_{14}$  , - $SO_2NR_{14}R_{15}$  , - $NR_{15}SO_2R_{16}$  , -COR<sub>14</sub> , -  $CONR_{14}R_{15}$  y - $NR_{15}COR_{16}$ ; en el que el heterociclilo del sustituyente de  $R_c$  se selecciona del grupo que consiste de 5 - , 6 - y 7 - miembros de heterociclilo , y m es 1 o 2 .

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las solicitudes 1-3 y 11, en la que Z es un enlace y R es fenilo; en el que el fenilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo , - $CH_3$  , - $OCH_3$  , - $CF_3$  y -CN , y el fenilo es opcionalmente sustituido con un adicional de uno a dos sustituyentes halo . 13.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las solicitudes 1-3 y solicitudes 11-12 , en la que  $R_c$  se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo , 3 - cloro - 4 - metilfenilo , 2 - cloro - 4 - fluorofenilo , 2 - fluoro - 4 - clorofenil , 2 - fluoro - 4 - bromofenilo , 2 - fluoro - 5 - clorofenilo , 2,4 - difluorofenilo , 2,5 - difluorofenilo , 3,5 - difluorofenilo , 3,4 - difluorofenilo , 2 - fluoro-4- metilfenilo , 2 - fluoro - 5 - metilfenilo , 2 - fluoro - 3 - metoxifenilo , 2 - fluoro - 4 - metoxifenilo , 2 - fluoro - 4trifluorometilfenil , 2 - fluoro - 5 - trifluorometilfenil , 3 - ciano - 4 - fluorofenilo , 2 - fluoro - 4 - metil - 5 - clorofenilo , 2,4 - difluoro - 5 - clorofenilo , 2,4,5 - trifluorofenilo , 3,4,5 - trifluorofenilo , 2,5 - difluoro - 4 - metoxifenilo , 2fluorophenyl , 3 - fluorofenilo , 4 - fluorofenilo , 2 - clorofenilo , 3 - clorofenilo , 4 - clorofenilo , 3 - metil - 4 - fluorofenilo , 2 - fluoro - 3 - clorofenilo , 3 - trifluorometilfenil , 3 - metilfenilo , 3 - fluoro - 4 - metilfenilo , 3 - metil-4-fluorofenil , 3 - cloro - 4 - fluorofenil y 3 - clorofenil - fluoro - 4 .

14. El compuesto según cualquiera de las solicitudes 1-3 y 12, en la que:

Z es un enlace , y  $R_c$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo de  $C_2-C_6$  , cicloalquilo  $C_3-C_8$  , alqueno  $C_2-C_8$  , cicloalqueno  $C_3-C_8$  , 5 y 6- miembros de heterociclilo monocíclico , en el que el cicloalquilo , cicloalqueno y heterociclilo de  $R_c$  son sustituidos opcionalmente con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$  , - $OCH_3$  , - $CF_3$  , cicloalquilo  $C_3-C_6$  , halo , -OH ,

y-CN.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las solicitudes 1-3 , 11 y 14 , en la que R<sub>c</sub> se selecciona del grupo que consiste de etilo, n - propilo , isopropilo , 1,2 - dimetilpropilo , isobutilo , 3,3 - dimetilbutil , n-pentilo , n-hexilo , 1 - metil - 2,2,2 - trifluoroetilo , ciclopropiletilo , etenilo , propen - 1 - ilo, propen - 2 - ilo, 2 - metilpropen - 1 - ilo, 3,3 - dimetilbut - 2 - en- 2 - il , 2metilpropen - 1 - ilo, 1 - ilo, 1 - - , 4 metoxipropilo , ciclopropilo , ciclopentilo , ciclopentenilo , ciclohexilo - hexen - 1 - ilo, 3 - penten - 1 metilciclohexilo , 4,4 , - difluorociclohexil , 1 , 4 - dioxaespiro [4,5] dec - 7 - en- 7 - ilo, ciclohexen - 1 - ilo, 4metilciclohexen - 1 - ilo, 4 - terc - butil - ciclohexen - 1 - ilo, cicloheptilo , ciclohepten - 1 - ilo, tiofen - 3 - iletilo, 2 - (tiofen - 3 - il) eten - 1 - il dihidropirano - 2 - ilo, tetrahidropiran - 2 - ilo, dihidropirano - 4 - ilo, piperidin - 4 - ilo, piridin -2-il , 3,4 - dihidropiperidin - 4 - ilo, piridin - 3 - ilo, piridin - 4 - ilo, 3 - fluoro - piridin - 4 - ilo, pirimidin - 5 - ilo, 1 - metilpirazol4 - ilo, 3,5 - dimetilisoxazol - 4 - il , tiofen - 2 - ilo, tiofen - 3 - ilo, 4 - metiltiofen - 3 - ilo, furano - 2 - ilo, 5 - metilfuran2 - ilo, furano - 3 - ilo, tiazol - 2 - il , benzofuran - 2 - il , benzotiofen -3 - il , benzo [d] [1,3] dioxol - 5 - ilo y 2,3 - dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin - 6 - ilo.
16. El compuesto según cualquiera de las solicitudes 1-15, seleccionadas del grupo que consiste en:
- (S)-terc-butil-1 - (3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - ilcarbamoil) - 3 - fenil-5, 6 – dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina-7 (8H)-carboxilato de etilo;
- (S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidro-imidazo [1,5 - a] pirazina-1-carboxamida;
- (S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - (trifluorometil)-fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo[1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida;
- (S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (3 - fluorofenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 a] pirazina-1 - carboxamida;
- (S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - (trifluorometil)-fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida;
- (S)-N-(3,3 - dimetil-1 - (metilamino) - 1 - oxobutan-2 - il) - 3 - (4 - fluorofenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - fluoro - 3 - metil - fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - m-tolil - 5 , 6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - il] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - (4 - clorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1,5 -a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - (2 - clorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1,5 -a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (tiofen - 3 - il) - 5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1 , 5 -a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (furan - 3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1 , 5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - bencil-N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (piridin - 3 - il) - 5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1 , 5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (furan - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1 , 5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (tiofen - 2 - il) - 5,6,7,8 -tetrahidroimidazo [1 , 5 -a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (1 - metil - 1H - pirazol - 4 - il) - 5,6,7 , 8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - (3 - clorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1,5 -a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (pirimidina - 5 - il) - 5,6,7,8 tetrahidroimidazo [1 , 5 -a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - (benzo [b] tiofen - 3 - il) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - metiltiofen - 3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (1 - hidroxil - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (R) - N - (1 - hidroxil - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- N - neopentil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida , morfolino (3 - fenil - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) metanona;
- (R) - N - (3,3 - dimetilbutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;

- (S) - N - (3,3 - dimetilbutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (1 - (metilamino) - 1 - oxopropan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 5 N - (3 - hidroxil - 2 , 2 - dimetilpropil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- terc - butílico del ácido 3 - fenil - 1 - (1,3,3 - trimetilbencilo [2.2.1] heptano - 2 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 10 (S) - terc - butílico del ácido 3 - fenil - 1 - (1 - feniletilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- terc - butílico del ácido 3 - fenil - 1 - (fenilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- terc - butílico del ácido 3 - (4 - clorofenil) - 1 - (isopentilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 15 (S) - terc - butílico del ácido 3 - (4 - clorofenil) - 1 - (1 - hidroxil - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- terc - butílico del ácido 3 - fenil - 1 - (piperidin - 1 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 20 terc - butil 1 - (ciclohexilcarbamoil) - 3 - fenil - 5 , 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- (R) - terc - butil 1 - (1 - ciclohexiletilcarbamoil) - 3 - fenil - 5 , 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- terc - butílico del ácido 3 - fenil - 1 - ((tetrahidro - 2H - piran - 4 - il) methylcarbamoil) - 5,6 - dihidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 25 3 - fenil-N - (1,3,3 - trimetilbencilo [2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - fenil-N - (1 - feniletil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida , N , 3 - difenil - 5 , 6,7 , 8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida , 3 - (4 - clorofenil) - N - isopentilo - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 30 (S) - 3 - (4 - clorofenil) - N - (1 - hidroxil - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 3 - fenil-N - (piperidin - 1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (R) - N - (1 - ciclohexiletil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 35 3 - fenil-N - ((tetrahidro - 2H - piran - 4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- N-ciclohexil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 40 (S) - 3 - (4 - clorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (R) - N - (3,3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 45 (R) - N - (3,3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 50 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (3,3 - dimetilbutil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - neopentil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - (ciclopropilmetil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 55 7 - metil-N - neopentil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - isobutil - N - neopentil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (1 - hidroxil - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 60 (S) - N - (1 - hidroxil - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - bencil-N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo[1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (pirimidina - 5 - ilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 65 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (piridin - 3 - ilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;

- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (furan - 2 - ilmetil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - ((1 - metil - 1H - pirazol - 5 - il) metil) - 3 - fenil-5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 5 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - ((1 - metil - 1H - pirazol - 4 - il) metil) - 3 - fenil -5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (R) - N - (1 - hidroxi - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina -1 - carboxamida;
- 10 (R) - N - (1 - hidroxi - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina -1 - carboxamida;
- (7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) (morfolino) - metanona;
- (7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) (morfolino) - metanona;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - ((1 - metil - 1H - pirrol - 2 - il) metil) - 3 - fenil5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 15 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (tiazol - 2 - ilmetil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (tiofen - 3 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 20 (S) - 7 - (ciclopropilmetil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (tiofen - 3 - il) - 5,6,7 , 8 -tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - (benzo[b] tiofen - 3 - il) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6 , 7,8-tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (pirimidin- 5 - ilmetil) - 3 - (tiofen - 3 - il) - 5 , 6,7,8 -tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 25 (S) - N - (1 - (metilamino) - 1 - oxopropan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (pirimidina - 5 - ilmetil) - 5,6,7,8 -- tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - metil-N - (1 - (metilamino) - 1 - oxopropan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 30 (S) - N - (1 - (dimetilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (1 - (dimetilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (4 - metil - tiofen - 3 - il) - 5,6 , 7,8 – tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 35 N - (3 - hidroxi - 2 , 2 - dimetilpropil) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - (ciclopropilmetil) - N - (3 - hidroxi - 2 , 2 - dimetilpropil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 40 (S) - 7 - (ciclopropilmetil) - N - (1 - hidroxi - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - isopropil- 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - metil 3,3 - dimetil - 2 - (7 - fenil - 5 , 6,7,8 - - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamido metil - 3) butanoato;
- 45 (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - (ciclopropilmetil) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 3 - fenil - 5 , 6,7 , 8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 50 (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 7 - isopropil- 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 55 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (metilsulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (4 - fluorofenil - sulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 – tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 60 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (isopropilsulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (isobutilsulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (fenil - sulfonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 65 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (2 - nitrofenilsulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;

- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (2 - fluorofenil - sulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (3 - fluorofenil - sulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 5 (S) - 7 - (ciclopropilsulfonil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - (4 - fluorofenilsulfonil) - N - (1 - hidroxi - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 10 (S) - N - (1 - hidroxi - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (fenilsulfonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - (4 - fluorofenilsulfonil) - N - neopentil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- N - neopentil - 3 - fenil - 7 - (fenilsulfonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 15 (7 - (4 - fluorofenilsulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) (morfolino) metanona;
- (S) - 7 - (4 - clorofenilsulfonil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (4 - (trifluoro - metil) fenilsulfonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 20 (S) - 7 - (4 - cyanophenilsulfonyl) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (4 - fluorofenil - sulfonil) - 3 - (tiofen - 3 - il) 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 25 (S) - 7 - (4 - fluorofenilsulfonil) - N - (1 - (metilamino) - 1 - oxopropan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (R) - N - (1 - ciclohexiletill) - 7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-N - (1,3,3 - trimetilbiccilo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 30 (S) - 7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-N - (1 - feniletill) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida 7 - (etilsulfonil) - N , 3 - difenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-N - (piperidin - 1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 35 3 - (4 - clorofenil) - 7 - (etilsulfonil) - N - isopentilo - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil-N - ((tetrahidro - 2H - piran- 4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina -1 - carboxamida;
- N-ciclohexil - 7 - (etilsulfonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 40 7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil-N - (1,3,3 - trimetilbiccilo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo[1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - benzoil- 3 - fenil-N - (1,3,3 - trimetilbiccilo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 3 - fenil - 7 - (tetrahidrofurano - 3 - carbonil) - N - (1,3,3 - trimetilbiccilo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 45 7 - (furan - 2 - carbonil) - 3 - fenil-N - (1,3,3 - trimetilbiccilo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 3 - fenil - 7 - pivaloil - N - (1,3,3 - trimetilbiccilo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina -1 - carboxamida;
- 50 (S) - 7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil-N - (1 - feniletill) - 5,6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - benzoil- 3 - fenil-N - (1 - feniletill) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - (ciclopropanocarbonil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 55 (S) - 7 - benzoil- N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - 2 - oxobutan - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (furan - 2 - carbonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - (ciclopropanocarbonil) - N , 3 - difenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 60 7 - benzoil- 3 - (4 - clorofenil) - N - isopentilo - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 3 - (4 - clorofenil) - 7 - (ciclopropanocarbonil) - N - isopentilo - 5 , 6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (R) - N - (1 - ciclohexiletill) - 7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidro imidazo [1,5 - a] pirazina -1 - carboxamida;
- 65 (R) - N - (1 - ciclohexiletill) - 3 - fenil - 7 - pivaloil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;



- 7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil-N - ((tetrahidro - 2H - piran- 4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 3 - fenil-N - ((tetrahidro - 2H - piran- 4 - il) metil) - 7 - (tetrahidrofurano - 3 - carbonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 5 N-ciclohexil - 7 - (ciclopropanocarbonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- N-ciclohexil - 3 - fenil - 7 - pivaloilo - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- N-ciclohexil - 7 - (furan - 3 - carbonil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 10 N - ((R) - 1 - ciclohexiletíl) - 3 - fenil - 7 - (tetrahidrofurano - 3 - carbonil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (R) - N - (1 - ciclohexiletíl) - 7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 15 N-ciclohexil - 3 - fenil - 7 - ((tetrahidrofurano - 3 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - isobutil - 3 - fenil-N - (1,3,3 - trimetilbíciclo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil-N - (1,3,3 - trimetilbíciclo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 20 7 - etil- 3 - fenil-N - (1,3,3 - trimetilbíciclo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - isobutil - 3 - fenil-N - (1 - feniletíl) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil-N - (1 - feniletíl) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 25 (S) - 7 - etil- 3 - fenil-N - (1 - feniletíl) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - etil- 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 30 7 - isobutil - N , 3 - difenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - (2 - hidroxietíl) - N , 3 - difenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - etil-N , 3 - difenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 35 N , 3 - difenil - 7 - propil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - isobutil - 3 - fenil-N - (piperidin - 1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil-N - (piperidin - 1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 40 3 - (4 - clorofenil) - 7 - isobutil - N - isopentilo - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 3 - (4 - clorofenil) - 7 - etil-N - isopentilo - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 3 - (4 - clorofenil) - 7 - (2 - hidroxietíl) - N - isopentilo - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 45 (S) - 3 - (4 - clorofenil) - N - (1 - hidroxí - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - isobutil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - (4 - clorofenil) - 7 - etil-N - (1 - hidroxí - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - (4 - clorofenil) - N - (1 - hidroxí - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - il) - 7 - (2 - hidroxietíl) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 50 (R) - N - (1 - ciclohexiletíl) - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- (R) - N - (1 - ciclohexiletíl) - 7 - etil- 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- N-ciclohexil - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 55 N-ciclohexil - 7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - isobutil - 3 - fenil-N - ((tetrahidro - 2H - piran- 4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - etil- 3 - fenil-N - ((tetrahidro - 2H - piran- 4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 60 7 - (2 - hidroxietíl) - 3 - fenil-N - ((tetrahidro - 2H - piran- 4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (R) - 7 - acetil - N - (1 - ciclohexiletíl) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- N7 - isopropil- 3 - fenil - N1 - (1,3,3 - trimetilbíciclo]2.2.1] heptano - 2 - il) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1,7 (8H) - dicarboxamida;
- 65 (S) - 7 - acetil - 3 - fenil-N - (1 - feniletíl) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;

- 7 - acetil - N , 3 - difenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
(S) - 7 - acetil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 -a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 5 7 - acetil - 3 - fenil-N - (piperidin - 1 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
7 - acetil - 3 - fenil-N - ((tetrahidro - 2H - piran - 4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 10 7 - acetil - N-ciclohexil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
Metil - 3 - fenil - 1 - (1,3,3 - trimetilbicio[2.2.1] heptano - 2 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina -7 (8H) - carboxilato de etilo;  
(S) - metil - 3 - fenil - 1 - (1 - feniletilcarbamoil) - 5,6 - dihidro imidazo [1,5 - a] - pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 15 (S) - metil - 1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - ilcarbamoil) - 3 - fenil - 5 , 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;  
metil 3 - fenil - 1 - (fenilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 20 Metil - 3 - fenil - 1 - (piperidin - 1 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;  
Metil - 3 - (4 - clorofenil) - 1 - (isopentylcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 25 (S) - metil - 3 - (4 - clorofenil) - 1 - (1 - hidroxil - 3 , 3 - dimetilbutan - 2 - ilcarbamoil) - 5,6 - dihidroimidazo [1,5 -a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;  
(R) - metil - 1 - (1 - cyclohexilethylcarbamoil) - 3 - fenil - 5 , 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 30 metil - 3 - fenil - 1 - ((tetrahidro - 2H - piran - 4 - il) metilcarbamoil) - 5,6 - dihidro - imidazo [1,5 - a] pirazina -7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 35 Metil- 1 - (ciclohexilcarbamoil) - 3 - fenil - 5 , 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 7 (8H) - carboxilato de etilo;
- 40 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - (3,3 - dimetilbutanoil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 45 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - propionil- 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 50 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - pivaloilo - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 55 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - isobutirilo - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 60 (S) - terc - butil- N7 - N1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 , 7 (8H) - dicarboxamida;
- 65 (S) - N1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - N7 - propil - 5 , 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] 1,7- pirazina (8H) - dicarboxamida;
- (S) - N1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - N7 , 3 - difenil - 5 , 6 - dihidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1,7 (8H) - dicarboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (propil - carbamotioil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (1 - (dimetilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 45 (S) - 7 - ciclopropil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - ciclopropil - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 50 (S) - 8 - ciclopropil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (5 - metil - 1 , 3,4 - oxadiazol - 2 - il) propil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1 , 5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (5 - metil - 1 , 3,4 - oxadiazol - 2 - il) propil) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 55 (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (5 - metil - 1 , 3,4 - oxadiazol - 2 - il) propil) - 7 - isobutil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - bromo-N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 60 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (fenil - etinil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (piridin - 3 - iletinil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 7 - metil-N - (3 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo][1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;

- (S) - 7 - metil-N-(2 - (metilamino) - 2 - desde x-1 - feniletil) - 3 - fenil-5, 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina-1 - carboxamida;
- 3 - (4 - cloro-2 - fluorofenil) - 7 - metil-N-(4 - sulfamoilfenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 a] pirazina-1 - carboxamida;
- 5 terc - butílico del ácido 4 - (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamido) piperidina - 1 - carboxilato de etilo;
- (4 - benzoilpiperazin - 1 - il) (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) metanona;
- 10 (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) (4 (pirimidina - 2 - il)piperazin - 1 - il) metanona;
- 5 - cloro - 1 - (1 - (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carbonil) piperidin - 4 - il) - 1H - benzo [d] imidazol - 2 (3H)-ona;
- 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil-N - (1 - (metilsulfonil) piperidin - 4 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 -a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 15 8-(3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carbonil) - 1 - fenil - 1,3,8 - triazaespiro[4.5] decano - 4 - ona;
- 1 - (1 - (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carbonil) piperidin - 4 - il) - 1H - benzo [d] imidazol - 2 (3H)-ona;
- 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil-N - (3 - (metilcarbamoil) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a]pirazina - 1 - carboxamida;
- 20 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil-N - (2 - (metilcarbamoil) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil-N - (4 - (methylcarbarmoyl) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 25 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil-N - (4 - (morfolinosulfonilo) fenil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a]pirazina - 1 - carboxamida;
- 8-(3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carbonil) - 2,8 - diazaespiro[4,5] decano - 1 - ona;
- 30 8-(3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carbonil) - 2 - metil - 2,8 - diazaespiro[4,5] decano - 1 - ona;
- 1 - (1 - (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carbonil) piperidin -4 - il) -2 indo lin - ona;
- (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) (4 - (3,5 - dimetil -4H - 1 , 2,4 - triazol - 4 - il) piperidin - 1 - il) metanona;
- 35 metil 3 - ((3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamido) metil) benzoato de metilo;
- 1 - (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carbonil) - 4 - morpholinopiperidine - 4 - carboxamida .
- (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) (4 - (morfolina - 4 -carbonil) piperidin - 1 - il) metanona;
- 40 1 - (1 - (3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carbonil) piperidin - 4 - il) - 4 - fenil - 1H - imidazol - 2 (3H)-ona;
- 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil-N - ((2 - desde x- 2 , 3 - dihidro - 1H - benzo -[d] imidazol - 5 - il) metil) - 5,6 , 7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 45 N - (3 - hidroxipropil) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- N - (1 - hidroxipropano - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- N - (1 - hidroxipropan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 50 N - (1 - hydroxibutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- N - (1 - hydroxipentan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- 55 N - ((1,3 - dioxolan - 2 - il) metil) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] - pirazina - 1 - carboxamida;
- N - (1 - (hidroximetil) ciclopentil) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo - [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 7 - metil - 3 - fenil-N - ((tetrahidro - 2H - piran - 4 - il) metil) - 5,6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina -1 - carboxamida;
- 60 7 - metil-N - ((5 - metilpirazin - 2 - il) metil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidro - imidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - ciclopentenilo - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- 65 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (pirimidina - 5 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3 - fluoro - 4 - metil - fenil) - 7 - metil - 5 ,

- 6 , 7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 ,  
 6,7 , 8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (quinolin - 8 - il) - 5,6,7,8 -  
 5 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (prop - 1 - enil) - 5,6,7 , 8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (2 - fluoro - 5 - (trifluorometil) fenil) - 7 -  
 10 metil - 5,6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (5 - cloro - 2 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 ,  
 6,7 , 8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 15 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (2,4 - difluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (2 - fluoro - 4 - metilfenil) - 7 - metil - 5 ,  
 20 6,7 , 8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (2,5 - difluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (2 - fluoro - 5 - metil - fenil) - 7 - metil - 5 ,  
 6 , 7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (piridin - 3 - il) - 5,6,7,8 -  
 25 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (2 - clorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (4 - cianofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (2 - (trifluoro - metil) fenil) - 5,6,7,  
 8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - ciclohexenilo - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (2 - metil - prop - 1 - enil) - 5,6 ,  
 35 7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (2 - fluorofenil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (2 - cianofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (3 - cianofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 40 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (2,3 - difluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (3,5 - difluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 45 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3,3 - dimetilbut - 1 - enil) - 7 - metil - 5 ,  
 6,7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3 - metoxiprop - 1 - enil) - 7 - metil - 5 ,  
 6 , 7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (- il - 4) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 50 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - vinil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (prop - 1 - il - en - 2) - 5,6 , 7,8 -  
 55 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (pent - 1 - enil) - 5,6,7 , 8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - ciclopropil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (4 - metil - ciclohex - 1 - enil) -  
 60 5,6 , 7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 3 - (4 - terc - butylciclohex - 1 - enil) - N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 -  
 metil - 5 , 6 , 7,8 - tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S, E) - 3 - cicloheptenilo - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 -  
 65 tetraidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S, E) - 3 - (2 - cyclopropylvinil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 ,

- 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (1,2,3,6 - tetra - hydropyridin - 4 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 7 - metil-N - (4 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxopentan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo  
 5 [1,5 -a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 7 - metil-N - (4 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxopentan - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (4 - cloro - 3 - fluorofenil) - 7 - metil-N - (4 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxopentan - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 10 (S) - 3 - (3,4 - difluorofenil) - 7 - metil-N - (4 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxopentan - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - ciclopentenilo - 7 - metil-N - (4 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxopentan - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (3,4 - dihidro - 2H - piran- 6 - il) - 7 - metil-N - (4 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxopentan - 2 - il) - 5 ,  
 15 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3,3 - dimetil - butanoico 2 - (carboxamido 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - - a] pirazina - 1) ácido;  
 (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1, 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo]1 , 5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 20 (S) - N - (1 - (3 - terc - butil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) - 2,2 - dimetilpropil) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7 , 8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (1 - (3 - terc - butil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) - 2,2 - dimetilpropil) - 7 - ciclopropil - 3 - fenil - 5 , 6,7 , 8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (1 - amino - 3 , 3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo  
 25 [1,5 - - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (3 - morfolinoprop - 1 - enil) - 5,6 , 7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (3 - (piperidin - 1 - il) prop - 1 - enil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 30 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (3 - pirrolidin - 1 - il) prop - 1 - enil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - benzoil- N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo  
 [1,5 - - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 35 (S) - N 1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - N3 - metil - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 , 3 - dicarboxamida;  
 3,3 - dimetil - 1 - (3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) butan - 1 - ona;  
 3,3 - dimetil - 1 - (7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) butan - 1 - ona;  
 3 - metil - 1 - (7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) OND - 2 - en - 1 - ona;  
 40 1 - (7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 1 - il) - 4 - fenil - butan - 1 - ona;  
 N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (hidroxi (fenil) - metil) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 3 - (ciclopropil (hidroxi) metil) - N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 45 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (thiazol1 - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (pirimidina - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 7 - (6 - cloropiridin - 2 - il) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7 , 8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 50 (S) - 7 - (6 - cloropirazin - 2 - il) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 5 , 6,7 , 8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 7 - (pirazin - 2 - il) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 55 (R) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - fenil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - ciclopentil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - propil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 60 (S) - 3 - ciclohexil-N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - isobutil - 7 - metil - 5 , 6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 65 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (3 - (piperidin - 1 - il) propil) - 5,6 , 7,8 -

- tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (3 - (pirrolidin - 1 - il) propil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 7 - metil - 3 - (3 - morfolinopropil) - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - etil - 7 - metil - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - ilcarbamoil) - 7,7 - dimetil - 3 - fenil - 5,6,7,8 - tetrahidroimidazo [1,5 - a] pirazin - 7 - io;  
 (S) - terc - butil 1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - ilcarbamoil) - 3 - fenil - 6,7 - dihidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 8 (9H) - carboxilato de etilo;  
 (S) - terc - butílico del ácido 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - 1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - ilcarbamoil) - 6,7 - dihidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 8 (9H) - carboxilato de etilo;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - il] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - (- cloro - 2 - fluorofenil 4 -) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (2 - fluoro - 4 - metil - fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - etil - 3 - fenil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - isopropil - 3 - fenil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - isobutil - 3 - fenil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 8 - (ciclopropilmetil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - isobutil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 8 - (ciclopropilmetil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (2 - fluoro - 4 - metilfenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - bromo - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (2 - metoxifenil) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (2,3 - dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin - 6 - il) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (5 - cloro - 2 - metoxifenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (3 - cianofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (tiofen - 3 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (4 - (trifluorometil) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (3,5 - difluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - p - tolil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (2 - (trifluoro - metoxi) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (3 - cloro - 4 - metilfenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (2 - cloro - 5 - metilfenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - estiril - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (2 - cloro - 4 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - (trifluoro - metoxi) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (4 - (trifluoro - metoxi) fenil) -



- 6, 7, 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (2,4,5 - trifluoro - fenil) - 6,7, 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 5 (S) - 3 - (3 - cloro - 4 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6, 7,8, 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (4 - cloro - 3 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6, 7,8, 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 10 (S) - 3 - (3,4 - difluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6, 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3,4,5 - trifluoro - fenil) - 6,7, 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (prop - 1 - enil) - 6,7,8, 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 15 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (2 - metil - prop - 1 - enil) - 6,7, 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (4 - morfolino - fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 20 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (4 - (metilsulfonil) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (naftaleno - 2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 25 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - (dimetilamino) - fenil) - 8 - metil - 6, 7,8, 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3 - (dimetilamino) - fenil) - 8 - metil - 6, 7,8, 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 30 (S) - 3 - (- il MANGANESO - 3) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6, 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3 - fluoro - 5 - metoxi - fenil) - 8 - metil - 6, 7, 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - (pirrolidin - 1 - ilsulfonil) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 35 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - (morfolina - 4 - carbonil) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - metil 4 - (1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6, 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepin - 3 - il) - 3 - fluoro - benzoato de metilo;
- 40 (S) - terc - butílico del ácido 4 - (1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6, 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepin - 3 - il) - 5,6 - dihidro - piridina - 1 (2H) - carboxilato de etilo;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - fluoro - 3 - (morfolina - 4 - carbonil) fenil) - 8 - metil - 6, 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 - carboxamida;
- 45 (S) - 3 - (4 - (1H - pirazol - 1 - il) fenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6, 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - (metilcarbamoil) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 50 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (4 - (4 - metil - piperazina - 1 - carbonil) fenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - fluoro - 3 - metoxi - fenil) - 8 - metil - 6, 7, 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 55 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - (dimetilcarbamoil) - fenil) - 8 - metil - 6, 7,8, 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (piridin - 2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - ciclohexenilo - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6, 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 60 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3,3 - dimetilbut - 1 - enil) - 8 - metil - 6, 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3 - metoxi - prop - 1 - enil) - 8 - metil - 6, 7, 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (2 - (trifluoro - metil) fenil) - 6,7,8, 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 65 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (hex - 1 - enil) - 8 - metil - 6, 7,8, 9 -





- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (1H - pirazol - 4 - il) - 6,7,8 , 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - (3 - clorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 5 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (pent - 1 - enil) - 6,7,8 , 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - ciclopropil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S, E) - 3 - (2 - cyclopropylvinil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 10 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - fluorofenil) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - (trifluoro - metil) fenil) - 6,7,8 , 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 15 (S, E) - 3 - (2 - ciclohexilvinil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (furan - 3 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (prop - 1 - il - en - 2) - 6,7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3,5 - dimethylisoxazo1 - 4 - il) - 8 - metil - 6 , 7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (5 - metilfuran - 2 - il) - 6,7,8 , 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 25 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (quinolin - 8 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S, E) - 3 - (3 - cyclopentylprop - 1 - enil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (- (tiofen - 3 - il) vinil 2) - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 30 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (- metil - 1H - pirazol - 4 - il) - 6,7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (1,4 - dioxaspiro - [4.5] dec - 7 - en - 8 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 35 N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (4 - metil - ciclohex - 1 - enil) - 6,7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 3 - (4 - terc - butylcyclohex - 1 - enil) - N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3 - fluoropiridin - 4 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8 , 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 40 (S) - 3 - (3,4 - dihidro - 2H - piran - 6 - il) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3,3,3 - trifluoro - prop - 1 - en - 2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 45 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - metilbut - 2 - en - 2 - il) - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (1 - fenil - vinil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - ciclopenteenilo - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S, E) - 3 - cicloheptenilo - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - fenilprop - 1 - enil) - 6,7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 55 (S) - 3 - bencil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (1,2,3,6 - tetrahidropiridin - 4 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - (etilsulfonil) - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 60 (S) - 8 - benzoil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - 8 - acetil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 65 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - (4 - fluoro - fenilsulfonil) - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 -

- 5 tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - metil 3,3 - dimetil - 2 - (3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 -  
carboxamido) butanoato;  
(S) - metil 2 - (3 - (2 - fluoro - 4 - metilfenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] - [1,4] diazepina - 1 -  
carboxamido) 3,3 - dimetilbutanoato;  
(S) - metil 3,3 - dimetil - 2 - (8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo - [1,5 - a] [1,4] diazepina -  
1 -  
carboxamido) butanoato de metilo;
- 10 (S) - metil 2 - (8 - isopropil- 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] - [1,4] diazepina - 1 -  
carboxamido) 3,3 - dimetilbutanoato;  
(S) - metil 2 - (3 - (2 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina fluoro - 4 - metilfenil) - 8 - 7,8,9 metil  
- 6, - 1 - carboxamido) - 3,3 - dimetilbutanoato de etilo;  
(S) - metil 2 - (8-(ciclopropilmetil) - 3 - (2 - fluoro - 4 - metilfenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a]  
[1,4] diazepina - 1 - carboxamido) - 3,3 - dimetilbutanoato de etilo;
- 15 (S) - 3,3 - dimetil - 2 - (8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 -  
carboxamido) butanoico;  
(S) - N - (1 - (isopropilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro -  
5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 20 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - desde x- 1 - (propilamino) butan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro -  
5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (1 - (isobutilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro -  
5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (1 - (2 - metoxietilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 -  
tetrahidro -
- 25 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (1 - (2 - fluoroetilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 -  
tetrahidro - 5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 30 (S) - N - (1 - (ciclopropilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro -  
5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (1 - (etilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H -  
imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - desde x- 1 - ((tetrahidro - 2H - piran- 4 - il) metilamino) butan - 2 - il) - 8 - metil - 3  
- fenil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 35 (S) - N - (1 - (ciclobutilamino) - 3,3 - dimetil - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro -  
5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - 1 - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 -  
tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepin - 8 - io;
- 40 (S) - 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - (pirimidina - 2  
- il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - 8-(fenil - pirimidina - 2 - il) - 6,7,8,9 -  
tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 45 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - pentil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H  
- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - propil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H  
- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 50 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - isobutil - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro -  
5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - 3 - ciclohexil-N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro -  
5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 55 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3,3 - dimetilbutil) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 -  
tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3 - metoxipropilo) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 -  
tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 60 (S) - 3 - (2 - ciclopropiletil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 -  
tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - hexil- 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H -  
imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 65 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - etil- 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H -  
imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - 3 - (2 - ciclohexiletel) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 -  
tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - 3 - (3 - ciclopentilpropilo) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9  
- tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
(S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (2 - (tiofen - 3 - il) etil) - 6,7 , 8,9  
-  
tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;

- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - isopropil - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 5 (S) - 3 - ciclopentil - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H-imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - cicloheptilo - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (4 - metil - ciclohexil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 10 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - morfolino - propil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - (piperidin - 1 - il) propil) - 6,7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - (pirrolidin - 1 - il) propil) - 6,7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 15 (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (piperidin - 4 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (tetrahidro - 2H - piran - 2 - il) - 6,7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 20 N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (1,1,1 - trifluoro - propano - 2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (1 - feniletíl) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 25 N - ((S) - 3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - metilbutan - 2 - il) - 6,7,8 , 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - hidroxibutil) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - morfolino - prop - 1 - enil) - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 30 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - (piperidin - 1 - il) prop - L - enil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - (3 - (pirrolidin - 1 - il) prop - 1 - enil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S, E) - 3 - (3 - (dietilamino) prop - 1 - enil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 35 (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (3 - (dimetilamino) prop - 1 - enil) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (E, E) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - (4 - hidroxibut - 1 - enil) - 8 - metil - 6 , 7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 40 (S) - 2 - (8-(terc - butoxicarbonil) - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamido) - 3,3 - ácido dimetilbutanoico;
- (S) - 2 - (8-(terc - butoxicarbonil) - 3 - (2 - fluoro - 4 - metilfenil) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1 , 4] diazepina - 1 - carboxamido) - 3,3 - dimetilbutanoico ácido;
- 45 (S) - terc - butil 1 - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propilcarbamoil) - 3 - fenil - 6 , 7 - dihidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 8 (9H) - carboxilato de etilo;
- (S) - terc - butil 1 - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propilcarbamoil) - 3 - (2 - fluoro - 4 - metilfenil) - 6,7 - dihidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 8 (9H) - carboxilato de etilo;
- (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 50 (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 3 - (2 - fluoro - 4 - metilfenil) - 6,7 , 8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 3 - (2 - fluoro - 4 - metil - fenil) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 3 - (2 - fluoro - 4 - metil - fenil) - 8 - isopropil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 8 - etil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H- imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 60 (S) - N - (2,2 - dimetil - 1 - (3 - metil - 1 , 2,4 - oxadiazol - 5 - il) propil) - 8 - isopropil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- (S) - 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8-(piperidin - 4 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;
- 65 (S) - 8-(1 - acetilpiperidin - 4 - il) - 3 - (4 - cloro - 2 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepme - 1 - carboxamida;





- 5 (S) - 3 - (5 - cloro - 2 , 4 - difluorofenil) - 8 - metil-N - (1 - (metilamino) - 1 - de x - 3 - (tiazol - 4 - il) propano - 2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (3,6 - dihidro - 2H - piran- 4 - il) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 N - (5 - terc - butylisoxazol - 3 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;;  
 N - (4 - terc - butylthiazol - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - cloro-N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 6,7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - cloro-N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (3,5 - bis (trifluorometil) fenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7, 8,9 -tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 - carboxamida;  
 15 (S) - 3 - (4 - bromo - 2 - fluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8 , 9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - 3 - (2,6 - difluorofenil) - N - (3,3 - dimetil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida  
 20 (S) - N-metil - 1 - (3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carbonil) pirrolidina - 2 - carboxamida;  
 (S) - N-metil - 1 - (8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] - diazepina - 1 - carbonilo) pirrolidina - 2 - carboxamida;  
 25 N - (3 - fluoro - 3 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 N - (3 - fluoro - 3 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida;  
 (S) - N - (3 - metil - 1 - - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il hidroxil - 3) - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida; y  
 30 (S) - N - (3 - hidroxil - 3 - metil - 1 - (metilamino) - 1 - oxobutan - 2 - il) - 8 - metil - 3 - fenil - 6 , 7,8,9 - tetrahidro - 5H - imidazo [1,5 - a] [1,4] diazepina - 1 - carboxamida .

35 **17.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las solicitudes 1-16 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 **18.** Un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las solicitudes 1-17 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre dolor, enfermedades inflamatorias, inmunomodulación, trastornos de la piel, obesidad, osteoclastogénesis, trastornos pulmonares, trastornos oftálmicos, trastornos gastrointestinales, cardiovasculares trastornos, neurodegenerativa, trastornos neuroinflamatorios o psiquiátricos, trastornos de la vejiga y cáncer o para su uso en la modulación de la formación de huesos y/o resorción.

45 **19.** El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la solicitud 18, en el que la enfermedad asociada al receptor cannabinoide o afección se selecciona del grupo que consiste de dolor, inflamación, inmunomodulación, prurito, la obesidad y la osteoclastogénesis anormal.

50 **20.** El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la solicitud 19, en el que el dolor se selecciona entre el grupo que consiste en dolor neuropático, dolor somático, dolor visceral, dolor cutáneo, dolor ocular, dolor ótico, dolor diabético, dolor inflamatorio, dolor asociado con inflamatoria intestinal enfermedad o síndrome de intestino irritable, dolor del cáncer, dolor por cáncer metastásico, hiperalgesia, dolor inducido viralmente y dolor inducido por quimioterapia.

55

60

65

FIG. 1

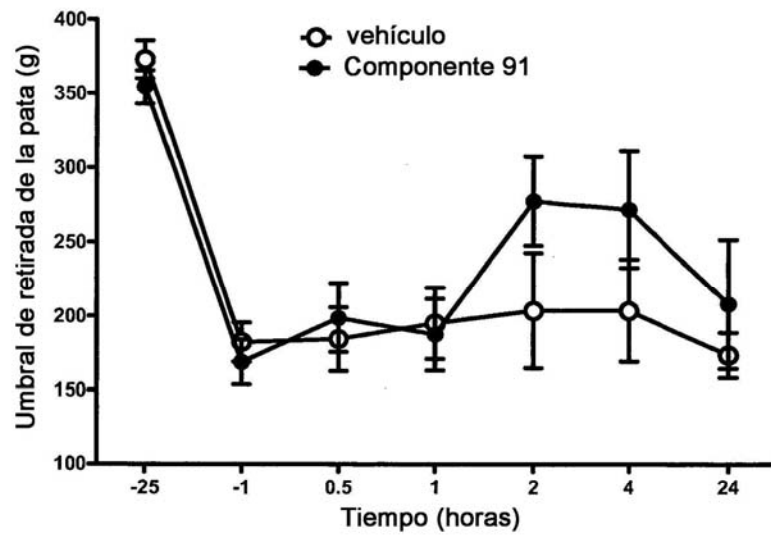


FIG. 2

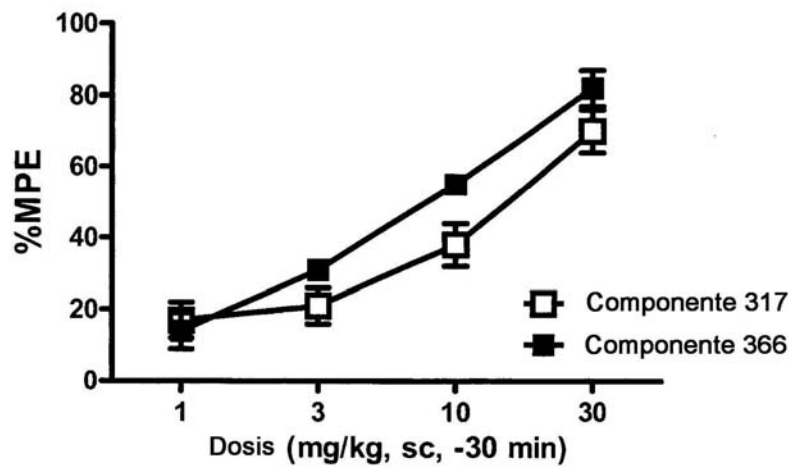




FIG. 3A

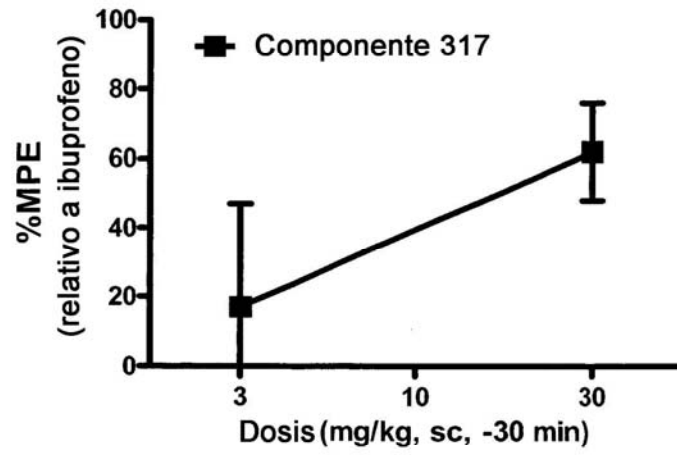


FIG. 3B

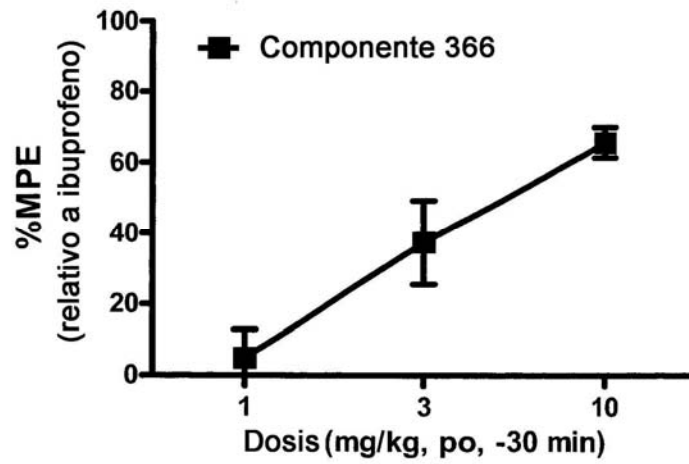


FIG. 4

