

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 940**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2010 E 10733107 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2451814**

54 Título: **Imidazoles condensados y composiciones que los incluyen para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como por ejemplo malaria**

30 Prioridad:

09.07.2009 US 224433 P

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

18.07.2014

73 Titular/es:

**IRM LLC (100.0%)
131 Front Street
Hamilton, HM LX, BM**

72 Inventor/es:

**CHATTERJEE, ARNAB K.;
NAGLE, ADVAIT;
WU, TAO;
TULLY, DAVID y
KUHEN, KELLI L.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 477 940 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

Imidazoles condensados y composiciones que los incluyen para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como por ejemplo malaria

5

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos nº 61/224.433, presentada el 9 de julio de 2009.

10

Antecedente de la invención**Campo de la invención**

15 La invención proporciona una clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos de utilizar dichos compuestos para tratar o prevenir la malaria.

Antecedentes

20 La malaria es una enfermedad infecciosa ocasionada por cuatro parásitos protozoarios: Plasmodium falciparum; Plasmodium vivax; Plasmodium ovale; y Plasmodium malariae. Estos cuatro parásitos se transmiten de forma típica por la picadura de un mosquito Anopheles hembra infectado. La malaria representa un problema en muchas partes del globo y, en las últimas décadas, la carga de la malaria ha aumentado de manera constante. Se estima que 1-3 millones de personas mueren cada año debido a la malaria -la mayoría, niños con menos de 5 años de edad. Este aumento en la mortalidad debida a la malaria se debe en parte a que el Plasmodium falciparum, el parásito de la malaria más mortal, ha adquirido resistencia frente a prácticamente todos los fármacos antipalúdicos disponibles, con la excepción de los derivados de artemisinina.

25

30 La leishmaniosis está causada por una o más de las 20 variedades de protozoos parasíticos que pertenecen al género Leishmania, y se transmite por la picadura de las hembras del mosquito flebótomo. La leishmaniosis es endémica en aproximadamente 88 países, incluyendo muchas zonas tropicales y subtropicales.

30

35 Existen cuatro formas principales de leishmaniosis. La leishmaniosis visceral, también denominada kala-azar, es la forma más grave y está causada por el parásito Leishmania donovani. Los pacientes que desarrollan leishmaniosis visceral fallecen en un plazo de meses si no reciben tratamiento. Los dos tratamientos principales para la leishmaniosis visceral son los derivados de antimonio de estibogluconato de sodio (Pentosam®) y meglumina antimoniató (Glucantim®). El estibogluconato de sodio se ha utilizado durante aproximadamente 70 años y la resistencia a este fármaco es un problema creciente. Además, el tratamiento es relativamente largo y doloroso, y puede ocasionar efectos secundarios indeseables.

35

40 La tripanosomiasis africana humana, también conocida como enfermedad del sueño, es una enfermedad transmitida por un vector parasítico. Los parásitos implicados son protozoos que pertenecen al género Trypanosoma. Se transmiten a los seres humanos por picadura de la mosca tse-tse (género Glossina) que puede haber adquirido su infección de seres humanos o animales que contengan los parásitos patógenos humanos.

45

45 La enfermedad de Chagas (también denominada tripanosomiasis americana) es otra enfermedad parasitaria humana que es endémica entre las poblaciones pobres del continente americano. La enfermedad está ocasionada por el parásito protozoario Trypanosoma cruzi, que se trasmite a los seres humanos por insectos chupadores de sangre. La enfermedad humana se produce en dos etapas: la etapa aguda, que tienen lugar poco después de la infección, y la etapa crónica, que se desarrolla durante muchos años. Las infecciones crónicas dan como resultado diferentes trastornos neurológicos, incluyendo demencia, daño al músculo cardíaco y a veces dilatación del tracto digestivo, así como pérdida de peso. Si no se trata, la enfermedad crónica es a menudo mortal.

50

55 Los fármacos actualmente disponibles para tratar la enfermedad de Chagas son Nifurtimox y benznidazol. Sin embargo, los problemas de estos tratamientos actuales incluyen los diferentes efectos secundarios, la longitud del tratamiento, y la necesidad de supervisión médica durante el tratamiento. Adicionalmente, el tratamiento solo es eficaz cuando se administra durante el estado agudo de la enfermedad. Ya ha aparecido resistencia frente a estos dos fármacos de primera línea. Se ha propuesto al agente antifúngico Anfotericina B como fármaco de segunda línea, pero este fármaco es costoso y relativamente tóxico.

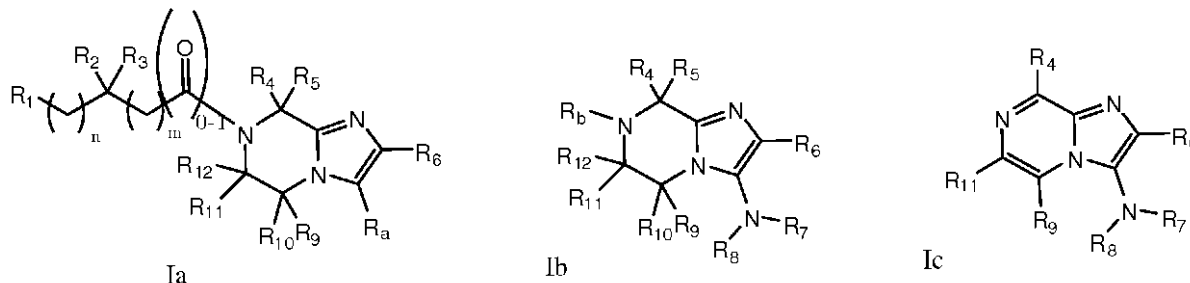
60

En vista de lo anterior, es deseable desarrollar compuestos novedosos como agentes antiparasíticos.

65 Documento WO 2004/058266 A1, Kercher y col., Journal of Combinatorial Chemistry, 9 (6), 2007, p.1177-1187, Los documentos EP 1 382 607 A2, WO 2003/004498 A1 y WO 2002/053558 A1 describen compuestos de tetrahidroimidazopirazina condensados. El documento US 2008/242862 A1 describe compuestos de imidazopirazina condensados.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la reivindicación 1. También se describen en el presente documento compuestos representados por la Fórmula Ia, Ib y Ic:



donde

- 10 n se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4
 m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4
 R_a se selecciona entre hidrógeno, halo, -X₃NR₇R₈, -X₃OR₈, -X₃S(O)₀₋₂R₈, -X₃C(O)NR₇R₈, -X₃R₈, bencilo y arilo
 C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre halo, alquilo
 C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ halosustituido
 15 donde X₃ se selecciona entre un enlace y alquileno C₁₋₄
 R_b se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄
 R₁ se selecciona entre halo, -OR₁₃, -C(O)OR₁₃, -NR₁₃R₁₄, arilo C₆₋₁₀ y un anillo heterocíclico de 4-9 miembros
 saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene un máximo de tres átomos de nitrógeno
 donde R₁₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxisustituido,
 20 aril C₆₋₁₀-alquilo-C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₈-alquilo-C₀₋₄, -X₁NHC(O)R₁₅X₁C(NH)NHR₁₅, -X₁C(O)NHR₁₅, -X₁NHR₁₅,
 -X₁OR₁₅, -C(O)R₁₅ y -C(O)OR₁₅
 donde X₁ se selecciona entre un enlace y alquileno C₁₋₄
 R₁₅ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido y bencilo
 y R₁₄ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ hidroxisustituido
 25 donde cualquier arilo o heterocíclico de R₁ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados
 independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ halosustituido
 o R₁₃ y R₁₄ junto con el átomo de nitrógeno al que R₁₃ y R₁₄ están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-9
 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene un máximo de tres heteroátomos
 seleccionados entre N, NR₃₀, S(O)₀₋₂ y O
 30 donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 donde dicho anillo heterocíclico formado por la combinación de R₁₃ y R₁₄ está opcionalmente sustituido con 1-3
 radicales seleccionados independientemente entre halo, hidroxil, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ aminosustituido y
 alquilo C₁₋₆ halosustituido
 R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, cicloalquil C₃₋₈-alquilo-C₀₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, alquilo
 35 C₁₋₆ halosustituido, alquilo C₁₋₆ hidroxisustituido y heterociclil-alquilo C₀₋₄
 donde dicho heterociclilo es un anillo heterocíclico de 5-9 miembros saturado, insaturado o parcialmente
 saturado que contiene un máximo de tres heteroátomos seleccionados entre N, NR₃₀, S(O)₀₋₂ y O
 donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 donde dicho arilo C₆₋₁₀ o heterocíclico de R₂ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales seleccionados
 40 independientemente entre halo, hidroxil, ciano, nitro, -NHR₁₇, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R₁₇, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆
 halosustituido, alquilo C₁₋₆ aminosustituido y alcoxi C₁ halosustituido
 donde R₁₇ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 R₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo-C₀₋₄, -X₂C(O)OR₁₆, -X₂S(O)₀₋₂R₁₆, -X₂OR₁₆,
 -X₂C(O)NHR₁₆ y -X₂NHC(O)R₁₆
 45 donde X₂ se selecciona entre un enlace y alquileno C₁₋₄
 y R₁₆ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y aril C₆₋₁₀ alquilo -C₀₋₄
 donde dicho arilo de R₁₆ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados independientemente
 entre halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ halosustituido
 o R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que R₂ y R₃ están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₈
 50 o R₂ y R₁₃ junto con los átomos a los que R₂ y R₁₃ están unidos forman un anillo seleccionado entre cicloalquilo
 C₃₋₈ y un anillo heterocíclico de 5-9 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado individual o
 condensado que contiene un máximo de tres heteroátomos o grupos seleccionados entre N, C(O), NR₃₀,
 S(O)₀₋₂ y O
 donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 55 donde dicho anillo heterocíclico forma la combinación de R₂ y R₁₃ está opcionalmente sustituido con 1-3
 radicales seleccionados independientemente entre halo, hidroxil, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ halosustituido

- R₄ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 R₅ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que R₄ y R₅ están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₈
 R₆ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀
 5 cicloalquilo C₃₋₈ y un anillo heterocíclico de 5-9 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado individual o condensado que contiene un máximo de tres heteroátomos o grupos seleccionados entre N, C(O), NR₃₀, S(O)₀₋₂ y O
 donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 donde dicho arilo o heterocíclico de R₆ está opcionalmente sustituido con 13 radicales seleccionados
 10 independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁ halosustituido
 R₇ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃
 R₈ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀ (lineal o ramificado), aril C₆₋₁₀-alquilo-C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₈ y un anillo heterocíclico de 5-9 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado individual o condensado que contiene un máximo de tres heteroátomos o grupos seleccionados entre N, C(O), NR₃₀, S(O)₀₋₂ y O
 15 donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 donde dicho arilo o heterocíclico de R₈ está opcionalmente sustituido con 13 radicales seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆ halosustituido, alcoxi C₁₋₆, -C(O)OR₁₈, -S(O)₀₋₂R₁₈, -C(O)NHR₁₈, -NHS(O)₀₋₂R₁₈, fenilo y un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene un máximo de tres heteroátomos o grupos seleccionados entre N, C(O), NR₃₀, S(O)_{0, 2} y O
 20 donde R₃₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 donde dicho arilo o sustituyente heterocíclico de R₈ está opcionalmente sustituido con 13 radicales seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido y alcoxi C₁ halosustituido
 25 donde R₁₈ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 R₉ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 R₁₀ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 R₁₁ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 R₁₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆
 30 o R₁₁ y R₁₂ se combinan para formar C(O)
 y sus isómeros individuales y mezcla de sus isómeros
 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) de dichos compuestos con la condición que los siguientes compuestos quedan excluidos de la invención:
 35 2-amino-1-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il-amino)-2-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-etanona
 2-(2-metoxifenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina
 2-fenil-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina
 2-(piridin-3-il)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina
 y 2-(4-fluorofenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina.
- 40 También se describe una composición farmacéutica que contiene un compuesto seleccionado entre la Fórmula Ia, Ib y Ic o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en premezcla con uno o más excipientes adecuados.
- 45 En un tercer aspecto, se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad en un animal con un compuesto de la invención que puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o la sintomatología de la enfermedad ocasionada por un parásito (tal como, por ejemplo, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malaria, Trypanosoma cruzi o un parásito del género Leishmania tal como, por ejemplo, Leishmania donovani) donde dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre la Fórmula Ia, Ib y Ic o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros, o
 50 una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- También se describe el uso de un compuesto seleccionado entre la Fórmula Ia, Ib y Ic en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad ocasionada por un parásito en un animal. La enfermedad puede ser la malaria, la leishmaniosis y/o la enfermedad de Chagas.
- 55 En un quinto aspecto, se describe en el presente documento un procedimiento para preparar compuestos seleccionados entre la Fórmula Ia, Ib y Ic y los derivados de N-óxido, derivados de profármaco, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 65 "Alquilo" como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo como alquilo halosustituido y alcoxi, puede ser de cadena tanto lineal como ramificada. Alcoxi₁₋₄ incluye, metoxi, etoxi, y similares. Alquilo halosustituido incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares.

"Ariolo" significa un conjunto de anillo aromático monocíclico o bicíclico condensado que incluye de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, ariolo puede ser fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. "Arieno" significa un radical divalente derivado de un grupo ariolo.

5 "Heteroarilo" es como se ha definido para ariolo, donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado entre N, O, C(O) y S(O)₀₋₂. Por ejemplo, un heteroarilo de 5-10 miembros incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotiofuranilo, benzo[1,3]dioxol-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo de 3-8 miembros se utiliza en la presente solicitud para describir compuestos de la invención que incluyen morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

10 "Cicloalquilo" significa un conjunto de anillo policíclico monocíclico, bicíclico condensado o provisto de un puente, saturado o parcialmente insaturado que incluye el número de átomos indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

15 "Heterocíclico" significa cicloalquilo, tal como se ha definido en la presente solicitud, siempre que uno o más de los átomos de carbono en el anillo indicados se hayan sustituido por un resto seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo de 3-8 miembros se utiliza en la presente solicitud para describir compuestos de la invención que incluyen morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

20 "Halógeno", (o halo) representa cloro, flúor, bromo o yodo.

"Tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o eliminar una enfermedad y/o sus síntomas previstos. En la presente descripción, el término "tratamiento" incluye tanto un tratamiento profiláctico o preventivo como un tratamiento curativo o supresor de la enfermedad, que incluye el tratamiento de pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o con sospecha de haber contraído la enfermedad, así como en pacientes enfermos. Este término incluye adicionalmente el tratamiento para el retraso del progreso de la enfermedad.

Descripción de las realizaciones preferidas

30 La invención proporciona una clase de compuestos novedosa, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos de utilizar dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados a un parásito. En particular, los compuestos se pueden utilizar para tratar la malaria, la leishmaniosis y/o la enfermedad de Chagas.

35 En algunos compuestos de Fórmula Ia, Ib y Ic: R₁ se selecciona entre -OR₁₃, -C(O)OR₁₃, -NR₁₃R₁₄, fenilo, piridinilo, indolilo, azetidino, 1H-indazolilo, piperidinilo y pirimidinilo; donde R₁₃ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, ciclopropilo, fenilo, bencilo, aminobutilo, hidroxietilo, metoxietilo, butoxietilo, metoxipropilo, -C(O)R₁₅, -C(O)OR₁₅, -X₁OR₁₅, -X₁C(NH)NHR₁₅, -X₁NHC(O)R₁₅ y X₁C(O)NHR₁₅; donde X₁ se selecciona entre un enlace y alquileo C₁₋₄; y R₁₅ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, t-butilo, trifluorometilo y trifluorometil-carbonilo; R₁₄ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isobutilo, hidroxietilo, difluoroetilo e isobutilo; donde cualquier fenilo, bencilo o heterocíclico de R₁ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados independientemente entre halo, metilo, etilo, trifluorometoxi y trifluorometilo; o R₁₃ y R₁₄ junto con el átomo de nitrógeno al que R₁₃ y R₁₄ están unidos forman pirrolidinilo, morfolino, tiomorfolino y piperidinilo; donde dicho anillo heterocíclico forma la combinación de R₁₃ y R₁₄ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados independientemente entre halo, trifluorometilo, hidroxilo y aminoetilo.

45 En otros compuestos, R₂ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo, butilo, t-butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, hidroximetilo y 1-hidroxietilo; donde dicho fenilo, bencilo o fenetilo de R₂ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados independientemente entre halo, metoxi, trifluorometilo, hidroxilo, amino, nitro, ciano, aminometilo, metil-sulfonil-etilo, metil-carbonil-amino, -NHR₁₇, -CH₂NHC(O)R₁₇ y -NHC(O)R₁₇; donde R₁₇ se selecciona entre hidrógeno, etilo, propilo, butilo y pentilo.

50 En otros compuestos, R₃ se selecciona entre hidrógeno, metilo, metil-carbonil-amino-butilo, propil-amino-carbonil-metilo, carboxi-metilo, propil-amino-carbonil-metilo, butil-amino-carbonil-metilo, pentil-amino-carbonil-metilo, propil-amino-carbonil-etilo, trifluorometil-carbonil-amino-butilo, fenilo, bencil-sulfanil-metilo, benzoxi-carbonil-metilo, metil-sulfonil-metilo, 1-(benciloxi)etilo, benzoxi-carbonil-etilo y benzoxi-carbonilamino.

60 En otros compuestos, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que R₂ y R₃ están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

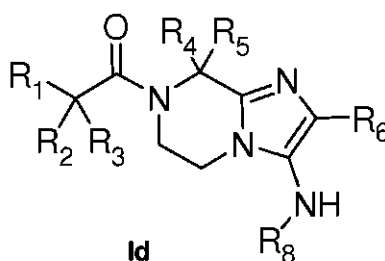
65 En otros compuestos, R₂ y R₁₃ junto con los átomos a los que R₂ y R₁₃ están unidos forman piperidinilo, ciclobutilo, pirrolidinilo, morfolino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 4-oxoazetidino-2-ilo, indolilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, oxopiperidin-3-ilo o 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilo.

En otros compuestos, R₄, R₅, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; R₁₁ y R₁₂ son ambos hidrógeno o R₁₁ y R₁₂ se combinan para formar C(O).

5 En otros compuestos, R₆ se selecciona entre fenilo, ciclohexilo y piridinilo; donde dicho fenilo o piridinilo de R₆ está opcionalmente sustituido con 13 radicales seleccionados independientemente entre halo, pentilo, hidroxilo, metilo y metoxi.

10 En otros compuestos, R₇ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y R₈ se selecciona entre fenilo, bencilo, benzo[d][1,3] dioxol-5-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, tetrahidro-2H-pirano, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, quinolinilo, pirrolidinilo y pirazolilo; donde dicho fenilo, bencilo, benzo[d][1,3] dioxol-5-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, tetrahidro-2H-pirano, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, quinolinilo, pirrolidinilo o pirazolilo de R₈ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados independientemente entre halo, ciano, metilo, etilo, t-butilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, dimetilamino, difluorometoxi, carboxi, metoxicarbonilo, metil sulfonilamino, metilsulfonilo, metil aminocarbonilo, fenilo, piperidinilo, piperidinil-metilo, piperazinilo y piperazinil-metilo.

15 En otra realización es un compuesto de Fórmula Id:



20 en los que: R₁ es -NH₂. R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; R₆ es fenilo sustituido con flúor; y R₈ es un fenilo sustituido con de 1 a 2 radicales seleccionados independientemente entre cloro y flúor.

25 En realizaciones adicionales, los compuestos se seleccionan entre: 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona; 2-amino-1-(3-(3,4-difluorofenilamino)-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-ona; y 2-amino-1-(3-(4-clorofenilamino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona.

30 También se describen compuestos seleccionados entre: 2-amino-1-{3-[(3,5-dimetilfenil)amino]-2-fenil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona; 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;

35 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona; 2-amino-1-[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilamino)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona; 2-amino-1-[3-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;

2-amino-1-[3-(ciclopentilamino)-2-fenil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona; 2-amino-2-metil-1-[2-fenil-3-(fenilamino)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;

40 4-[[7-(2-amino-2-metilpropanoil)-2-fenil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]benzoato de metilo; 2-amino-1-[2-(2-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;

2-amino-1-{3-[(4-fluorofenil)amino]-2-fenil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona; 2-amino-1-{3-[(4-fluorofenil)amino]-2-(2,4,6-trifluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;

2-amino-1-[2-(3,5-difluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona; 2-amino-1-{3-[(4-fluorofenil)amino]-2-(4-pentilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;

45 2-amino-1-{2-ciclohexil-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona; 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-(piridin-3-ilamino)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;

(2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona; 4-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-ona;

(2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-fenilpropan-1-ona; (2R)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-fenilpropan-1-ona;

50 2-amino-1-{3-[(4-bromofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona; 2-(dimetilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;

2-amino-1-[3-(bencilamino)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona; 2-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina;

55 N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil}acetamida;

- N,2-bis(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-[3-(ciclohexilamino)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 N,2-bis(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 5 2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-[2,3-bis(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilamino)etan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona;
 3-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 10 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 15 2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(morfolin-4-il)etan-1-ona;
 4-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil}-1,1[^]{6},4-tiomorfolina-
 1,1-diona;
 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-
 20 ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxietan-1-ona;
 7-[(1-aminociclopropil)carbonil]-N,2-bis(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-{1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metil-1-oxopropan-2-il}aceta-
 mida;
 2-amino-1-[2-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 7-bencil-N,2-bis(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 25 N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil}carbamato de bencilo;
 2-amino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-on-
 a;
 2-amino-1-[2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(4-fluorofenil)amino]-2-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(4-fluorofenil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 30 2-amino-1-[2-(4-bromofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-clorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-
 35 ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etan-1-
 ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etan-1-
 ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(4-fluoropiperidin-1-il)etan-1-ona;
 40 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]eta-
 n-1-ona;
 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-
 ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]eta-
 45 n-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etan-1-on-
 a;
 2-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-on-
 a;
 50 2-amino-1-{3-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-(ciclopropilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(2-metilpropil)amino]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 55 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-o-
 na;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-o-
 na;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilamino)etan-1-ona;
 60 1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etan-1-o-
 na;
 1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(metilamino)etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 65 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxipropan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona;

- (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2R)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[3(R)-piperidin-3-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[3(S)-piperidin-3-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 7-[2-(dietilamino)etil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 7-[[2(S)-azetidina-2-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[2(R)-pirrolidina-2-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[2(S)-pirrolidina-2-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[2(S)-piperidina-2-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[2(R)-piperidina-2-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[3(R)-pirrolidina-3-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[3(S)-pirrolidina-3-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (2R)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-feniletan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-feniletan-1-ona;
 1-[[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]ciclopropan-1-ol;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-3-metilbutan-1-ona;
 N-[[5(S)-5-amino-6-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-ossidossil]acetamida];
 N-[[5(S)-5-amino-6-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-ossidossil]-2,2,2-trifluoroacetamida];
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossipropan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-metilbutan-1-ona;
 (1S,2S)-2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]ciclopentan-1-ol;
 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-fenilpropan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossibutan-1-ona;
 (2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-fenilpropan-1-ona;
 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3,3-dimetilbutan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-fenilpropan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2,2-difeniletan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-(trifluorometil)butan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-metilpropan-1-ona; 1-[[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]ciclopentan-1-ol;
 1-[[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]ciclohexan-1-ol;
 (2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-4-fenilbutan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-2,2-dimetil-3-(4-metilfenil)propan-1-ona;
 4,4,4-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-3-metilbutan-1-ona;
 (2S)-2-ciclohexil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-(4-metossifenil)etan-1-ona;
 2-(3,5-difluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metossi-2-feniletan-1-ona;
 2-(4-bromofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-[4-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona;
 3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metossi-2-fenilpropan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-(3-idrossifenil)etan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-(4-idrossifenil)etan-1-ona;
 2-(2-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-ona;
 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-ona;
 2-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-ona;

- (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-4-metil-pentan-1-ona ; (3S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona; 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- 5 (2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona; (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona; 7-[(1-aminociclobutil)carbonil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina; 7-[(1-aminociclopentil)carbonil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina; 7-[(1-aminociclohexil)carbonil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- 10 2-amino-4,4,4-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-ona; 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxi-3-metilpentan-1-ona; 2-amino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona ;
- (2S)-3-ciclohexil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxiopropan-1-ona; 2-(bencilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
- 15 2-(dipropilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona; (2S)-2-(dipropilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona ;
- (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilamino)-3-fenilpropan-1-ona;
- 20 (4S)-4-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-5-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-5-oxopentanoato de bencilo;
- (3S)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-4-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-oxobutanoato de bencilo;
- 25 N-[(5S)-5-[[benzyloxi]carbonil]amino]-6-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-oxohexil]carbamato de terc-butilo;
- 2-(ciclopropilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona; N-[4-(2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil)amino)butil]acetamida;
- 30 2-(4-fluorofenil)-7-[2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etil]-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- (2S)-2,6-diamino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]hexan-1-ona; (2S)-2-amino-3-(4-aminofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propa n-1-ona;
- 35 N-[(5S)-5-amino-6-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-oxohexil]butana mida; N-[(5S)-5-amino-6-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-oxohexil]-1-(5-{2-oxo-hexahidro-1H-theno[3,4-d]imidazolidin-4-il}pentanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida; N-{4-[(2S)-2-amino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-oxopropil]fenil}acetamida;
- 40 2-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-on a; (4S)-4-[[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]azetidid-2-ona; (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxiopropan-1-on a;
- 2,2,2-trifluoro-N-[(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]acetamida;
- 45 6-[[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin a-2,4-diona; {2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil}urea; 1-[2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil]guanidina; 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(fenilamino)etan-1-ona;
- 50 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilbutan-1-ona; (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3,3-dimetilbutan-1-on a;
- (3S)-3-amino-4-(4-bromofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan -1-ona;
- 55 (3S)-3-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil) butan-1-ona;
- 2-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona; 2-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona ;
- 60 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenilpropan-1-ona; 2-(4-fluoro fenil)-7-[[6S)-1H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]carbonil]-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- (2S)-2-(dimetilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-fenilpropan-1-ona;
- 65 2-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona; 2-(4-fluorofenil)-7-[(4-metanesulfonilfenil)metil]-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina; 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 7-[[4-(dietilamino)fenil]metil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 7-[[4-[3-(dimetilamino)propoxil]fenil]metil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 ;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[4-(piridin-4-il)fenil]metil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 5 N-[(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxo-3-(4-propanamidofenil)propan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 N-[(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxo-3-(propilcarbamoil)propan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 N-{4-[(2S)-2-amino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-oxopropil]fenil}propanamida;
 10 (4S)-4-amino-5-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-5-oxo-N-propilpentanamida;
 (3S)-3-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-oxo-N-propilbutanamida;
 15 3-amino-4,4,4-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-ona;
 2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 7-[[1S,2R)-2-aminociclopentil]carbonil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
 20 (2R)-2-amino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 25 N-{4-[(2S)-2-amino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-oxopropil]fenil}butanamida;
 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metoxipropan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[2R)-oxolan-2-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[2S)-oxolan-2-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 30 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenoxibutan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenoxipropan-1-ona;
 2-(3-clorofenoxi)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 (2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 35 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(pirimidin-4-il)etan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metil-2-(2-metilfenoxi)butan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[oxan-4-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (2S)-2-etoxi-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-hidroxifenil)propan-1-ona;
 40 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(oxolan-2-il)etan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[oxolan-3-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (2S)-2-amino-3-[4-(aminometil)fenil]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 2-(1-etil-piperidin-4-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 45 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(oxolan-3-il)etan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(oxan-2-il)etan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-({4-[(2S)-2-amino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-oxopropil]fenil}metil)butanamida;
 50 N-({4-[(2S)-2-amino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-oxopropil]fenil}metil)propanamida;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(piperidin-4-il)etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;(2R)-
 55 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-fenilpropan-1-ona;
 (2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-fenilpropan-1-ona;
 (2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenilbutan-1-ona;
 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenilbutan-1-ona;
 2-ciclopentil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-feniletan-1-ona;
 60 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(piridin-4-il)etan-1-ona;2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 2-(3,5-diclorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metil-2-fenilbutan-1-ona;
 65 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(4-metilfenil)etan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;1-{3-[(4-

- cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 (3S)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-4-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pi
 5 razin-7-il]-4-oxobutanoato de bencilo;
 (3S)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-4-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-i
 l]-4-oxobutanoato de bencilo;
 N-[(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-nitrofenil)-1-o
 xopropan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 N-[(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-nitrofenil)-1-oxoprop
 10 n-2-il]carbamato de terc-butilo; ácido
 (3S)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-4-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pi
 razin-7-il]-4-oxobutanoico; ácido
 (3S)-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-4-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-i
 l]-4-oxobutanoico;
 15 N-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-
 oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 N-[(2S)-3-(4-aminofenil)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxoprop
 an-2-il]carbamato de terc-butilo;
 20 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpro
 pan-1-ona;
 N-[(2S)-3-(3-aminofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxoprop
 an-2-il]carbamato de terc-butilo;
 N-[(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxo-3-(propilcarb
 25 amoil)propan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 N-[(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxo-3-(propilcarbamoil)p
 ropan-2-il]carbamato de terc-butilo; 4-[[2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]benzonitrilo;
 N-[(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxo-3-(pentilcarbamoil)p
 ropan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 30 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-ami
 na;
 N-[(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxo-3-(4-pentan
 amidofenil)propan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 N-[(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxo-3-(4-propan
 35 amidofenil)propan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 N-[(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxo-3-(4-pentanamidofe
 nil)propan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 (3S)-3-amino-4-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-oxo-N-pro
 pilbutanamida;
 40 (3S)-3-amino-4-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-oxo-N-propilbutan
 amida;
 (3S)-3-amino-4-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-oxo-N-pentilbutana
 mida;
 N-{4-[(2S)-2-amino-3-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-oxop
 45 ropil]fenil}pentanamida;
 N-{4-[(2S)-2-amino-3-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-oxop
 ropil]fenil}propanamida;
 N-{4-[(2S)-2-amino-3-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-oxopropil]fen
 il}pentanamida;
 50 N-{4-[(2S)-2-amino-3-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-oxopropil]fen
 il}propanamida; N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 4-{[7-(2-amino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino}benzonitrilo;
 4-{[7-(2-aminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino}benzonitrilo;
 4-{[2-(4-fluorofenil)-7-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino}benzonitrilo;2-(3-metilf
 55 enil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-[(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-oxo-3-[4-(pentilamino)feni
 l]propan-2-il]carbamato de terc-butilo; propanoato de
 2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxo-1-feniletilo; butanoato de
 2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxo-1-feniletilo; pentanoato de
 60 2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxo-1-feniletilo;
 2-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-[4-(pentilamino)fenil
]propan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[4-(3-metilpiperidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3
 65 -amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

- ;
- 2-(4-fluorofenil)-7-[[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- 1-[[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]piperidina-3-carboxilato de etilo;
- 5 N-[2-(dietilamino)etil]-2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazina-7-carboxamida;
- 2-(3,4-difluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- 2-(3-clorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- 2-(2,4-difluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- 10 (2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[(2-hidroxi-propil)amino]-3-fenilpropan-1-ona;
- (2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[(2-metoxietil)amino]-3-fenilpropan-1-ona;
- 3-[[5R,8S)-2,8-dibenzil-3-metil-5-(2-feniletel)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]piridina;
- 15 (2R)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxiopropan-1-ona;
- (2R,3S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxiobutan-1-ona;
- (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-metanesulfonilbutan-1-ona;
- 20 (3R)-3-amino-4-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-oxobutanoico;
- (2R)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metanesulfonilpropan-1-ona;
- (5R,8R)-2,8-dibenzil-3-metil-5-(2-feniletel)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- N-[(1S)-2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxo-1-feniletel]propanamida;
- 25 N-[(1S)-2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxo-1-feniletel]butanamida;
- N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)(metil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)(metil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
- 30 (2S)-2-(butilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-feniletan-1-ona;
- (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(pentilamino)-2-feniletan-1-ona;
- N-terc-butil-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
- 35 N-[(1S)-2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxo-1-feniletel]-1-(5-{2-oxo-hexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazolidin-4-il}pentanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida;
- 3-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metoxipropan-1-ona;
- 40 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(piridin-4-il)etan-1-ona;
- 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(1H-indol-1-il)etan-1-ona;
- ;
- 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(1-etilpiperidin-4-il)etan-1-ona;
- 45 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(fenilamino)etan-1-ona;
- 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(1H-indazol-3-il)etan-1-ona;
- 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(propilamino)etan-1-ona;
- 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(pentilamino)etan-1-ona;
- 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(2-metoxietil)amino]etan-1-ona;
- 50 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(3-metoxipropil)amino]etan-1-ona;
- (2R)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-fenilpropan-1-ona;
- (2S,3S)-2-amino-3-(benciloxi)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}butan-1-ona;
- 55 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilbutan-1-ona;
- (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-ona;
- ;
- 60 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona;
- (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
- (2S,3S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilpentan-1-ona;
- 65 (2R)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilbutan

- 1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(3,4-difluorofenil)propan-1-ona;
 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metil-2-(metilamino)propan-1-ona;
 7-[[2S]-azetidina-2-il]carbonil]-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4-metilpentan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[(morfolina-3-il)carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-fenilpropan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ciclobutilpropan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona;
 (2R)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-ona;
 4-[(2S)-2-amino-3-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-oxopropil]benzoniitrilo;
 2-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(2,5-difluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-fenil-2-(fenilamino)etan-1-ona;
 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etan-1-ona;
 (2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona;
 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona;
 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-fenoxietan-1-ona;
 5-[[3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil]piperidin-2-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[[2S]-pirrolidina-2-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 3-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4,4,4-trifluorobutan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[[3S]-pirrolidina-3-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-metilfenil)propan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-7-[[2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-7-[[2S]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (3S)-3-amino-4-(4-bromofenil)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}butan-1-ona;
 (2R)-2-amino-3-(4-bromofenil)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-[[4-metoxifenil]metil]sulfanil]propan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[[3R]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4,4,4-trifluorobutan-1-ona;
 2-(2-butoxi)etoxi)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-etoxi-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(2-metoxietoxi)etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 5-[[7-(2-amino-2-metilpropanoila)-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-fluorobenzoniitrilo;
 N-(4-metilfenil)-2-(piridina-4-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilbutan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[[2R]-oxolana-2-il]carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(1-metil-1H-indol-3-il)etan-1-ona;
 (2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-hidroxi-4-metilpentan-1-ona;
 1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(2-fluorofenil)propan-1-ona;
 (2R)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 2-[[3-clorofenil]amino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;

- 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(4-metilfenil)amino]etan-1-ona;
 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 5 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(4-metoxifenil)amino]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona;
 2-amino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
- 10 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[(morfolin-2-il)carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[4-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(4-clorofenil)etan-1-ona;
- 15 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[(quinolin-6-il)carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(4-metilfenil)amino]-2-feniletan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[(4-metilmorfolin-2-il)carbonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(2-fluorofenil)amino]etan-1-ona;
- 20 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metil-2-(fenilamino)propan-1-ona;
 2-amino-1-(3-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 25 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metil-2-(metilamino)butan-1-ona;
 (2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-metil-2-(metilamino)pentan-1-ona;
 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-metil-2-(metilamino)pentan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
- 30 2-[(2,6-dimetilfenil)amino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(2-metoxifenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(4-metilfenil)amino]-2-(piridin-4-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3-clorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
- 35 2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metil-2-(metilamino)propan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(2,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
- (2S)-2-[bencil(metil)amino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
- 40 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilamino)hexan-1-ona;
 1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(4-metilfenil)etan-1-ona;
 (2R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilamino)pentan-1-ona;
- (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}butan-1-ona;
- 45 (2R)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4-metilpentan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(2,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilbutan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3-clorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
- 50 2-amino-2-metil-1-{3-[(4-metilfenil)amino]-2-(piridin-4-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-ona;
 2-(terc-butilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 (2S)-3-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilamino)propan-1-ona;
- (2S)-2-amino-3-ciclopropil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
- 55 (2R)-2-(bencilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-(bencilamino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-2-ciclopropil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
- 60 (2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(4-metilfenil)amino]propan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(2,5-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
- 65 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(3,4-diclorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;

N-(3,4-diclorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-etil-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metil-2-(metilamino)butan-1-ona;
 5 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(2,5-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 10 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 15 2-amino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 4-{[7-(2-aminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino}benzoniitrilo;
 4-{[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino}benzoniitrilo;
 2-amino-1-{3-[(3,4-difluoro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(3,4-difluoro-5-metoxifenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 20 (2S)-2-amino-3-ciclobutil-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-ona;
 (2R)-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-metilfenil)propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilbutan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona;
 (2S)-2-amino-2-ciclopropil-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 (2S)-2-amino-3-ciclopropil-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4-metilpentan-1-ona;
 (2S)-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 7-[[[(2S)-azetidina-2-il]carbonil]-N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (2S,3S)-2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilpentan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-etil-N-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilbutan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-ciclopropiletan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ciclopropilpropan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ciclobutilpropan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4-metilpentan-1-ona;
 (2S,3S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilpentan-1-ona;
 (2S)-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 (2R)-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-metilfenil)propan-1-ona;

- 1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(3,4-difluorofenil)propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona; 7-[[2S]-azetidina-2-il]carbonil]-N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 5 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilbutan-1-ona;
 (2S)-2-amino-2-ciclopropil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 10 (2S)-2-amino-3-ciclopropil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-3-ciclobutil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 15 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-metilpentan-1-ona;
 (2S,3S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilpentan-1-ona;
 (2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 (2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 20 (2S)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 (2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-metilfenil)propan-1-ona;
 25 (2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona;
 30 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3,3-dimetilbutan-1-ona;
 (2S)-2-amino-3-ciclobutil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-metilpentan-1-ona;
 35 (2S,3S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilpentan-1-ona;
 (2S)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-metilfenil)propan-1-ona;
 40 (2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;
 45 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-ciclopropil etan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ciclopropil propan-1-ona;
 50 (2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 (2S)-2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(4-fluorofenil)etan-1-ona;
 55 (2S)-2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 N,2-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 60 2-amino-1-{3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 N,2-bis(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 65 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(3-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(3-(trifluorometil)fenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;

- 2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 (2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2,4-dimetilpentan-1-ona;
 5 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 (2R)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 3-[(3,4-diclorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 10 3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 4-[[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-oxo-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]benzonnitrilo;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 15 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 N-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2,2,2-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 20 2-amino-1-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 25 5-[[7-(2-aminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-fluorobenzonnitrilo;
 ácido 2-fluoro-5-[[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]benzoico;
 2-fluoro-5-[[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]benzonnitrilo;
 5-[[7-(2-aminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-metilbenzonnitrilo;
 ácido 5-[[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-metilbenzoico;
 30 5-[[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-metilbenzonnitrilo;
 2,2,2-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 35 N-[1-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metil-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo;
 2-amino-1-[3-(ciclohexilamino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 40 4-[[7-(2-aminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-clorobenzonnitrilo;
 5-[[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-oxo-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-metilbenzonnitrilo;
 N,2-bis(4-fluorofenil)-5,5,7,8,8-pentametil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-fluoro-5-[[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-oxo-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]benzonnitrilo;
 45 2-(4-fluorofenil)-5,5,7,8,8-pentametil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-(4-fluorofenil)-5,5,7,8,8-pentametil-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-[2-[[2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo;
 N-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 50 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-(4-fluorofenil)-3-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 3-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 55 2-cloro-4-[[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-oxo-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]benzonnitrilo;
 (8R)-3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 (8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3,4-difluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 N-(3-[[7-(2-aminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]fenil)metanosulfonamida;
 60 3-[[7-(2-aminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-N-metilbenzamida;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6,6,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 65 2-amino-1-[3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;

- (8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 3-[[[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 5 (8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 (8S)-3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 (8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(quinolin-3-ilamino)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metanosulfonil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 10 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metanosulfonil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona
 ;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]
 15 etan-1-ona; 2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-
 20 ona;
 5-[[7-(2-aminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-fluorobenzonitrilo;
 2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N,2-bis(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 25 2-fluoro-5-[[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]benzonitrilo;
 2-(3-fluorofenil)-7-[[4-metoxifenil]metil]-5,5-dimetil-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-
 1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-
 30 1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-
 1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-
 35 1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(3,4-diclorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-
 1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-
 40 1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(4-cloro-3-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-
 1-ona;
 5-[[7-(2-amino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-metilbenzonitrilo;
 4-[[7-(2-amino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-clorobenzonitrilo;
 45 (2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 50 2-amino-1-[[8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[[8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[[8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-
 55 1-ona; 3-[[3-fluoro-4-metilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 (2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-3-fenilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[[3-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 60 2-amino-1-[[8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 3-[[3-fluoro-4-metilfenil]amino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 3-[[3-cloro-4-metilfenil]amino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 3-[[4-cloro-3-fluorofenil]amino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 65 N,2-bis(4-fluorofenil)-7,8,8-trimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7,8,8-trimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;

- N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(4-cloro-3-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 5 5-[[2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-metilbenzoni-
 3-[[4-cloro-3-fluorofenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-7-[[4-metoxifenil]metil]-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazi
 n-6-ona;
 3-[[4-cloro-3-metilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-7-[[4-metoxifenil]metil]-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imida-
 n-6-ona; 3-[[4-cloro-3-fluorofenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-imida-
 10 3-[[4-cloro-3-metilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-imida-
 3-[[4-fluoro-3-metilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-imida-
 3-[[4-cloro-3-fluorofenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 3-[[4-cloro-3-metilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
 2-amino-1-{3-[[4-clorofenil]amino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 15 2-amino-1-{2-[[3-fluorofenil]-3-[[4-fluorofenil]amino]-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imida-
 2-amino-1-{3-[[3,4-difluorofenil]amino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[[4-cloro-3-fluorofenil]amino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-
 20 2-amino-1-{3-[[3-cloro-4-fluorofenil]amino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-
 2-amino-1-{3-[[4-fluoro-3-metilfenil]amino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-
 2-amino-1-{3-[[4-cloro-3-metilfenil]amino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-
 25 na; N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7,8,8-trimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;
 2-amino-1-{3-[[4-fluoro-3-metilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metil-propan-1-
 2-amino-1-{3-[[4-cloro-3-metilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-on
 a; 5-[[7-(2-amino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-metilbenzoni-
 30 2-amino-1-{3-[[3-fluoro-4-metilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-o
 2-amino-1-{3-[[3-cloro-4-metilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-on
 a;
 2-amino-1-(3-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpro
 35 pan-1-ona;
 2-amino-1-(3-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metil-p
 ropan-1-ona;
 4-[[7-(2-amino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-(trifluorometil)benz
 onitrilo;
 40 5-[[7-(2-amino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-fluorobenzoni-
 2-amino-1-{3-[[3,4-dimetilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-{2-(4-fluorofenil)-3-[[3-metilfenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-{3-[[3-clorofenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-{2-(4-fluorofenil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan
 45 -1-ona; 2-amino-1-{3-[[4-etilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-(3-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-
 1-ona;
 2-amino-1-{2-(4-fluorofenil)-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metil-propan
 -1-ona;
 50 2-amino-1-{3-[[3,5-diclorofenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-ona;
 10-[[3,4-difluorofenil]amino]-11-(4-fluorofenil)-4,4-dimetil-3,6,9,12-tetraazatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodeca-1
 (12),2,10-trien-5-ona;
 10-[[3,4-difluorofenil]amino]-11-(4-fluorofenil)-4,4-dimetil-3,6,9,12-tetraazatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodeca-1(12),10-dien-5
 -ona; 2-amino-1-{2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[[4-fenilfenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 55 2-amino-1-{3-[[4-etilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-{2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-
 1-ona;
 2-amino-1-{2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-
 1-ona;
 60 2-amino-1-{3-[[3-clorofenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 2-amino-1-{2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-5H,6H,7H,8H-imida-
 -ona; 3-[[7-(2-aminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]benzoni-
 2-amino-1-{3-[[3,4-dimetilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
 4-[[7-(2-aminoacetyl)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]amino]-2-(trifluorometil)ben
 65 zoni-
 2-amino-1-{3-[[3,5-dimetilfenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;

- 2-amino-1-(3-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)etan-1-ona; 2-amino-1-(3-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)etan-1-ona;
- 5 2-amino-1-{3-[(4-cloro-3-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-{3-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-fenilciclohexil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 10 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[[4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
- 2-amino-1-{3-[(4-terc-butylciclohexil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(2-metilciclohexil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 15 2-amino-1-[3-(cicloheptilamino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(3,3,5-trimetil-ciclohexil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-{3-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 20 2-amino-1-{3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[3-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[3-(ciclobutilamino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 25 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(oxan-4-ilamino)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(2-metil-butil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-{3-[[4-cloro-3-fluorofenil]amino]-2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 30 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-{3-[(4-clorofenil)(metil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 35 7-[2-(dimetilamino)etil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 7-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 3-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]-7-[2-(dimetilamino)etil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 40 7-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 3-[(4-cloro-3-metilfenil)amino]-7-[2-(dimetilamino)etil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-7-[2-(dimetilamino)etil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 45 7-(azetidín-3-ilmetil)-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 7-(2-aminoetil)-2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-7-(2-hidroxi-etil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 50 7-(3-aminopropil)-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-7-(3-hidroxi-propil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- 3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-7-(3-metoxi-propil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-ona;
- ácido
- 55 4-{3-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-oxo-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}butanoico;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)metil]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)metil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 60 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)metil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[3-(ciclohexilmetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-ona;
- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-metilfenil)propan-1-ona;
- 2-amino-4-(3-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-ona;
- 65 2-amino-4-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-ona;
- 2-amino-3-ciclohexil-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-ona;

- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2,3-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 N,2-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxamida;
 5 7-(2-aminoacetil)-N,2-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxamida;
 2-amino-1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-(4-clorofenoxi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-(3,4-difluorofenoxi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 10 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)sulfanil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)sulfanil]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-clorofenil)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(3,5-dimetilfenil)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 15 2-amino-1-[3-[(3,4-difluorofenil)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona
 ;
 2-amino-1-[3-[(3-fluorobenceno)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-fluorobenceno)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 20 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilbenzenu)sulfanil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona
 ;
 2-amino-1-[3-[(3,5-dimetilbenceno)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 25 2-amino-1-[3-[(3,4-difluorobenceno)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-clorobenceno)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilbenceno)sulfonil]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona
 .

- 30 También se describen compuestos seleccionados entre:
 N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil}-3-fenilpropanamida;
 N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil}-3-{8-oxatriciclo[7.4.0.0(2,7)]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-4-il}propanamida;
 35 N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil}-3-(3-fenilpropanamido)propanamida;
 N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil}-3-(3-{8-oxatriciclo[7.4.0.0(2,7)]trideca-1(9),2,4,6,10,12-hexaen-4-il}propanamido)propanamida;
 40 N-[3-({2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-oxoetil}amino)propil]-3-fenilpropanamida;
 5,5-difluoro-3-(2-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-oxoetilamino)-3-oxopropil)-7-fenil-5H-dipirrol[1,2-c:1',2'-f][1,3,2]diazaborin-4-ilo-5-uido;
 45 5,5-difluoro-2-(3-(6-(2-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-oxoetilamino)-6-oxohexilamino)-3-oxopropil)-7-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-5H-dipirrol[1,2-c:1',2'-f][1,3,2]diazaborin-4-ilo-5-uido.

- También se describen compuestos seleccionados entre:
 N-(4-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 50 2-ciclohexil-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-(difenilmetil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-(2-nitrofenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-[2-(tiofen-2-il)fenil]-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-[2-(difluorometoxi)fenil]-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 55 2-(2-bromofenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-{2-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-(2-{3-[(2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}fenoxi)etan-1-ol);
 2-[2-(furan-2-il)fenil]-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 60 2-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 65 2-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;

8-(3,4-difluorofenilamino)-9-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a:2',1'-c]pirazin-3(2H)-ona; y
 8-(3,4-difluorofenilamino)-9-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidroimidazo[1,2-a:2',1'-c]pirazin-3(10bH)-ona.

5 En una realización adicional de la invención, hay un método para tratar una enfermedad relacionada con Plasmodium en un sujeto para prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o la sintomatología de la enfermedad relacionada con Plasmodium, que comprende administrar a un sujeto, in vivo o in vitro, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención solo o combinado con un segundo agente.

10 También se describe un método para tratar una enfermedad relacionada con Plasmodium en un sujeto para prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o la sintomatología de la enfermedad relacionada con Plasmodium, que comprende administrar a un sujeto, in vivo o in vitro, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto solo o combinado con un segundo agente. donde el compuesto se ha seleccionado entre:
 15 2-amino-1-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il-amino)-2-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-etanona;
 2-(2-metoxifenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-fenil-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina;
 2-(piridin-3-il)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina; y
 2-(4-fluorofenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-amina.

20 En una realización adicional, la enfermedad relacionada con Plasmodium es malaria.

En una realización adicional, el segundo agente se selecciona entre un inhibidor de quinasa, un fármaco antipalúdico y un agente antiinflamatorio. El agente antipalúdico se selecciona entre proguanilo, clorproguanilo trimetoprim, cloroquina, mefloquina, lumefantrina, atovaquona, pirimetamina-sulfadoxina, pirimetamina-dapsona, halofantrina, quinina, quinidina, amodiaquina, amopiroquina, sulfonamidas, artemisinina, artefleno, artemether, artesunato, primaquina, y pirronaridina.

25 En una realización adicional, los compuestos de la presente invención se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o después del segundo agente.

30 En una realización adicional, el sujeto es un ser humano.

Farmacología y utilidad

35 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento y/o la prevención de infecciones tales como las causadas por Plasmodium falciparum; Plasmodium vivax; Plasmodium ovale; y Plasmodium malaria, Trypanosoma cruzi y parásitos del género Leishmania tal como, por ejemplo, Leishmania donovani.

La malaria es una enfermedad infecciosa ocasionada por cuatro parásitos protozoarios: Plasmodium falciparum; Plasmodium vivax; Plasmodium ovale; y Plasmodium malaria.

40 Estos cuatro parásitos se transmiten de forma típica por la picadura de un mosquito Anopheles hembra infectado. La malaria representa un problema en muchas partes del globo y, en las últimas décadas, la carga de la malaria ha aumentado de manera constante. Se estima que 1-3 millones de personas mueren cada año debido a la malaria -la mayoría, niños con menos de 5 años de edad. Este aumento en la mortalidad debida a la malaria se debe en parte a que el Plasmodium falciparum, el parásito de la malaria más mortal, ha adquirido resistencia frente a prácticamente todos los fármacos antipalúdicos disponibles, con la excepción de los derivados de artemisinina.

45 La leishmaniosis está causada por una o más de las 20 variedades de protozoos parasíticos que pertenecen al género Leishmania, y se transmite por la picadura de las hembras del mosquito flebótomo. La leishmaniosis es endémica en aproximadamente 88 países, incluyendo muchas zonas tropicales y subtropicales.

50 Existen cuatro formas principales de leishmaniosis. La leishmaniosis visceral, también denominada kala-azar, es la forma más grave y está causada por el parásito Leishmania donovani. Los pacientes que desarrollan leishmaniosis visceral fallecen en un plazo de meses si no reciben tratamiento. Los dos tratamientos principales para la leishmaniosis visceral son los derivados de antimonio de estibogluconato de sodio (Pentosan®) y meglumina antimoniato (Glucatin®). El estibogluconato de sodio se ha utilizado durante aproximadamente 70 años y la resistencia a este fármaco es un problema creciente. Además, el tratamiento es relativamente largo y doloroso, y puede ocasionar efectos secundarios indeseables.

55 La tripanosomiasis africana humana, también conocida como enfermedad del sueño, es una enfermedad transmitida por un vector parasítico. Los parásitos implicados son protozoos que pertenecen al género Trypanosoma. Se transmiten a los seres humanos por picadura de la mosca tse-tsé (género Glossina) que puede haber adquirido su infección de seres humanos o animales que contengan los parásitos patógenos humanos.

60 La enfermedad de Chagas (también denominada tripanosomiasis americana) es otra enfermedad parasitaria humana que es endémica entre las poblaciones pobres del continente americano. La enfermedad está ocasionada por el

parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, que se trasmite a los seres humanos por insectos chupadores de sangre. La enfermedad humana se produce en dos etapas: la etapa aguda, que tienen lugar poco después de la infección, y la etapa crónica, que se desarrolla durante muchos años. Las infecciones crónicas dan como resultado diferentes trastornos neurológicos, incluyendo demencia, daño al músculo cardíaco y a veces dilatación del tracto digestivo, así como pérdida de peso. Si no se trata, la enfermedad crónica es a menudo mortal.

Los fármacos actualmente disponibles para tratar la enfermedad de Chagas son Nifurtimox y benznidazol. Sin embargo, los problemas de estos tratamientos actuales incluyen los diferentes efectos secundarios, la longitud del tratamiento, y la necesidad de supervisión médica durante el tratamiento. Adicionalmente, el tratamiento solo es eficaz cuando se administra durante el estado agudo de la enfermedad. Ya ha aparecido resistencia frente a estos dos fármacos de primera línea. Se ha propuesto al agente antifúngico Anfotericina B como fármaco de segunda línea, pero este fármaco es costoso y relativamente tóxico.

El tronco Apicomplexa, incluye muchos miembros que son patógenos animales o humanos entre los que se incluyen, pero sin limitación, *Plasmodium spp.* (Malaria), *Toxoplasma gondii* (defectos neurológicos congénitos en seres humanos), *Eimeria spp.* (patógenos de las aves de corral y del ganado), *Cyptosporidia* (patógenos oportunistas de seres humanos y animales), *Babesia* (parásitos del ganado) y *Theileria* (parásitos del ganado). La patogénesis asociada a estas enfermedades parasitarias se debe a ciclos repetidos de invasión de la célula hospedadora, replicación intracelular y lisis de la célula hospedadora. Por lo tanto, la comprensión de la proliferación parasitaria es fundamental para el desarrollo de fármacos y vacunas novedosos, por ejemplo, para tratar la malaria.

En hospedadores vertebrados, el parásito experimenta dos fases principales de desarrollo, la fase hepatocítica y la fase eritrocítica, pero es la fase eritrocítica de su ciclo de vida la que causa la patología grave. Durante la fase eritrocítica, el parásito experimenta una serie de etapas complejas y bien sincronizadas, sugiriendo la existencia de rutas de señalización muy bien reguladas.

El calcio sirve como mensajero intracelular para controlar la sincronización y el desarrollo durante la fase eritrocítica de vida. Los genomas de *Plasmodium spp.* revelan muchas identidades de secuencia con motivos de unión/detección de proteínas a calcio que incluyen Pf39, calmodulina, y proteína quinasas dependientes del calcio (CDPK). CDPK de *Plasmodium*, CDPK3 y CDPK4 de *Plasmodium*, que se ha demostrado que están implicadas en la infección por el mosquito. Se ha demostrado que CDPK4 es esencial para la reproducción sexual en el intestino del mosquito por traducción de la señal del calcio en una respuesta celular, y por regulación de la progresión del ciclo celular en el gametocito masculino. CDPK3 regula la motilidad del deslizamiento oocinético y la penetración en la capa que reviste el epitelio del intestino medio. *P. falciparum* CDPK1 (PfCDPK1) se expresa durante la esquizogonia tardía de la etapa en sangre y en la etapa del esporozoíto infeccioso, y se secreta en la vacuola parasitófora mediante un mecanismo dependiente de la acilación. Se puede miristoilar, y se encuentra de forma importante en fracciones de membrana resistentes a detergentes aislados en parásitos en su fase de esquizogonia. El análisis por identificación de modelos basados en ontología revela que PfCDPK1 está agrupada con genes asociados tanto con la egresión del parásito como con la invasión de los eritrocitos. La inhibición directa de PfCDPK1 puede detener la progresión del ciclo de vida en fase eritrocítica del parásito en la fase de esquizogonia tardía.

Por lo tanto, la actividad quinasa está distribuida en todas las etapas de la maduración del parásito de *P. falciparum* y los inhibidores de quinasa de la presente invención se pueden utilizar para tratar enfermedades relacionadas con *Plasmodium*. En particular, los inhibidores de quinasa de la presente invención pueden ser una ruta para tratar la malaria por invención de la quinasa PfCDPK1. El ensayo celular in vitro, más adelante, se puede utilizar para evaluar la actividad de los compuestos de la invención frente a varias cepas de parásitos de la malaria.

Los compuestos de la invención son inactivos frente a la proteína quinasa 2 (MapKap2 o MK-2) activada por la quinasa de la proteína activada por mitógenos. Por ejemplo, 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona (ejemplo 412) y 2-amino-1-(3-(3,4-difluorofenilamino)-2-(4-fluor-fenil)-5,6-dihidroimidazo [1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-ona (Ejemplo 29) muestran solamente una inhibición del 7 % y del 15 %, respectivamente, en un único punto de concentración de esta enzima.

Los compuestos de la invención son relativamente inactivos frente al receptor cannabinoide 1 (CB1). Por ejemplo, 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona (ejemplo 412) y 2-amino-1-(3-(3,4-difluorofenilamino)-2-(4-fluor-fenil)-5,6-dihidroimidazo [1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-ona (Ejemplo 29) tienen un valor de IC_{50} de 24 μM y mayor de 30 μM , respectivamente.

De acuerdo con lo anterior, también se describe un método para prevenir o tratar la malaria en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre la Fórmula Ia, Ib, Ic o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La dosis requerida variará dependiendo del modo de administración, la dolencia concreta a tratar y el efecto deseado.

Administración y composiciones farmacéuticas

Por lo general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, tanto de forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y estado de salud relativo del paciente, la potencia del compuesto utilizado así como de otros factores. Por lo general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios de forma sistémica con dosis diarias comprendidas entre aproximadamente 0,03 y 2,5 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada para al mamífero más grande, por ejemplo los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada de forma conveniente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral comprenden desde aproximadamente 1 a 50 mg de principio activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional, en concreto por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable asociada con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de manera convencional usando métodos de mezclado, granulación o revestimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, sus sales de calcio o magnesio y/o polietilenglicol para comprimidos también c) aglutinantes por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser disoluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o incluir adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir disolventes farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen forma de una venda que comprende un elemento de soporte, un depósito que contienen el compuesto opcionalmente junto con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para administrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, e implica asegurar el dispositivo a la piel. Las formulaciones para matrices transdérmicas también se pueden utilizar. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, son preferentemente disoluciones acuosas, pomadas, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Estas pueden incluir solubilizantes, estabilizantes, agentes de ajuste de la tonicidad, tampones y conservantes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidad terapéuticamente eficaces junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales (combinaciones farmacéuticas). Los ejemplos no limitantes de compuestos que se pueden utilizar junto con los compuestos de la invención son fármacos antipalúdicos bien conocidos, por ejemplo, proguanilo, clorproguanilo trimetoprim, cloroquina, mefloquina, lumefantrina, atovaquona, pirimetamina-sulfadoxina, pirimetamina-dapsona, halofantrina, quinina, quinidina, amodiaquina, amopiroquina, sulfonamidas, artemisinina, artefleno, artemether, artesunato, primaquina, pironaridina, etc.

Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otros tratamientos, las dosificaciones de los compuestos administrados simultáneamente variarán, por supuesto, dependiendo del tipo de fármaco adicional utilizado, del fármaco específico utilizado, o de la dolencia a tratar, y así sucesivamente.

La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuestos de la invención tal como se ha descrito en el presente documento, en forma de libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un agentes adicional. El kit puede incluir instrucciones para su administración.

Se entiende que los términos "administración simultánea" o "administración combinada" o similares utilizados en el presente documento abarcan la administración de agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y están previstos para incluir pautas de tratamiento donde los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación farmacéutica" como se usa en el presente documento significa un producto que es el resultado de la mezcla o la combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y un agente adicional, se administran ambos a un paciente de manera simultánea en forma de una única entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de

Fórmula I y un agente adicional, se administran ambos a un paciente como entidades independientes tanto de manera simultánea, como de forma paralela o secuencial sin límites de tiempo especificados, donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a un tratamiento de tipo cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

5

Procedimientos para preparar compuestos de la invención

10

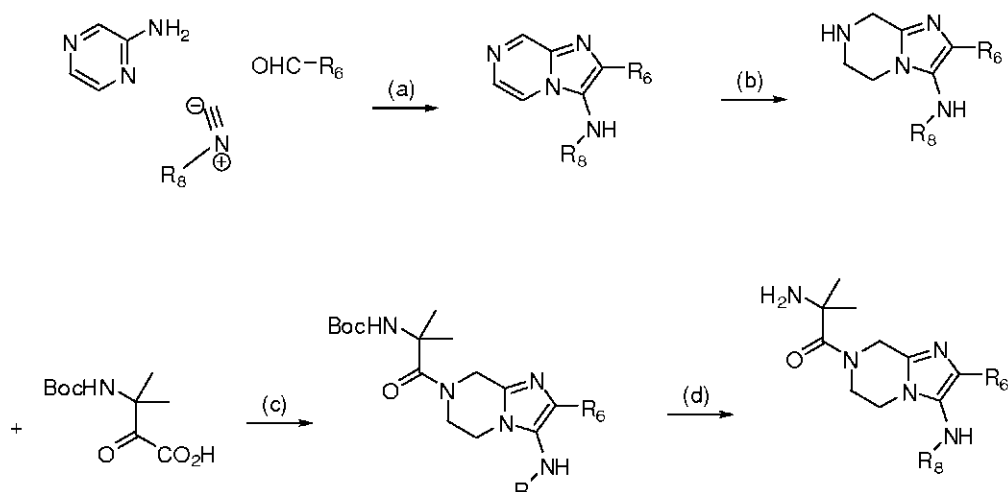
Se describen en el presente documento procedimientos para preparar compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales activos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

15

Los Compuestos de Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas de reacción 1-5. R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_q , R_g , R_{10} , R_{11} y R_{12} son tal como se define en el Sumario de la invención. Los siguientes esquemas de reacción se proporcionan para ser descripciones ilustrativas no limitantes de la síntesis de los compuestos de la invención.

Esquema de reacción 1: Ruta sintética general mediante tres componentes Ugi

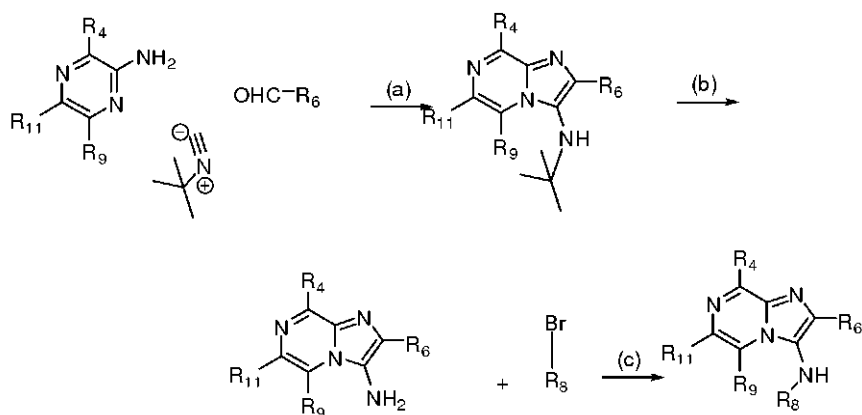
20 Reacción



25

Reactivos y condiciones (a) HClO_4 , MeOH, ta; (b) Pd/C (o PtO_2), H_2 , MeOH, ta; (c) HATU, DIEA, DMF, ta; (d) TFA, DCM, ta

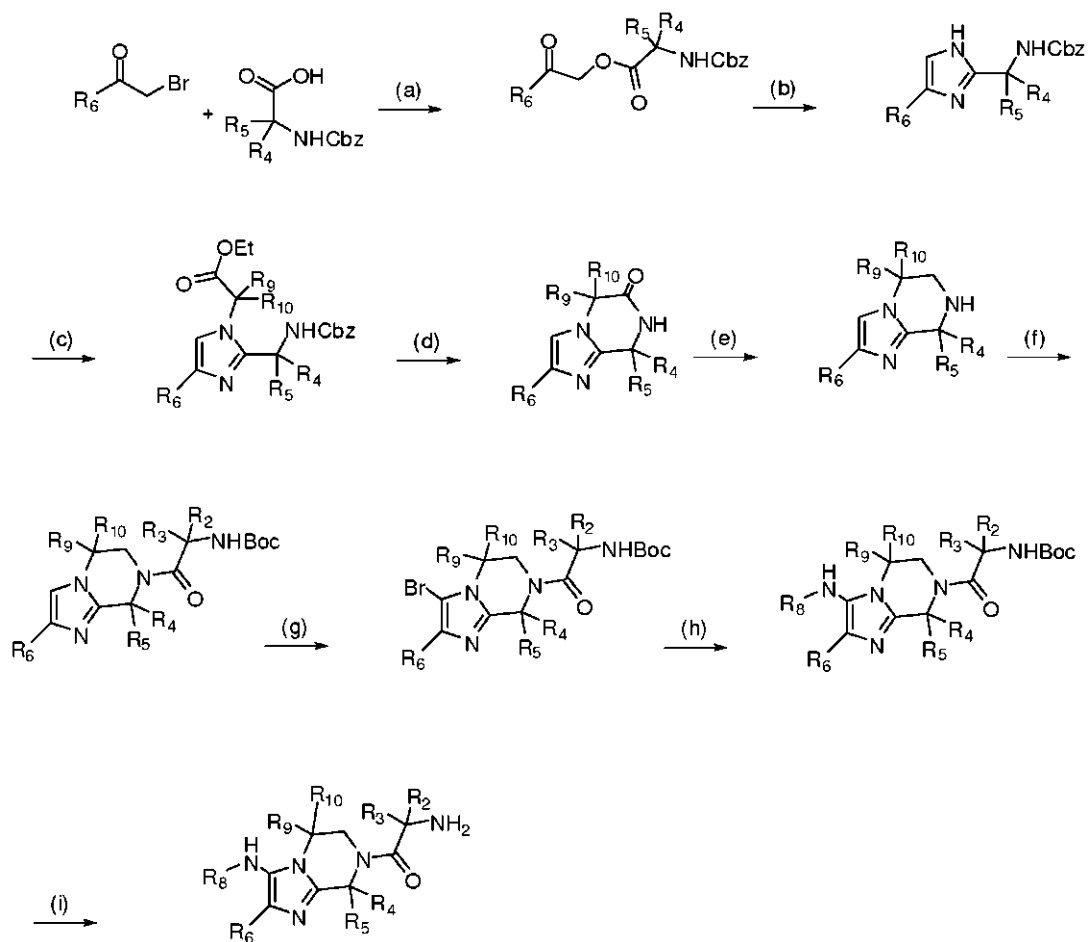
Esquema de reacción 2: Ruta sintética alternativa mediante aminación para conseguir el núcleo



30

Reactivos y condiciones (a) HClO_4 , MeOH, ta; (b) TFA, DCM, ta; (c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XantPhos, Cs_2CO_3 , Dioxano, 140 °C.

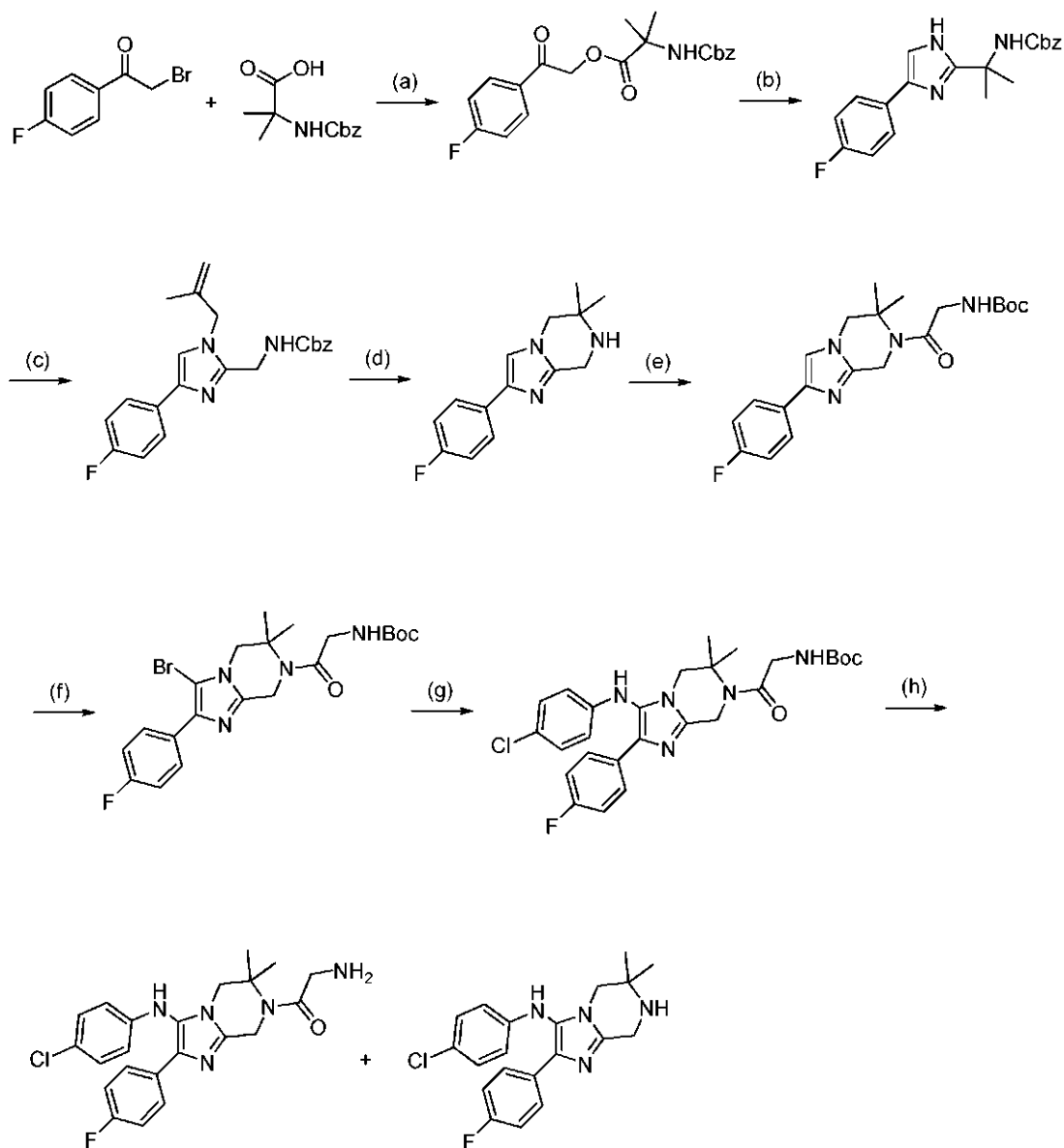
Esquema de reacción 3: Ruta sintética general mediante formación de imidazol - modificación en 8,8-dimetilo



- 5 **Reactivos y condiciones** (a) Cs₂CO₃, DMF, ta; (b) NH₄OAc, Dean-Stark, Tolueno, temperatura de reflujo; (c) 2-bromoacetato de etilo, Cs₂CO₃, DMF, ta; (d) Pd/C, H₂, MeOH, ta; (e) LAH o BH₃-Me₂S, THF, temperatura de reflujo; (f) N-Boc-glicina, HATU, DIEA, DMF, ta; (g) Br₂, DCM/AcOH, ta; (h) p-toluidina, Pd₂(dba)₃, Xantphos, Cs₂CO₃, Dioxano, 140 °C; (i) TFA, DCM, ta.

Esquema de reacción 4: Ruta sintética general mediante formación de imidazol

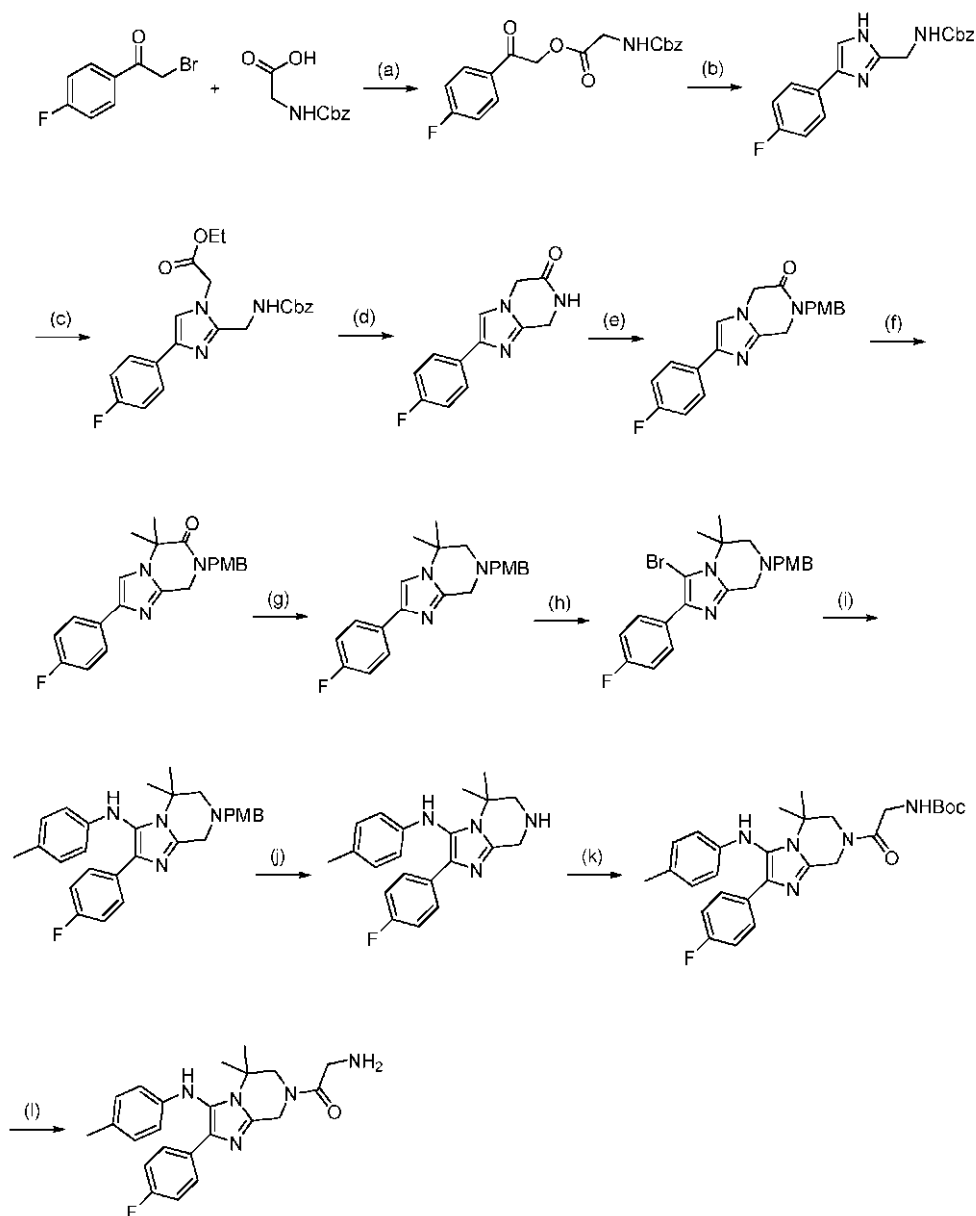
- modificación en 6,6-dimetilo



5

Reactivos y condiciones (a) Cs_2CO_3 , DMF, ta; (b) NH_4OAc , Dean-Stark, Tolueno, temperatura de reflujo; (c) 3-bromo-2-metiprop-1-eno, Cs_2CO_3 , DMF, ta; (d) microondas, AcOH/MeOH, 210 °C; (e) N-Boc-glicina, HATU, DIEA, DMF, ta; (f) Br_2 , DCM/AcOH, ta; (g) 4-cloroanilina, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, Cs_2CO_3 , Dioxano, 140 °C; (h) HCl 6N, Dioxano, temperatura de reflujo.

10

Esquema de reacción 5: Ruta sintética general mediante formación de imidazol**- modificación en 6,6-dimetilo**

5

Reactivos y condiciones (a) Cs_2CO_3 , DMF, ta; (b) NH_4OAc , Dean-Stark, Tolueno, temperatura de reflujo; (c) 2-bromoacetato de etilo, Cs_2CO_3 , DMF, ta; (d) Pd/C, H_2 , MeOH, ta; (e) PMBCl, KOH, THF, ta; (f) MeI, NaH, DMF, ta; (g) $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, THF, temperatura de reflujo; (h) Br_2 , DCM/AcOH, ta; (i) p-toluidina, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, Cs_2CO_3 , Dioxano, 150 °C; (j) TFA, 70 °C; (k) N-Boc-glicina, HATU, DIEA, DMF, ta; (l) TFA, DCM, ta.

10

Las descripciones detalladas de la síntesis de los compuestos de la invención se proporcionan en los ejemplos, más adelante.

15 Procedimientos adicionales para preparar compuestos de la invención

Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención por reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, las formas salinas de los compuestos de la invención, por ejemplo, sales de fumarato, se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o de los productos intermedios.

20

La forma de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la correspondiente sal de adición de base o sal de adición de ácido derivada, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en su correspondiente base libre por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base se puede convertir en su correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los compuestos de la invención en forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro o tribromuro de fósforo, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares de 0 a 80 °C).

Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos de los expertos en la materia (por ejemplo, para más detalles se puede consultar Saulnier y col., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos adecuados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la invención con un agente carbamilo adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, Carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos de los expertos en la materia. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma cómoda. o formarse durante el procedimiento de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma cómoda mediante recristalización en una mezcla de agua/disolvente orgánico, usando disolventes orgánicos como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricas, separar los diastereómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo usando derivados diastereoisoméricas de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos que se pueden disociar (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereoisoméricas tienen propiedades físicas diferentes (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o preferentemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. A continuación se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas que se pueden aplicar a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica se pueden encontrar en Jean Hacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante un procedimiento, que implica:

- (a). el del esquema de reacción 1, 2, 3, 4 y/o 5. y
- (b). convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c). convertir opcionalmente una forma salina de un compuesto de la invención en una forma no salina;
- (d). convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e). convertir opcionalmente una forma N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
- (f). resolver opcionalmente un isómero de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g). convertir opcionalmente un compuesto de la invención no derivatizado en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (h). convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada.

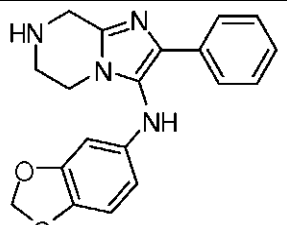
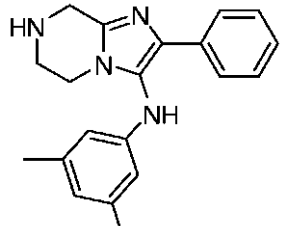
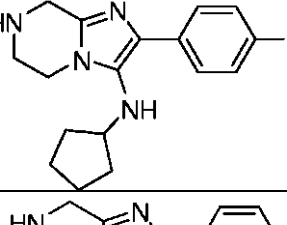
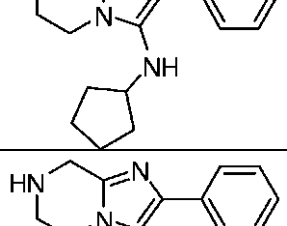
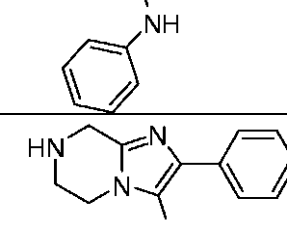
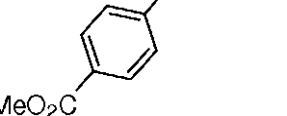
En la medida que no se describe de manera particular la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a los métodos conocidos en la técnica o tal como se describe en los Ejemplos indicados a partir de ahora en el presente documento.

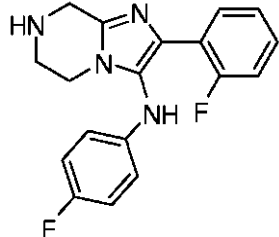
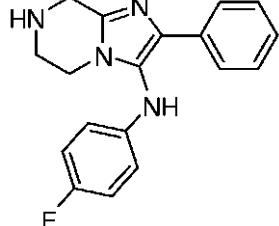
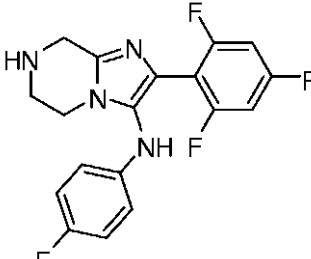
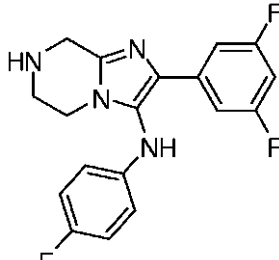
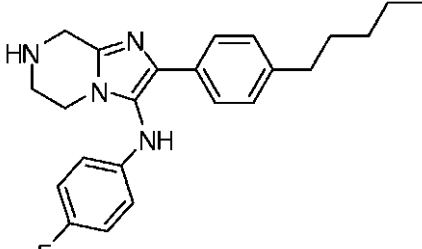
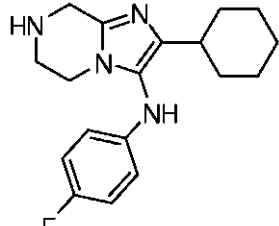
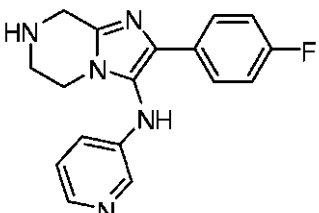
Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores solo son representativas de los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden usar análogamente otros métodos bien conocidos.

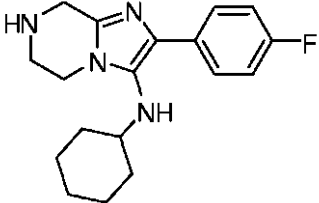
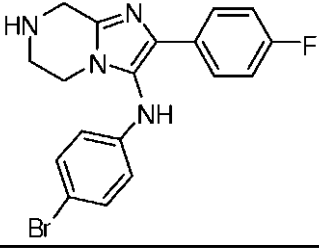
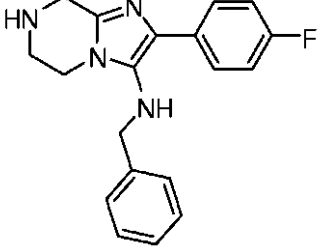
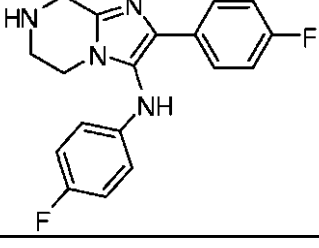
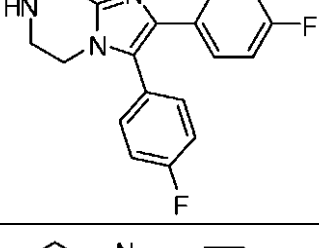
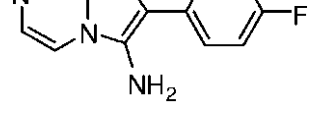
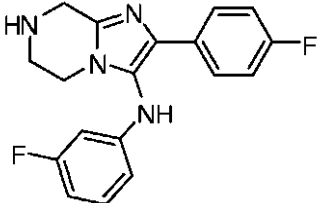
Ejemplos

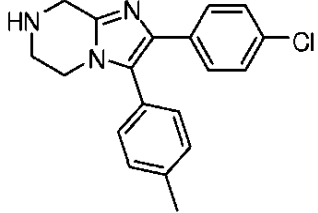
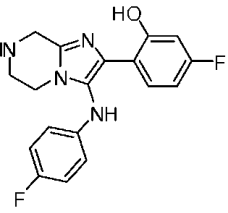
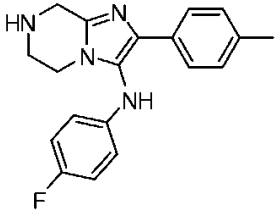
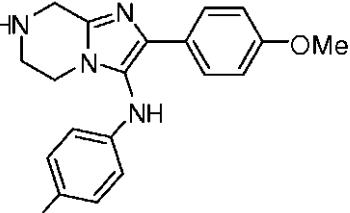
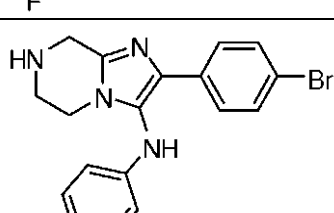
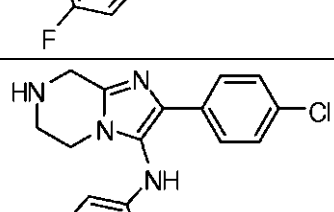
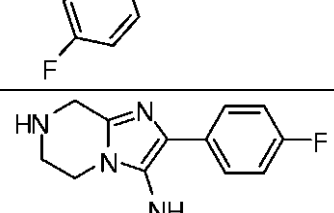
5 La presente invención se ilustrará adicionalmente, pero sin limitación, mediante algunos de los siguientes Ejemplos (Tabla 2) y compuestos intermedios (Compuestos de referencia - Tabla 1) que ilustran la preparación de los compuestos descritos en el presente documento. Los ejemplos siguientes, que no están incluidos en el alcance de las reivindicaciones, son ejemplos de referencia.

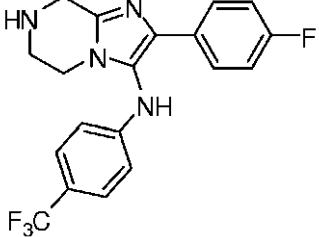
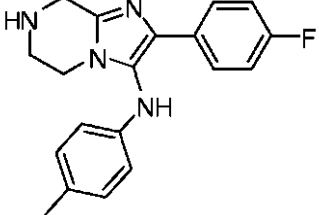
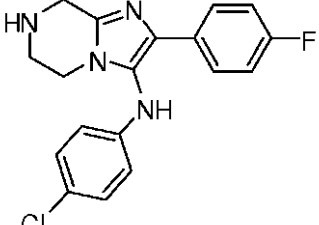
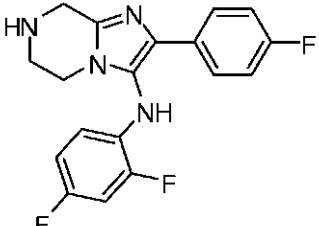
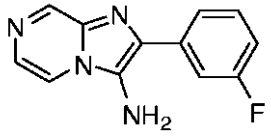
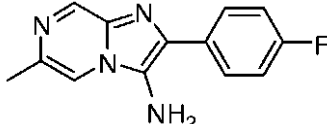
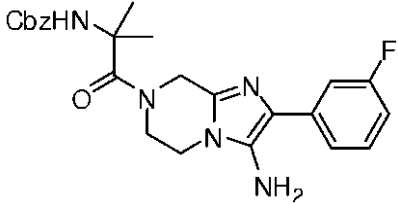
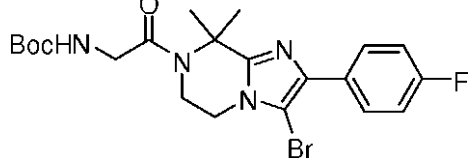
Tabla 1

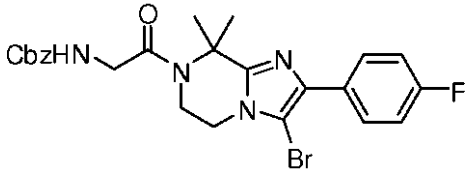
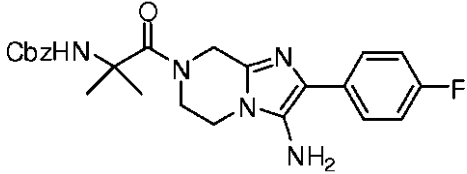
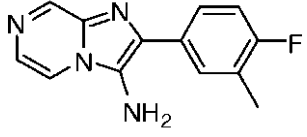
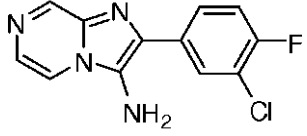
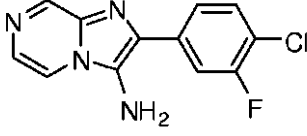
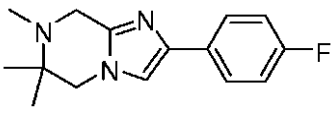
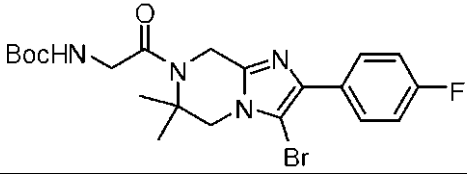
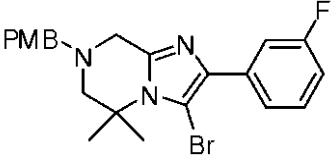
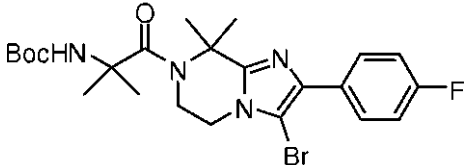
Compuesto	Estructura	Datos físicos MS (m/z) y/o RMN 1H
Comp. ref. 1		[M+H] = 335,2 RMN1H (CDCl3), 400 MHz) δ 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,91-7,94 (m, 3H), 7,21-7,27 (m, 3H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,38 (s, 2H).
Comp. ref. 2		[M+H] = 319,2 RMN1H (CDCl3), 400 MHz) δ 7,34 (s, 2H), 7,10 (s, 2H), 6,79-6,81 (m, 2H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,40 (br, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,98 (s, 6H).
Comp. ref. 3		[M+H] = 301,2
Comp. ref. 4		[M+H] = 283,2
Comp. ref. 5		[M+H] = 291,2
Comp. ref. 6		[M+H] = 349,2

Comp. ref. 7		[M+H] = 327,2
Comp. ref. 8		[M+H] = 309,2
Comp. ref. 9		[M+H] = 363,1
Comp. ref. 10		[M+H] = 345,1
Comp. ref. 11		[M+H] = 379,2
Comp. ref. 12		[M+H] = 315,2
Comp. ref. 13		[M+H] = 310,2

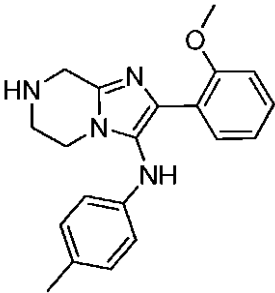
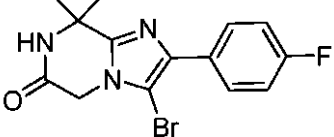
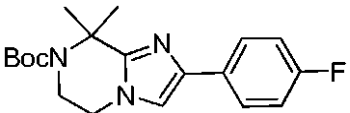
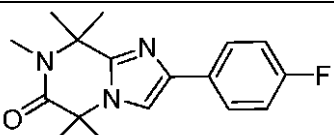
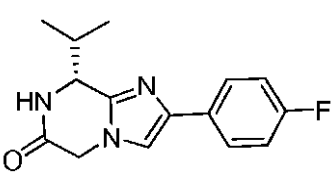
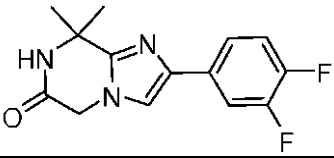
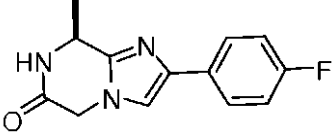
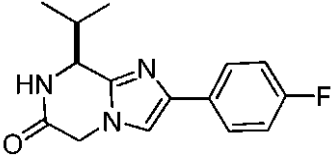
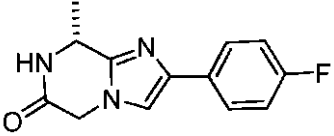
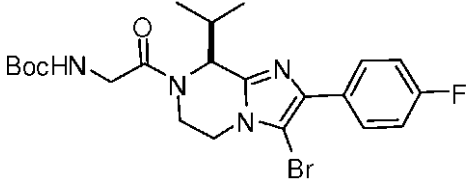
Comp. ref. 14		[M+H] = 315,0
Comp. ref. 15		[M+H] = 387,1
Comp. ref. 16		[M+H] = 323,2
Comp. ref. 17		[M+H] = 327 RMN1H. (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,81-7,72 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,56-6,52 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,02 (m, 2H)
Comp. ref. 18		[M+H] = 311,9
Comp. ref. 19		[M+H] = 229 RMN1H (300 MHz, CDCl3): □ 8,82 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,8Hz, 1H), 8,05-8,09 (m, 2H), 7,76 (d, J = 4,5Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H) 5,79 (s, 2H)
Comp. ref. 20		[M+H] = 327,2

Comp. ref. 21		[M+H] = 324,3
Comp. ref. 22		[M+H] = 343,2
Comp. ref. 23		[M+H] = 323,2
Comp. ref. 24		[M+H] = 339,1
Comp. ref. 25		[M+H] = 387,1
Comp. ref. 26		[M+H] = 343,2
Comp. ref. 27		[M+H] = 345,1

Comp. ref. 28		[M+H] = 377,1
Comp. ref. 29		[M+H] = 323 RMN1H (400 MHz, CD3OD) δ 7,73 (d, J = 6,8Hz, 2H), 7,00-6,99 (m, 4H), 6,49 (d, J = 8,0Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).
Comp. ref. 30		[M+H] = 343 RMN1H. (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,94 (s, 1H), 7,80-7,74(m, 2H), 7,18-7,09(m, 4H), 6,56 (d, J = 8,7Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,02(t, J = 5,4Hz, 2H).
Comp. ref. 31		[M+H] = 341 RMN1H (300 MHz, CDCl3) δ 7,70-7,62 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,92-6,76 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,1Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).
Comp. ref. 32		[M+H] = 229 RMN1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (s, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 5,94 (s, 2H).
Comp. ref. 33		[M+H] = 243,1
Comp. ref. 34		[M+H] = 452,2
Comp. ref. 35		[M+H] = 482 RMN 1H: (400 MHz, CD3OD) δ 7,84-7,81 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,09-4,01 (m, 4H), 3,81 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 1,89 (s, 6H), 1,46 (s, 9H).

Comp. ref. 36		[M+H] = 515,0
Comp. ref. 37		[M+H] = 452,2
Comp. ref. 38		[M+H] = 243 RMN1H: (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,79 (d, J = 0,9Hz, 1H), 8,26-8,24(m, 1H), 7,93-7,86(m, 1H), 7,85-7,83(m, 1H), 7,74(d, J = 4,8Hz, 1H), 7,21(t, J = 9,3Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,29(d, J = 13,5Hz, 3H)
Comp. ref. 39		[M+H] = 263 RMN1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,83 (d, J = 1,2Hz, 1H), 8,30-8,28(m, 1H), 8,18-8,15(m, 1H), 8,06-8,00(m, 1H), 7,78(d, J = 4,5Hz, 1H), 7,51(d, J = 9Hz, 1H), 5,91 (s, 2H)
Comp. ref. 40		[M+H] = 263 RMN1H. (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,30-8,28 (1H, m), 7,99-7,88 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 4,8Hz), 7,66 (1H, t, J = 8,1Hz), 6,01 (2H, s)
Comp. ref. 41		[M+H] = 260 RMN1H: (300 MHz, CDCl3) δ 7,75-7,70 (m, 2H), 7,10-7,03(m, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,19 (s, 6H).
Comp. ref. 42		[M+H] = 481,0
Comp. ref. 43		[M+H] = 445,0
Comp. ref. 44		RMN1H: (400 MHz, CDCl3) δ 7,88-7,92 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,84 (s, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,51 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).

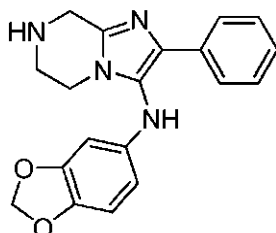
Comp. ref. 45		[M+H] = 351,2
Comp. ref. 46		[M+H] = 338,0
Comp. ref. 47		[M+H] = 458,0
Comp. ref. 48		RMN1H: (400MHz, CDCl3) δ 7,65-7,69 (m, 2H), 7,14 (s, 1H); 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,70 (m, 6H).
Comp. ref. 49		[M+H] = 481,1
Comp. ref. 50		RMN1H: (400 MHz, CDCl3) δ 7,87-7,90 (m, 2H), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).
Comp. ref. 51		[M+H] = 232 RMN1H (300MHz, DMSO-d6) δ 4,47 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,48 (s, 1H)
Comp. ref. 52		[M+H] = 277,0 RMN1H: (400MHz, CD3OD) δ 7,12-7,07 (m, 2H), 4,95 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 4,57 (t, J = 2,00 Hz, 2H).
Comp. ref. 53		[M+H] = 306 RMN1H: (300MHz, CDCl3) δ 8,44-8,46 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), δ 7,06-7,09 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,60-6,63 (d, J = 8,4Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,29 (s, 3H)

Comp. ref. 54		[M+H] = 335 RMN1H: (300MHz, CDCl3) δ 7,67 (d, J = 6Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,6Hz, 1H), 7,01 (t, J = 4,2Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,1Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,24 (s, 3H)
Comp. ref. 55		[M+H] = 338 RMN1H: (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (s, 1H), 7,94-7,89(m, 2H), 7,31-7,25(m, 2H), 4,57 (s, 2H), 1,56 (s, 6H).
Comp. ref. 56		RMN1H: (400MHz, CD3OD) δ 7,61-7,57 (m, 2H), 7,16 (s, 1H); 7,00-6,96 (m, 2H), 3,96 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,42 (s, 9H).
Comp. ref. 57		[M+H] = 302,2
Comp. ref. 58		[M+H] = 274 RMN1H: (300MHz, CDCl3) δ 7,73-7,78 (m, 2H), 7,06-7,13(m, 3H), 6,73 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,72 (s, 1H); 2,51-2,58(m, 1H), δ 1,09-1,12 (d, J = 6,9Hz, 3H), 0,87-0,91 (d, J = 6,9Hz, 3H)
Comp. ref. 59		[M+H] = 278 RMN1H: (300MHz, CDCl3) δ 7,60-7,64 (m, 1H), 7,42-7,60(m, 1H), 7,12-7,22 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,72 (s, 2H)
Comp. ref. 60		RMN1H: (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 4,62-4,73 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,3Hz, 3H)
Comp. ref. 61		[M+H] = 274 RMN1H (300MHz, CDCl3) δ 7,76-7,71 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,71 (s, 3H), 2,53-2,48(m, 1H), 1,11-1,08(m, 3H), 0,91-0,88(m, 3H).
Comp. ref. 62		[M+H] = 246 RMN1H (300 MHz, DMSO-d6): □ 8,60 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 4,73-4,61 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,3Hz, 3H),
Comp. ref. 63		[M+H] = 496 RMN1H (300MHz, CDCl3) δ -5,62-5,65 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,02-5,07(m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,77-4,11(m, 6H), 3,35-3,39(m, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26-1,34(m, 3H); δ 0,88-1,13 (m, 3H),

Comp. ref. 64		[M+H] = 467 RMN1H: (300MHz, CDCl3) δ 7,88-7,92 (t, J = 6,6Hz, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 5,41-5,51 (m, 1H), 5,02-5,19 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 4H), 3,70-3,88 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,61-1,63 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).
Comp. ref. 65		[M+H] = 467
Comp. ref. 66		[M+H] = 496 RMN1H: (300 MHz, DMSO-d6): δ 7,93-7,86 (m, 2H), 7,31-7,25(m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,30-5,16 (m, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,35-4,26(m, 1H), 3,99-3,66(m, 4H), 2,28-2,15(m, 1H), 1,62-1,39(m, 10H), 1,01-0,88 (m, 3H).
Comp. ref. 67		[M+H] = 338 RMN1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53-7,45(m, 1H), 7,18-7,12(m, 1H), 4,58 (s, 1H), 1,58 (s, 6H).
Comp. ref. 68		[M+H] = 345 RMN1H: (300 MHz, CDCl3) δ 7,76-7,72 (m, 2H) 7,08-6,99 (m, 3H); 6,50-6,43 (m, H) 6,38-6,35 (m, 1H) 5,26 (s, H) 4,17 (s, 2H) 3,73-3,69 (m, 2H) 3,27-3,23 (m, 2H) 2,05 (s, 2H)
Comp. ref. 69		[M+H] = 361 RMN1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H), 6,42-6,52 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,04 (t, J = 5,1Hz, 2H)
Comp. ref. 70		[M+H] = 361 RMN1H (400 MHz, CDCl3) δ 7,75-7,70 (m, 2H) 7,25-7,19 (m, H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,48-6,41 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 13,70 (m, 2H), 3,24 (m, 2H).

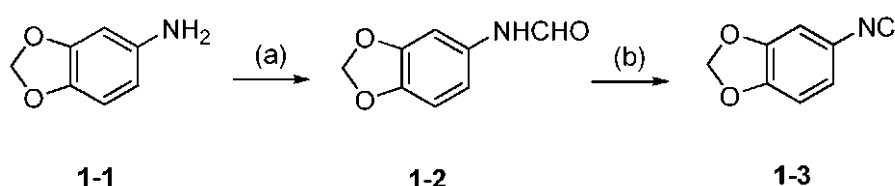
Compuesto de referencia 1

N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il-amino)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina



5

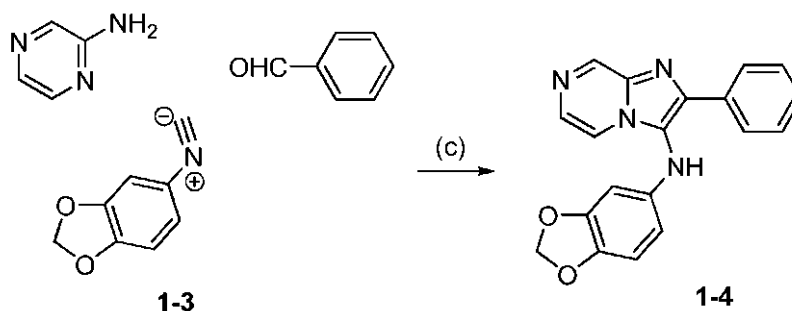
El **Compuesto de referencia 1** se preparó de la siguiente forma:



10

Una solución agitada del **Compuesto 1-1** (685 mg, 10 mmol) en 10 ml de formiato de etilo se calentó a 120 °C durante 2 horas en un horno microondas. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 728 mg de **Compuesto 1-2** como un aceite de color marrón después de la neutralización. A una solución del **Compuesto 1-2** (728 mg, 4,4 mmol) en 20 ml de DCM se añadieron DIEA (2,30 ml, 13,2 mmol) y POCl₃ (0,45 ml, 4,84 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 281 mg de **Compuesto 1-3** como un sólido de color amarillo después de la neutralización. RMN¹H (CDCl₃), 400 MHz) δ 6,88 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H).

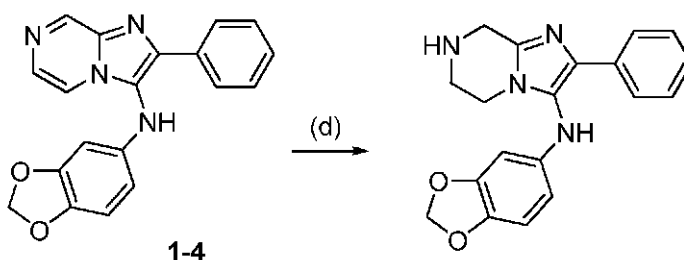
20



25

A una solución agitada del **Compuesto 1-3** (158 mg, 1,66 mmol) en 10 ml de MeOH se añadieron benzaldehído (0,25 ml, 2,49 mmol), 2-aminopirazina (281 mg, 1,91 mmol), y seguido por HClO₄ 1,0 N en MeOH (0,17 ml, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se llevó directamente a purificación mediante HPLC desencadenada por masas. La solución de MeCN/agua recogida se concentró y se secó en un liofilizado para obtener 296 mg de **Compuesto 1-4** como un producto pulverulento: RMN¹H (CDCl₃), 400 MHz) δ 9,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,91-7,94 (m, 3H), 7,26-7,44 (m, 3H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,32 (br, 1H), 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H).

30

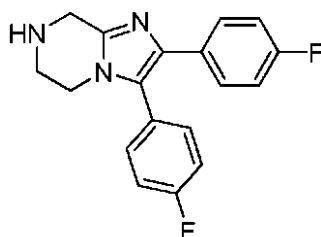


A una solución agitada del **Compuesto 1-4** (181 mg, 0,54 mmol) en 10 ml de MeOH se añadió Pd/C (58 mg, 0,054 mmol). Se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con H₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. La RMN de protón a 400 MHz del producto bruto demostró que era el compuesto del título: RMN¹H (CDCl₃), 400 MHz) δ 7,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,91-7,94 (m, 3H), 7,21-7,27 (m, 3H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,38 (s, 2H).

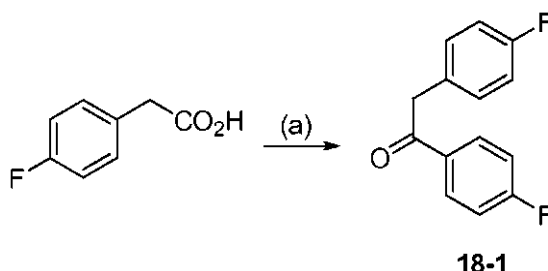
Los siguientes compuestos de referencia se prepararon mediante la misma reacción Ugi de tres componentes utilizada para preparar el Compuesto de referencia 1, usando materiales de partida adecuados, seguido por una deshidrogenación mediada por Pd/C: El **Compuesto de referencia 2** se preparó a partir de 2-aminopiridina, benzaldehído y 1-isociano-3,5-dimetilbenceno; El **Compuesto de referencia 3** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-fluorobenzaldehído e isocianociclopentano; El **Compuesto de referencia 4** se preparó a partir de 2-aminopirazina, benzaldehído e isocianociclopentano; El **Compuesto de referencia 5** se preparó a partir de 2-aminopirazina, benzaldehído e isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 6** se preparó a partir de 2-aminopirazina, benzaldehído y 4-socianobenzoato de metilo; El **Compuesto de referencia 7** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 2-fluorobenzaldehído y 1-fluoro-4-isocianociclopentano; El **Compuesto de referencia 8** se preparó a partir de 2-aminopirazina, benzaldehído y 1-fluoro-4-isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 9** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 2,4,6-trifluorobenzaldehído y 1-fluoro-4-isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 10** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 3,5-fluorobenzaldehído y 1-fluoro-4-isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 11** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-pentilobenzaldehído y 1-fluoro-4-isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 12** se preparó a partir de 2-aminopirazina, ciclohexanocarbaldehído y 1-fluoro-4-isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 13** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-fluorobenzaldehído y 3-isocianopiridina; El **Compuesto de referencia 14** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-fluorobenzaldehído e isocianociclohexano; El **Compuesto de referencia 15** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-fluorobenzaldehído y 1-bromo-4-isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 16** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-fluorobenzaldehído e (isocianometil)benceno; El **Compuesto de referencia 17** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-fluorobenzaldehído e (isocianofluoro)benceno; El **Compuesto de referencia 22** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-fluoro-2-hidroxi benzaldehído y 1-fluoro-4-isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 23** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-metilbenzaldehído y 1-fluoro-4-isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 24** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-metoxibenzaldehído y 1-fluoro-4-isocianobenceno; El **Compuesto de referencia 25** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-bromobenzaldehído y 1-fluoro-4-isocianociclopentano; El **Compuesto de referencia 26** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-clorobenzaldehído y 1-fluoro-4-isocianobenceno; y el **Compuesto de referencia 29** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 4-fluorobenzaldehído y 1-metil-4-isocianobenceno.

Compuesto de referencia 18

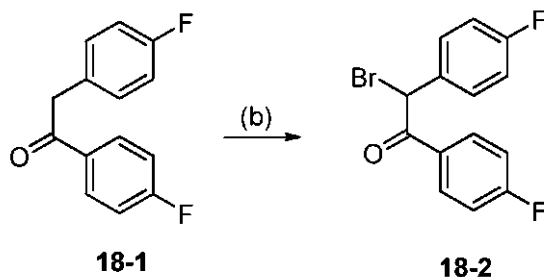
2,3-bis(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina



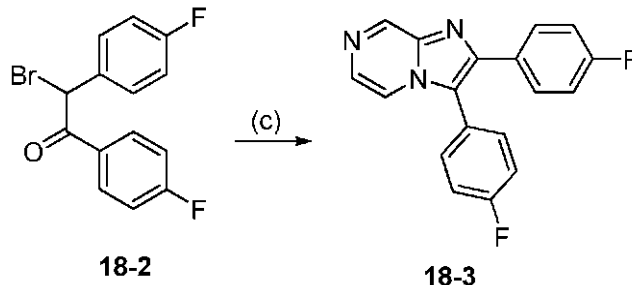
El **Compuesto de referencia 18** se preparó de la siguiente forma:



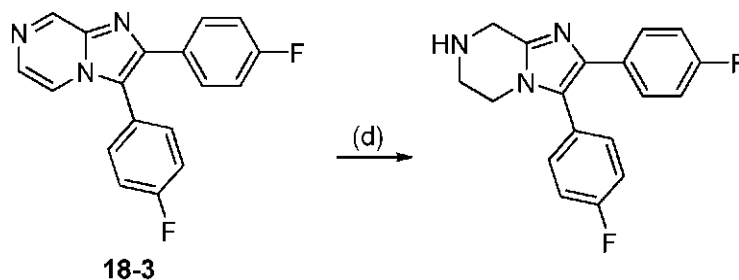
5 A una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (1,54 g, 10 mmol) en 30 ml de DCM seco se añadió lentamente SOCl_2 (2,18 ml, 30 mmol), se añadieron dos gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante una hora antes de eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en 30 ml de DCM y se añadió AlCl_3 (2,67 g, 22 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió fluorobenceno (0,94 ml, 10 mmol) en 2 ml de DCM gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitando a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de 30 ml de HCl 0,1 M y 50 g de hielo triturado. La mezcla resultante se separó y la capa acuosa se lavó con DCM. La solución combinada de DCM se secó y se concentró. El residuo se sometió a purificación mediante cromatografía instantánea para obtener 983 mg del **Compuesto 18-1** como un sólido de color amarillo claro: RMN^1H (CDCl_3), 400 MHz) δ 8,04-8,08 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,04 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,26 (s, 2H).



15 A una solución del **Compuesto 18-1** (232 mg, 1,0 mmol) en 6 ml de DCM se añadieron Br_2 (61 ml, 1,2 mmol) en 12 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 181 mg de un sólido de color amarillo. La masa del producto deseado determinada en la HPLC preparativa no era correcta, y no mostraba el pico modelo característico de los bromuros. Se recogió el pico correspondiente a dicha masa, y se verificó que el compuesto tenía la masa correcta mediante HPLC analítica, y también mediante RMN de protón a 400 MHz: RMN^1H (CDCl_3), 400 MHz) δ 8,02-8,05 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 6,31 (s, 1H).



25 Una solución de 2-aminopirazina (57 mg, 0,60 mmol), **Compuesto 18-2** (156 mg, 0,50 mmol) y K_2CO_3 (83 mg, 0,60 mmol) en 5 ml de EtOH se agitó a 120 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS. La solución de MeCN/agua recogida se neutralizó. La solución orgánica se secó y se concentró para dar el **Compuesto 18-3** como un aceite de color amarillo: RMN^1H (CDCl_3), 400 MHz) δ 9,14 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,31 (s, 1H).



35 A una solución agitada del **Compuesto 18-3** (10 mg, 0,033 mmol) en 6 ml de MeOH se añadió Pd/C (4 mg, 0,0033 mmol). Se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con H_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El producto se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener el compuesto del título como

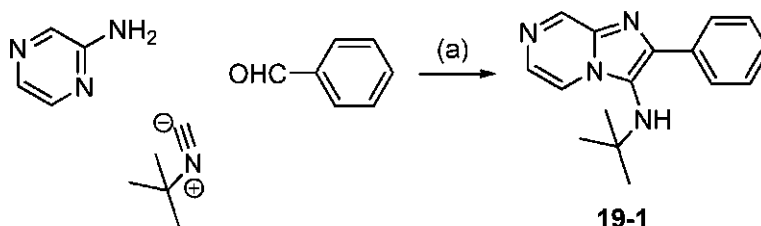
un aceite de color amarillo después de la neutralización.

Compuesto de referencia 19

5 N-(4-cloro-3-fluorofenil)2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina:

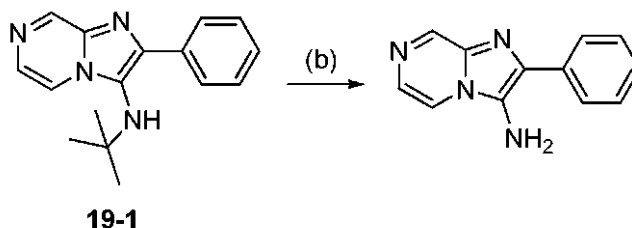


10 El **Compuesto de referencia 19** se preparó de la siguiente forma:



15 A una solución agitada de 2-aminopirazina (571 mg, 6,0 mmol) en 10 ml de MeOH se añadieron 4-fluorobenzaldehído (0,97 ml, 9,0 mmol), 2-isociano-2-metilpropano (0,78 ml, 6,9 mmol), y seguido por HClO₄ 1,0 N en MeOH (0,60 ml, 0,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a purificación mediante cromatografía instantánea para obtener el **Compuesto 19-1** como un sólido de color blanco. RMN¹H (CDCl₃), 400 MHz) δ 8,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 1,04 (s, 9H).

20



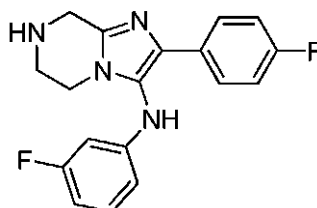
25 Una solución del **Compuesto 19-1** (284 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de DCM 4:1 y TFA se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el producto se utilizó directamente en la siguiente etapa tras neutralización.

25

Compuesto de referencia 20

30 N-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

30



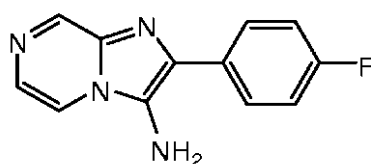
35 El **Compuesto de Referencia 20** se preparó de la siguiente forma: a una solución del **Compuesto de referencia 19** (69 mg, 0,30 mmol) en 6 ml de dioxano se añadieron 1-bromo-3-fluorobenceno (66 ml, 0,60 mmol), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,009 mmol), Xantphos (11 mg, 0,018 mmol) y Cs₂CO₃ (196 mg, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó bajo atmósfera de N₂ a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado resultante se concentró. El residuo se sometió a

purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener un aceite de color amarillo después de la neutralización. A una solución agitada del aducto obtenido (64 mg, 0,20 mmol) en 5 ml de MeOH se añadió Pd/C (21 mg, 0,02 mmol). Se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con H₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener un sólido de color amarillo.

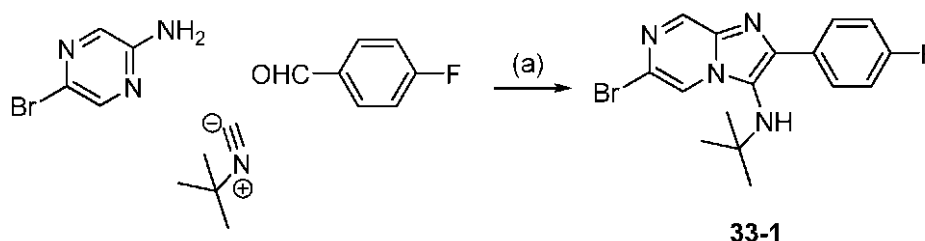
El **Compuesto de referencia 27** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 19** mediante una reacción de aminación con 1-bromo-3,5-difluorobenceno seguido por una hidrogenación mediada por Pd/C; El **Compuesto de referencia 28** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 19** mediante una reacción de aminación con 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno seguido por una hidrogenación mediada por Pd/C; El **Compuesto de referencia 30** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 19** mediante una reacción de aminación con 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno seguido por una hidrogenación mediada por Pd/C; El **Compuesto de referencia 31** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 11** mediante una reacción de aminación con 1-bromo-2,4-difluorobenceno seguido por una hidrogenación mediada por Pd/C; El **Compuesto de referencia 32** se preparó de la misma forma en que se preparó el **Compuesto de referencia 19** mediante una reacción Ugi de tres componentes entre 2-aminopirazina, 3-fluorobenzaldehído y 2-isociano-2-metilpropano seguido por desprotección mediada por TFA; El **Compuesto de referencia 34** se preparó mediante una reacción Ugi de tres componentes entre 2-aminopirazina, 3-fluorobenzaldehído, y 2-isociano-2-metilpropano seguido por reacción amidación mediada por HATU con ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metilpropanoico y desprotección mediada por HCl.

Compuesto de referencia 33

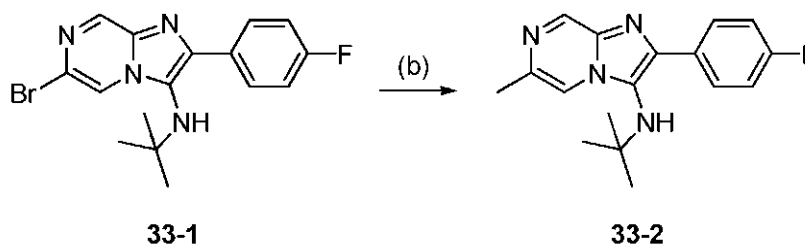
2-(4-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina:



El **Compuesto de referencia 33** se preparó de la misma forma en que se preparó el **Compuesto de referencia 1**:

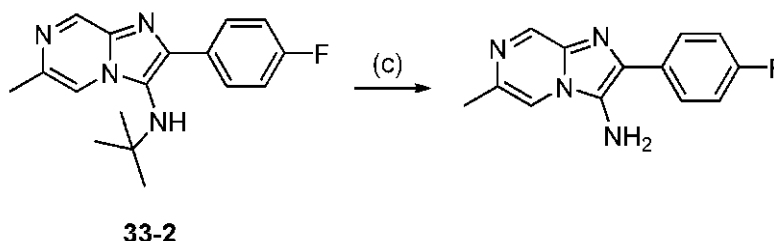


A una solución agitada de 5-bromopirazin-2-amina (313 mg, 1,8 mmol) en 20 ml de MeOH se añadieron 4-fluorobenzaldehído (191 ml, 1,8 mmol), y seguido por HClO₄ 1,0 N en MeOH (0,15 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, lo que fue seguido por la adición de 2-isociano-2-metilpropano (170 ml, 1,5 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se sometió a purificación mediante purificación por HPLC desencadenada por masas para obtener 299 mg del **Compuesto 33-1** como un sólido de color amarillo.



A una solución agitada del **Compuesto 33-1** (131 mg, 0,36 mmol) en 10 ml de dioxano se añadió Me₂Zn 2,0 M en tolueno (0,75 ml, 1,5 mmol) y Ni(DPPP)₂Cl₂ (98 mg, 0,18 mmol). Se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con N₂. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura de reflujo. La mezcla

de reacción se inactivó con metanol. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener el **Compuesto 33-2** como un aceite de color amarillo.

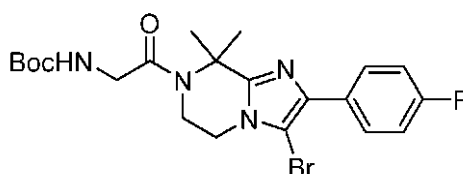


5 A una solución del **Compuesto 33-2** (9 mg, 0,03 mmol) en 2 ml de DCM se añadieron 4 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener el compuesto de título con rendimiento

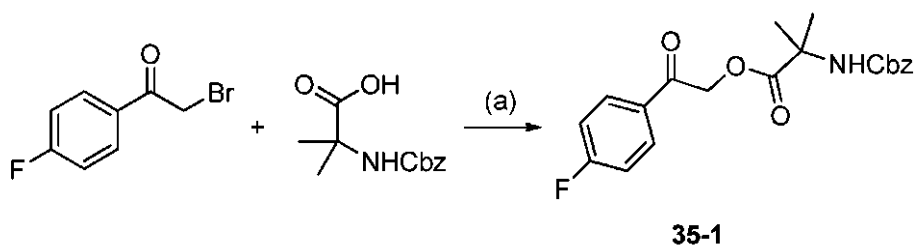
10 cuantitativo después de la neutralización.

Compuesto de referencia 35

15 2-(4-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;

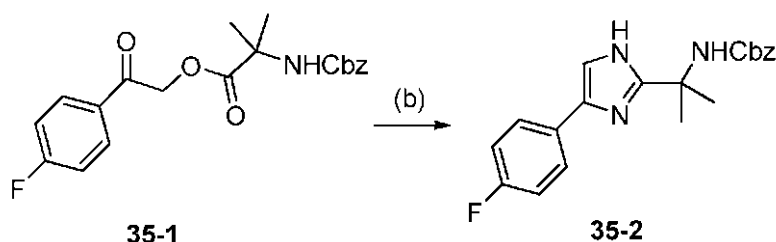


El **Compuesto de referencia 35** se preparó de la siguiente forma:



20 A una solución de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (46,5 g, 214,29 mmol) en DMF (400 ml), se añadió ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-metilpropanoico (55,8 g, 236,4 mmol) y carbonato potásico (35,4 g, 256,5 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 1000 ml de

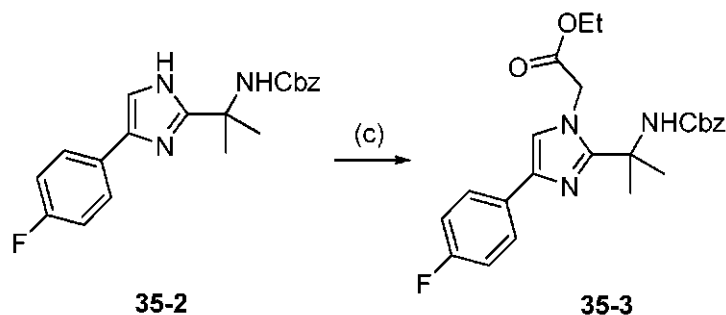
25 agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 800 ml), salmuera (1 x 800 ml). La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 67 g (84 %) de **Compuesto 35-1** como un sólido de color blanco.



30 A una solución del **Compuesto 35-1** (70 g, 187,7 mmol) en tolueno (700 ml), se añadió NH₄OAc (144,5 g, 1,88 moles). La solución resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 800 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2

35

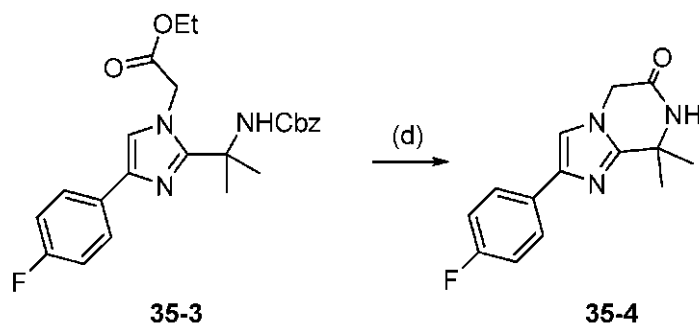
x 500 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 800 ml) y salmuera (1 x 800 ml). La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 58 g (88 %) de **Compuesto 35-2** como un sólido de color blanco.



5

A una solución del **Compuesto 35-2** (58 g, 164,3 mmol) en DMF (400 ml), se añadió carbonato de cesio (134 g, 411,0 mmol). Esto fue seguido por la adición de 2-bromoacetato de etilo (33 g, 197,6 mmol) gota a gota con agitación a temperatura ambiente en 30 min. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 1000 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 700 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 800 ml) y salmuera (1 x 800 ml). La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 60 g (83 %) de **Compuesto 35-3** como un sólido de color amarillo.

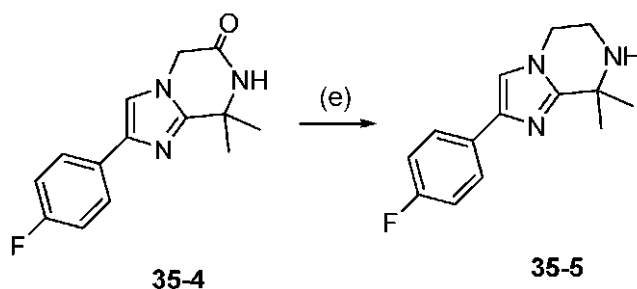
10



15

A una solución del **Compuesto 35-3** (70 g, 159,4 mmol) en metanol (800 ml), se añadió Pd/C (10 g). La solución resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con hidrógeno. La solución se agitó durante 3 días a 35 °C. Los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado el **Compuesto 35-4** como un sólido de color blanco. RMN¹H: (DMSO, 300 MHz): δ 7,79-7,74 (m, 2H), 7,13-7,07(m, 3H), 6,35 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,79 (s, 6H).

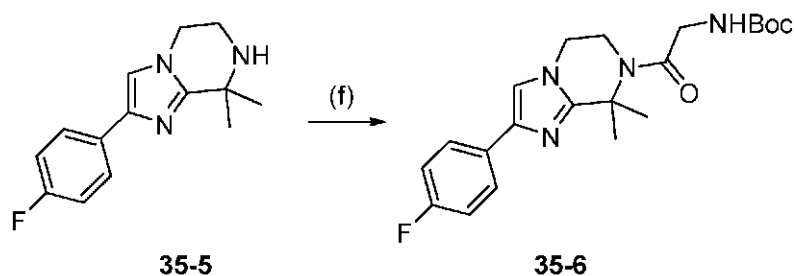
20



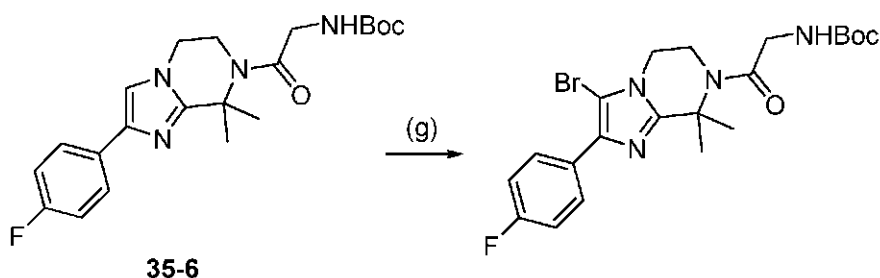
25

A una solución agitada del **Compuesto 40-4** (15 g, 57,9 mmol) en THF (300 ml) se añadió complejo BH₃ Me₂S (144,2 ml, 2 M) gota a gota con agitación a temperatura ambiente en 30 min. La solución resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con 100 ml de metanol. El pH se ajustó a 1-2 con ácido clorhídrico (12N). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de agua. El pH se ajustó a 9-10 mediante una solución acuosa de carbonato de potasio (40 %). La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de DCM y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el **Compuesto 35-5** como un sólido de color blanco.

30



A una solución agitada del **Compuesto 35-5** (7,3 g, 29,8 mmol) en DMF (150 ml) se añadió N-Boc-glicina (17 g, 89,4 mmol), seguido por HATU (37,2 g, 122 mmol) y DIEA (25,3 g, 178 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con 600 ml de acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 ml x 6), salmuera (30 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado un producto bruto, que se trituró y se sometió a sonicación con éter (20 ml x 3) para dar el **Compuesto 35-6**: RMN^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,77-7,72 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,20-7,14(m, 2H), 6,84-6,80(m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,90(d, $J = 3$ Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,40 (s, 9H).

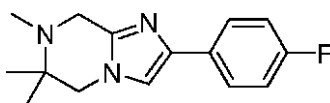


A una solución agitada del **Compuesto 35-6** (3,02 g, 7,51 mmol) en 30 ml de DCM se añadieron Br_2 (0,43 ml, 8,26 mmol) en 3 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El ensayo mediante HPLC/MS mostró que el producto deseado (II) era el único pico. El disolvente se eliminó en un rotavapor a una temperatura no superior a 20 °C. Tras la neutralización, se obtuvieron 3,76 g de un sólido de color blanco. Se confirmó mediante RMN de protón a 400 MHz que el producto era el compuesto del título. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

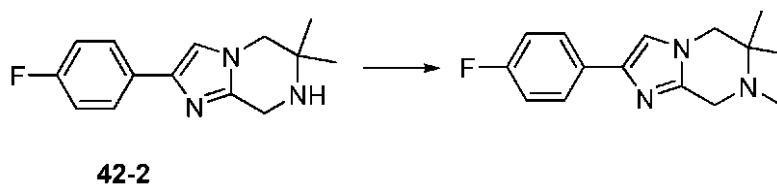
El **Compuesto de referencia 36** se preparó de forma análoga a la preparación del **Compuesto de referencia 35** excepto en que se utilizó N-CBZ-glicina en la etapa (f). El **Compuesto de referencia 37** se preparó mediante una reacción Ugi de tres componentes entre 2-aminopirazina, 4-fluorobenzaldehído, y 2-isociano-2-metilpropano seguido por reacción amidación mediada por HATU con ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metilpropanoico y desprotección mediada por HCl. El **Compuesto de referencia 38** se preparó de la misma forma en que se preparó el **Compuesto de referencia 19**, mediante una reacción Ugi de tres componentes entre 2-aminopirazina, 4-fluoro-3-metilbenzaldehído, y 2-isociano-2-metilpropano seguido por desprotección mediada por TFA. De igual forma, el **Compuesto de referencia 39** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 19** mediante una reacción Ugi de tres componentes entre 2-aminopirazina, 3-cloro-4-fluorobenzaldehído, y 2-isociano-2-metilpropano seguido por desprotección mediada por TFA. El **Compuesto de referencia 40** se preparó de la misma forma en que se preparó el **Compuesto de referencia 19** mediante una reacción Ugi de tres componentes entre 2-aminopirazina, 4-cloro-3-fluorobenzaldehído, y 2-isociano-2-metilpropano seguido por desprotección mediada por TFA.

Compuesto de referencia 41

2-(4-fluorofenil)-6,6,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina



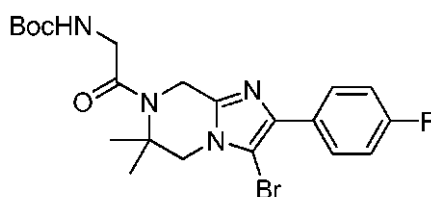
El **Compuesto de referencia 41** se preparó a partir del **Compuesto 42-2** de la siguiente forma:



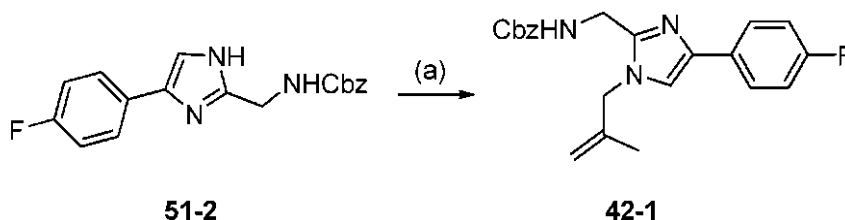
- 5 A una solución agitada del **Compuesto 42-2** (500 mg, 2,04mmol, 1,00 equiv.) en CH₃CN (10 ml) se añadió formalina (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min, lo que fue seguido por la adición de NaBH₃CN (400 mg, 6,35mmol, 3,00 equiv.) y ácido acético (1 ml, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1 h más a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa 1 N) para neutralizar la mezcla. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (40: 1). Esto dio como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro.

Compuesto de referencia 42

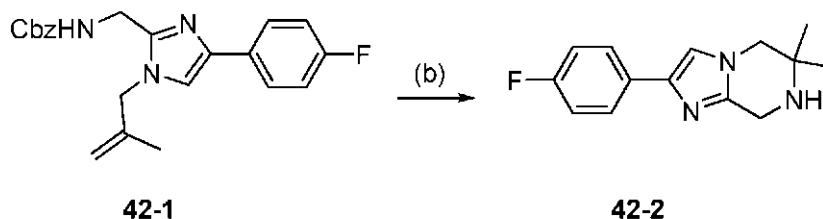
- 15 2-(3-bromo-2-4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo



- 20 El **Compuesto de referencia 42** se preparó a partir del **Compuesto 51-2** de la siguiente forma:

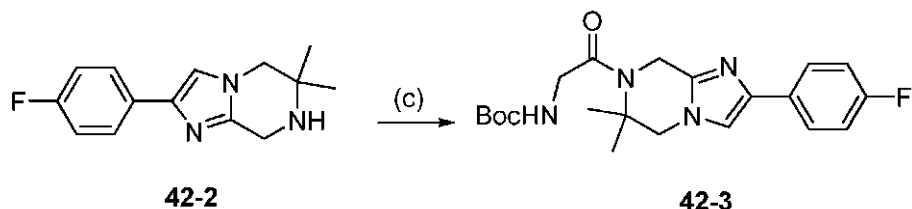


- 25 A una solución agitada del **Compuesto 51-2** (1,1 g, 3,38mmol, 1,00 equiv.) en DMF (30 ml) se añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (500 mg, 5,49mmol, 1,50 equiv.), se añadieron carbonato de potasio (560 mg, 4,06mmol, 1,10 equiv.) y KI (1,12 g, 6,75mmol, 2,00 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó con sulfato de sodio, se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con éter de petróleo/EtOAc (5:1) para obtener el **Compuesto 42-1** como un sólido de color amarillo claro.

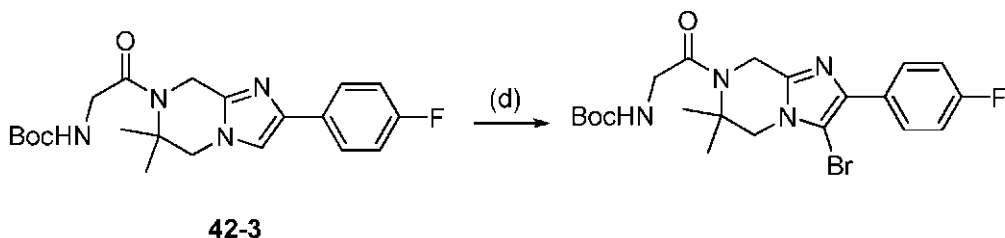


- 35 En un tubo herméticamente cerrado de 30 ml se introdujo el **Compuesto 42-1** (2,0 g, 5,28mmol, 1,00 equiv.), AcOH (12 ml), MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 260 °C (la temperatura de un baño de arena). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre 20 ml de agua. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se añadió hidróxido de sodio (1 N) para ajustar el pH a 8. La capa acuosa se

extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron con sulfato de sodio, se concentró a vacío. El sólido se recogió por filtración y se lavó con 5 ml de n-hexano para obtener el **Compuesto 42-2** como un sólido de color blanco.



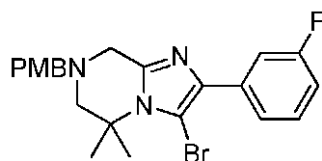
5
10
15
A una solución agitada del **Compuesto 42-2** (280 mg, 1,14mmol, 1,00 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonil)acético (600 mg, 3,43mmol, 3,00 equiv.), HATU (1,3 g, 3,42mmol, 3,00 equiv.) y DIEA (880 mg, 6,82mmol, 6,00 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secaron con sulfato de sodio, se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con DMC/MeOH (10:1) para obtener el **Compuesto 42-3** como un sólido de color marrón. RMN¹H: (300MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,68 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,13-7,07(m, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,05-4,04(m, 2H), 3,97 (s, 2H), 1,55-1,39(m, 15H).



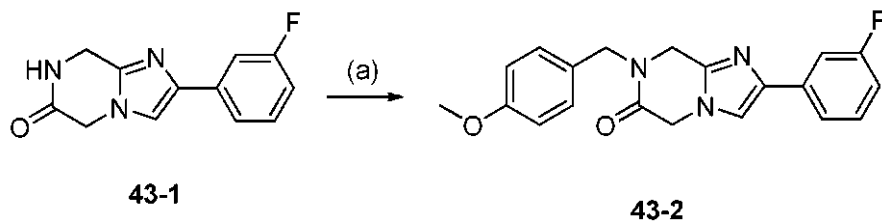
20
25
A una solución agitada del **Compuesto 42-3** (386 g, 0,96 mmol) en 6 ml de DCM se añadió Br₂ (55 ml, 1,06 mmol) en 2 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó en un rotavapor a una temperatura no superior a 20 °C. Tras la neutralización, el residuo se sometió a purificación mediante cromatografía instantánea (40 g, acetato de etilo en hexano 0-100 %, 50 min, carga seca) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

Compuesto de referencia 43

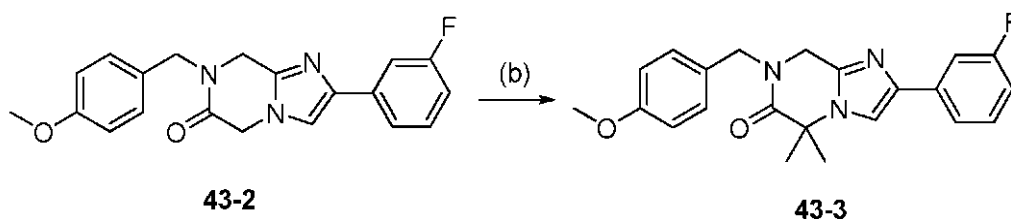
3-bromo-2-(3-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina



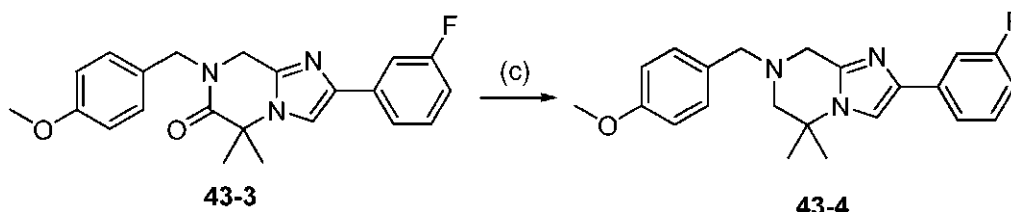
30 El **Compuesto de referencia 43** se preparó a partir del **Compuesto 51-2** de la siguiente forma:



35 A una solución del **Compuesto 43-1** (231 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de DMF se añadió Pd/C (168 mg, 3,0 mmol), y PMBCl (405 ml, 3,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se llevó directamente a purificación mediante LC/MS para obtener el **Compuesto 43-2** como un sólido de color blanco después de la neutralización.

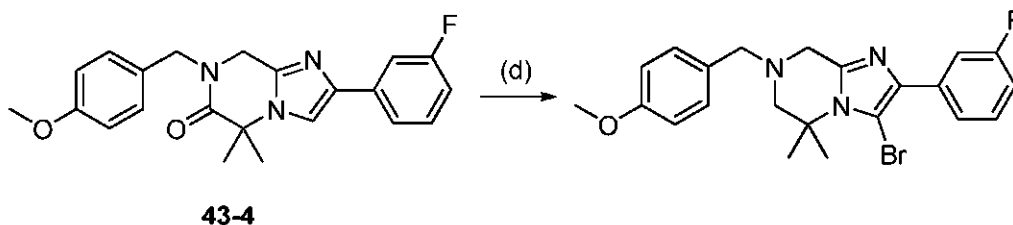


5 A una solución del **Compuesto 43-2** (253 mg, 0,72 mmol) en 15 ml de DMF se añadió NaH al 60 % (87 mg, 0,085 mmol), y MeI (0,45 ml, 7,2 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con metanol y se sometió directamente a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener el **Compuesto 43-3** como un sólido de color blanco después de la neutralización: RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,49 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88-6,93 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).



10 A una solución del **Compuesto 43-3** (170 mg, 0,45 mmol) en 9 ml de THF se añadió BH₃·THF 1,0 N (2,70 ml, 2,70 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió Pd/C (se genera gas). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El **Compuesto 43-4** bruto se ensayó directamente en RMN de protón a 400 MHz para demostrar que el producto era el correcto. Se supuso que el producto tenía un rendimiento del 100 % y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

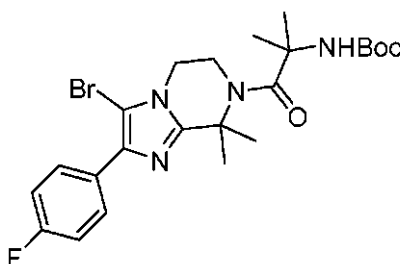


20 A una solución agitada del **Compuesto 43-4** (164 g, 0,45 mmol) en 6 ml de DCM se añadió Br₂ (26 ml, 0,50 mmol) en 2 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó en un rotavapor a una temperatura no superior a 20 °C. Tras la neutralización, el residuo se sometió purificación mediante ISCO (24 g, acetato de etilo en hexano 0-100 %, 25 min, carga seca) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco.

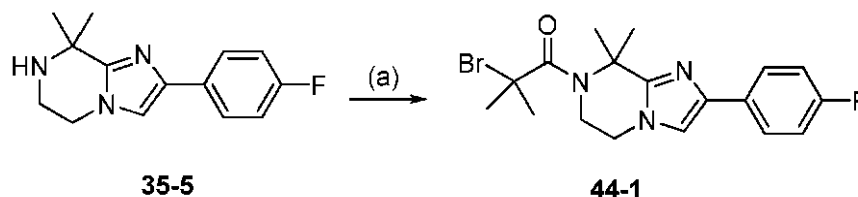
25

Compuesto de referencia 44

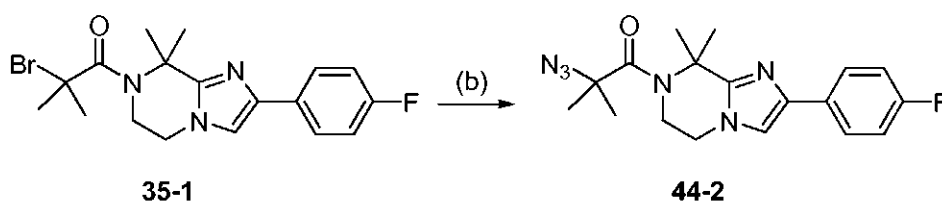
30 1-(3-bromo-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo



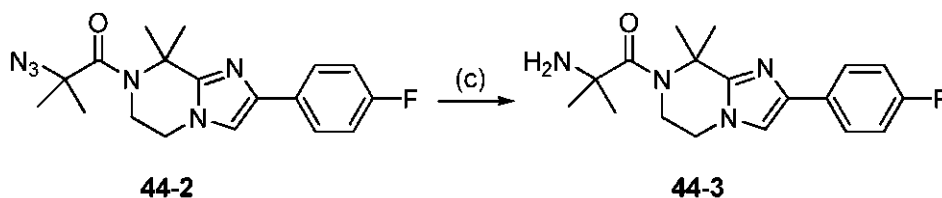
El **Compuesto de referencia 44** se preparó a partir del **Compuesto 40-5** de la siguiente forma:



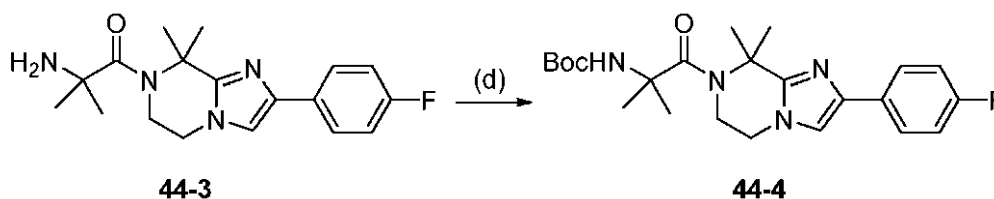
- 5 A una solución agitada del **Compuesto 35-5** (1,48 g, 6,04 mmol) y NEt_3 (6,0 g, 59,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo (14 g, 60,9 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se desactivó por adición de 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado el producto bruto como un sólido oscuro, que se lavó con EtOAc: éter de petróleo (1:10) para eliminar las impurezas para producir el **Compuesto 44-1** como un sólido de color gris.
- 10



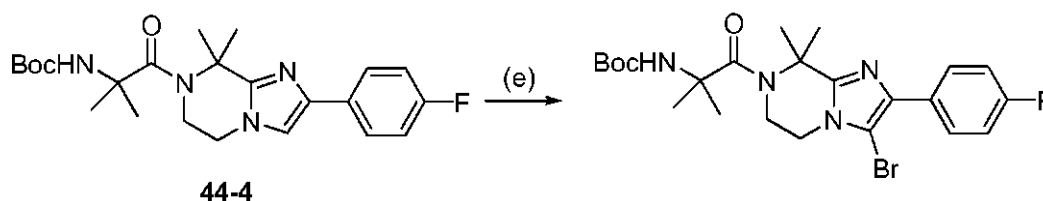
- 15 A una solución del **Compuesto 44-1** (2,0 g, 5,08 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió NaN_3 (1,0 g, 15,38 mmol, 3,00 equiv.) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 300 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 x 20 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con éter de petróleo/EtOAc (5:1) para obtener el **Compuesto 44-2** como un sólido de color blanco.
- 20



- 25 A una solución agitada del **Compuesto 44-2** (1,2 g, 3,37 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml) se añadió Pd/C (80 mg, 0,75 mmol, 0,20 equiv.) a temperatura ambiente. Se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con H_2 . La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El sólido se lavó con éter de petróleo. Esto dio como resultado el **Compuesto 44-3** como un sólido de color blanco.
- 30



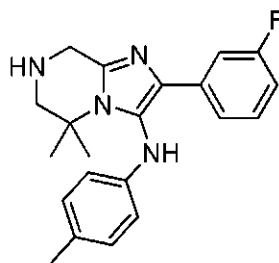
- 35 A una solución agitada del **Compuesto 44-3** (910 mg, 2,76 mmol, 1,00 equiv.) en THF (50 ml) se añadió BOC anhidro (3,2 g, 14,68 mmol, 5,00 equiv.), seguido por una solución acuosa de NaOH (1 N, 6 ml 2,00 equiv.) a t.a. La solución resultante se agitó durante 24 horas a 40 °C. La solución resultante se concentró a vacío. La mezcla se diluyó con 60 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 3 x 10 ml de salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a vacío. El sólido se recogió por filtración y se lavó con n-hexano (5 ml) para obtener el **Compuesto 44-4** como un sólido de color blanco. RMN ^1H : (300MHz, CDCl_3) δ 7,75-7,71 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 3H), 4,84 (s, 1H), 4,09-4,0 (m, 4H), 1,98 (s, 6H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (s, 9H).
- 35



A una solución agitada del **Compuesto 44-4** (32 mg, 0,074 mmol) en 3 ml de DCM se añadió Br₂ (4,2 ml, 0,082 mmol) en 1 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó en un rotavapor a una temperatura no superior a 20 °C. Tras la neutralización, el residuo se sometió a purificación mediante cromatografía instantánea (4 g, acetato de etilo en hexano 0-60 %, 16 min.) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

Compuesto de referencia 45

2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-N-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

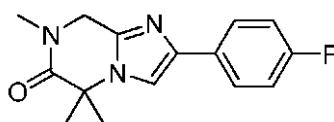


El **Compuesto de referencia 45** se preparó a partir del **Compuesto 43** de la siguiente forma: A una solución del **Compuesto de referencia 43** (116 mg, 0,26 mmol) en 8 ml de dioxano se añadieron 4-metilanilina (84 mg, 0,78 mmol), Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0,026 mmol), Xantphos (30 mg, 0,052 mmol) y Cs₂CO₃ (169 mg, 0,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó bajo atmósfera de N₂ a 150 °C durante 6 horas. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 116 mg de un sólido de color amarillo como sal de TFA. Una solución del aducto (108 mg, 0,23 mmol) en 2 ml de TFA se agitó a 70 °C durante 90 min en un horno microondas. El ensayo mediante HPLC mostró que el material de partida había desaparecido y que el producto deseado era el pico mayoritario. El TFA se eliminó y el residuo se sometió directamente a purificación mediante cromatografía instantánea (12 g, 0-10 % de metanol en DCM con modificación con NH₃, 30 min.) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

El **Compuesto de referencia 46** se preparó a partir de una desprotección mediada por TFA seguida por alquilación. El **Compuesto de referencia 47** se preparó de forma análoga a la preparación del **Compuesto de referencia 48-3** seguido de bromación (excepto en que se utilizó el **Compuesto de referencia 51** en la etapa (a)).

Compuesto de referencia 48

2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-6(5H)-ona



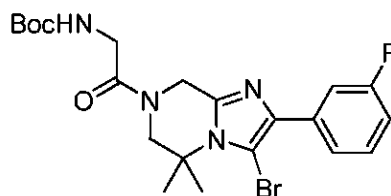
El **Compuesto de referencia 48** se preparó a partir del **Compuesto 51** de la siguiente forma: A una solución del **Compuesto de referencia 51** (694 mg, 3,0 mmol) en 20 ml de DMF se añadieron NaH al 60 % (600 mg, 15 mmol), y Mel (1,87 ml, 30 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La solución orgánica se secó y se concentró para obtener el producto metilado como un sólido blanco después de su purificación mediante cromatografía instantánea: RMN¹H: (400MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,69 (m, 2H), 7,14 (s, 1H); 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,70 (m, 6H).

A una solución agitada de (I) (216 mg, 0,79 mmol) en 6 ml de DCM se añadió Br₂ (45 ml, 0,87 mmol) en 2 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó en un

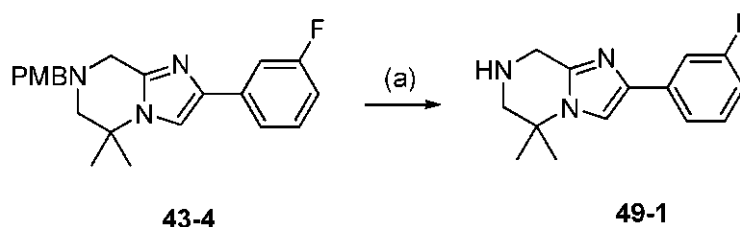
rotavapor a una temperatura no superior a 20 °C. Tras la neutralización, el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto de referencia 49

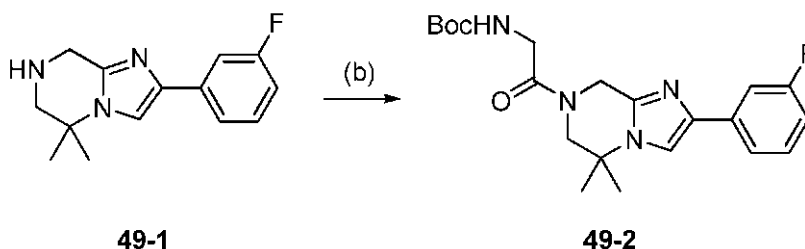
5 2-(3-bromo-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo



10 El **Compuesto de referencia 49** se preparó a partir del **Compuesto 43-4** de la siguiente forma:

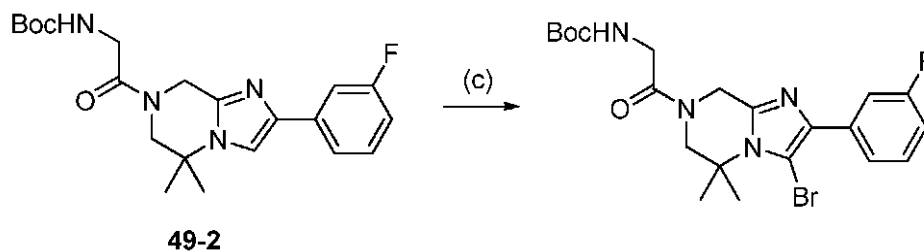


15 Una solución agitada de (I) (365 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de TFA se agitó a 70 °C durante 20 min. El ensayo mediante HPLC mostró que el material de partida permanecía, y que se detectaba una pequeña cantidad del producto deseado. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 30 min en un horno microondas. El TFA se eliminó y el residuo se neutralizó para obtener aproximadamente 252 mg de **Compuesto 49-1** (100 %) como un aceite de color amarillo.



20 A una solución agitada del **Compuesto 49-1** (245 mg, 1,0 mmol) y N-Boc-glicina (350 mg, 2,0 mmol) en 10 ml de DMF se añadió HATU (760 mg, 2,0 mmol) y DIEA (0,52 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

25 La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La solución orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a purificación mediante cromatografía instantánea (24 g, acetato de etilo en hexano 0-100 %, 36 min.) para obtener el **Compuesto 49-2** como un aceite incoloro.

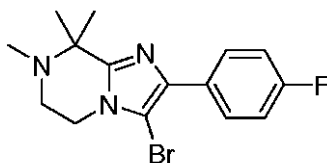


30 A una solución agitada del **Compuesto 49-2** (312 mg, 0,78 mmol) en 6 ml de DCM se añadió Br₂ (57 ml, 1,1 mmol) en 2 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó en un rotavapor a una temperatura no superior a 20 °C. Tras la neutralización, el residuo se sometió a purificación mediante cromatografía instantánea (25 g, acetato de etilo en hexano 0-100 %, 32 min, carga seca) para

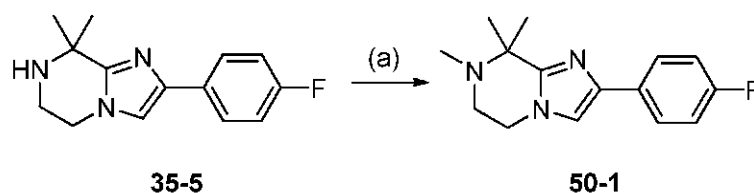
obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

Compuesto de referencia 50

5 3-2-(4-fluorofenil)-7,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina

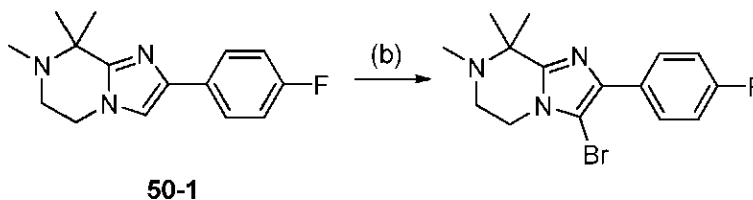


10 El **Compuesto de referencia 50** se preparó a partir del **Compuesto 35-5** de la siguiente forma:



15 A una solución agitada del **Compuesto 35-5** (2,4 g, 9,80mmol, 1,00 equiv.) en CH₃CN (50 ml) se añadió formalina (1,71 g, 21,09mmol, 2,00 equiv.), 37 %). La mezcla se agitó a 30 °C durante 30 minutos. A esto se añadió NaCNBH₃ (1,85 g, 29,37mmol, 3,00 equiv.), ácido acético (590 mg, 9,83mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 10 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a 8-9 con carbonato de sodio (saturado). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:7) para obtener el

20 **Compuesto 50-1** como un sólido de color blanco: RMN¹H: (300MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,75 (m, 2H), 7,02-7,09 (t J = 9 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,01-4,06 (t J = 5,4Hz, 2H), 3,02-3,07 (t J = 5,4Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,52-1,57(m, 6H).

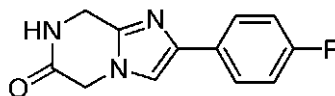


25 A una solución agitada del **Compuesto 50-1** (933 mg, 3,60 mmol) en 6 ml de DCM se añadió Br₂ (204 ml, 3,96 mmol) en 2 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó en un rotavapor a una temperatura no superior a 20 °C. Tras la neutralización, el residuo se sometió a purificación mediante cromatografía instantánea (40 g, 0-10 % de metanol en DCM, 50 min, carga seca) para obtener

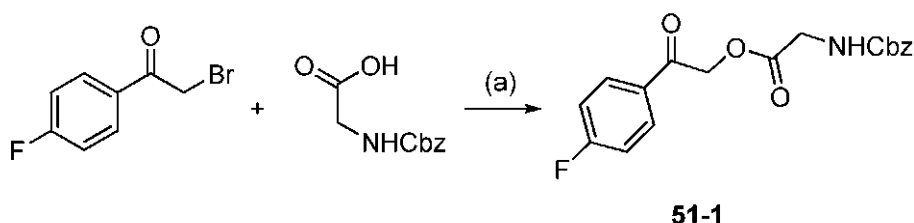
30 998 mg (82 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

Compuesto de referencia 51

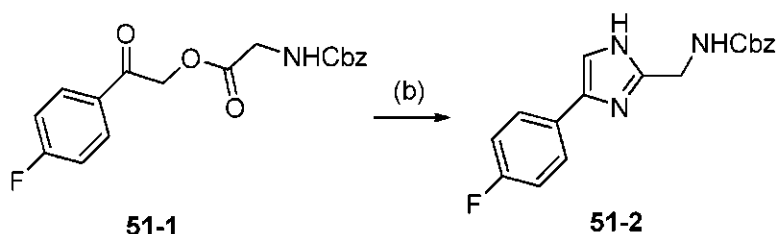
35 2-(4-fluorofenil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-6(5H)-ona



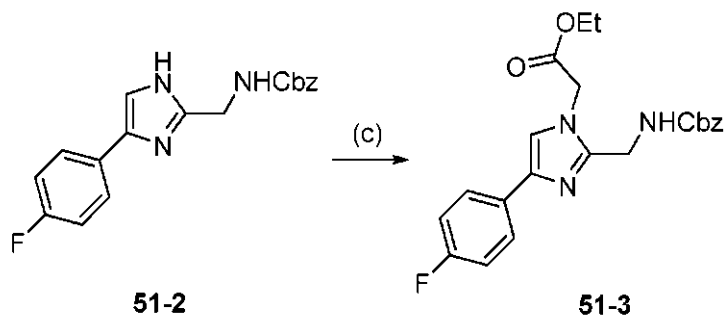
El **Compuesto de referencia 51** se preparó de la siguiente forma:



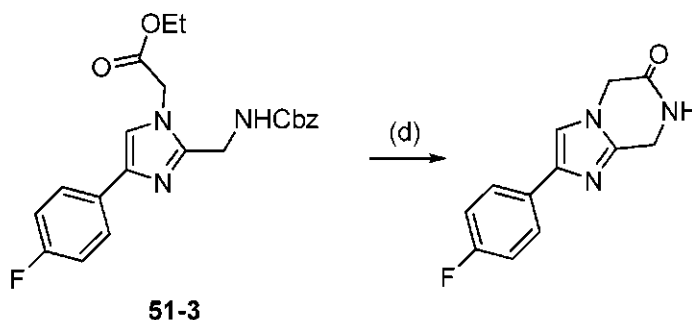
- 5 A una solución agitada de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (3,0 g, 13,82 mmol) en DMF (30 ml) se añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonil)acético (2,5 g, 14,29 mmol) y Cs_2CO_3 (5,0 g, 15,34mmol). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 30 °C. La solución resultante se vertió en 40 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío. El sólido se lavó con una mezcla de n-hexano/acetato de etilo (10:1) Esto dio como resultado el **Compuesto 51-1** como un sólido de color blanco.



- 15 A una solución agitada del **Compuesto 51-1** (25,95 g, 75,14 mmol) en tolueno (200 ml), se añadió NH_4OAc (110 g, 20,00 equiv.). La solución resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 800 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se lavó con 10 ml de éter de petróleo/ EtOAc (20: 1) para obtener el **Compuesto 51-2** como un sólido de color blanco.



- 20 A una solución agitada del **Compuesto 51-2** (2,58 g, 8,87 mmol) en DMF (30 ml) se añadió 2-bromoacetato de etilo (4,4 g, 26,35mmol, 3,00 equiv.) y Cs_2CO_3 (8,7 g, 26,69mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 30 °C. La solución resultante se extrajo con 30 ml de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado el **Compuesto 51-3** como un sólido de color blanco claro.

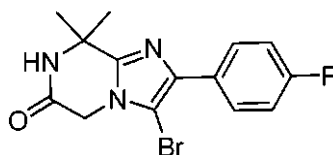


5 A una solución agitada del **Compuesto 51-3** (8 g, 19,46 mmol) en metanol (200 ml), se añadió Pd/C (0,8 g). La solución resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con hidrógeno. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El sólido bruto resultante se lavó con 100 ml de éter de petróleo/EtOAc (1:10). Esto dio como resultado el compuesto del título como un sólido de color blanco.

10 El **Compuesto de referencia 52** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 51** por nitración con ácidos nítrico fumante en TFA. El **Compuesto de referencia 53** se preparó de la misma forma en que se preparó el **Compuesto de referencia 19** mediante una reacción Ugi de tres componentes entre 2-aminopirazina, isonicotinaldehído, y 2-isociano-2-metilpropano seguido por desprotección mediada por TFA. La amina libre se sometió a reacción de aminación mediada por Pd₂(dba)₃ con 1-bromo-4- metilbenceno seguido por con hidrogenación mediada por PtO₂. El **Compuesto de referencia 54** se preparó a partir de 2-aminopirazina, 2-metoxibenzaldehído, 1-isociano-4-metilbenceno mediante la misma reacción Ugi de tres componentes utilizada para preparar el Compuesto de referencia 1, y a continuación seguido por con hidrogenación mediada por PtO₂.

Compuesto de referencia 55

20 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-6(5H)-ona



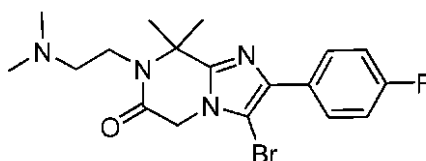
25 El **Compuesto de referencia 55** se preparó a partir del **Compuesto 35-4** de la siguiente forma: A una solución agitada del **Compuesto 35-4** (390 mg, 1,51mmol, 1,00 equiv.) en DCM (20 ml) se añadió NBS (0,28 g, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración y la mezcla se lavó con una solución saturada de Na₂S₂O₃, se secó con Na₂SO₄. La mezcla se concentró a vacío. Los sólidos se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1:2) para dar como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30 El **Compuesto de referencia 56** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 35-5** por reacción con Boc-OSu en TFA a 50 °C. El **Compuesto de referencia 57** se preparó a partir del **Compuesto 35-4** por alquilación utilizando NaH/Mel. El **Compuesto de referencia 58** se preparó de forma análoga a la preparación del **Compuesto 35-4** (excepto en que se utilizó el ácido (R)-2-(benciloxycarbonil)-3-metilbutanoico en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 59** se preparó de forma análoga a la preparación del **Compuesto 35-4** (excepto en que se utilizó 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etanona en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 60** se preparó de forma análoga a la preparación del **Compuesto 35-4** (excepto en que se utilizó el ácido (S)-2-(benciloxycarbonil)propanoico en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 61** se preparó de forma análoga a la preparación del **Compuesto 35-4** (excepto en que se utilizó el ácido (S)-2-(benciloxycarbonil)-3-metilbutanoico en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 62** se preparó de forma análoga a la preparación del **Compuesto 35-4** (excepto en que se utilizó el ácido (R)-2-(benciloxycarbonil)propanoico en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 63** se preparó por el mismo método que el **Compuesto de referencia 35** (excepto en que se utilizó el ácido (S)-2-(benciloxycarbonil)-3-metilbutanoico en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 64** se preparó por el mismo método que el **Compuesto de referencia 35** (excepto en que se utilizó el ácido (R)-2-(benciloxycarbonil)-3-metilbutanoico en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 65** se preparó por el mismo método que el **Compuesto de referencia 35** (excepto en que se utilizó el ácido (S)-2-(benciloxycarbonil)-3-metilbutanoico en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 66** se preparó por el mismo método que el **Compuesto de referencia 35** (excepto en que se utilizó el ácido (R)-2-(benciloxycarbonil)-3-metilbutanoico en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 67** se preparó de forma análoga a la preparación del **Compuesto de referencia 55** excepto en que se utilizó 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanona

en la etapa (a)). El **Compuesto de referencia 68** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 19** mediante una reacción de aminación con 1-bromo-2,4-difluorobenceno seguido por una hidrogenación mediada por Pd/C. El **Compuesto de referencia 69** se sintetizó a partir del **Compuesto de referencia 32** mediante una reacción de aminación con 1-bromo-3-fluoro-4-clorobenceno seguido por una hidrogenación mediada por PtO₂. El **Compuesto de referencia 70** se sintetizó a partir del **Compuesto de referencia 11** mediante una reacción de aminación con 1-bromo-3-fluoro-4-clorobenceno seguido por una hidrogenación mediada por PtO₂. El **Compuesto de referencia 71** se sintetizó a partir del **Compuesto de referencia 51** de forma análoga a la preparación del **Compuesto de referencia 49**.

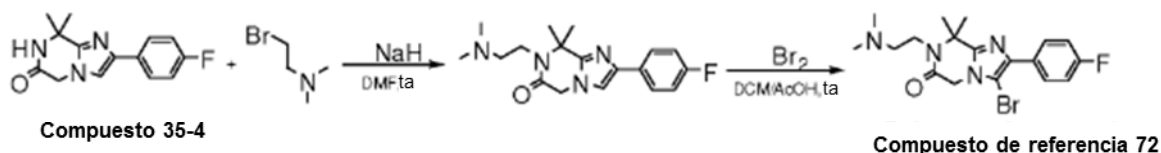
10 **Compuesto de referencia 72**

3-bromo-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-6(5H)-ona



15

El **Compuesto de referencia 72** se preparó a partir del **Compuesto 35-4** mediante la siguiente reacción:



20 A una solución del **Compuesto 35-4** (259 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de DMF se añadieron NaH al 60 % (60 mg, 1,5 mmol, y 2-bromo-N,N-dimetiletanamina (228 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. El ensayo mediante LC/MS mostró que el **Compuesto 35-4** había desaparecido y que el producto deseado ([M+1] = 331 era uno de los picos mayoritarios.

25 La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua dos veces. La solución orgánica se secó y se concentró. El producto bruto obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 A una solución agitada del producto bruto obtenido en la etapa anterior (198 mg, 0,60 mmol) en 3 ml de DCM se añadió Br₂ (34 ml, 0,66 mmol) en 1 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El ensayo mediante HPLC/MS mostró que el material de partida había desaparecido y que el **Compuesto de referencia 72** era el producto mayoritario.

35 El disolvente se eliminó en un rotavapor a una temperatura no superior a 20 °C. El residuo se sometió a purificación mediante purificación por HPLC desencadenada por masas para obtener 110 mg del **Compuesto de referencia 72**.

Compuesto de referencia 73:

3-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona se sintetizó a partir del **Compuesto de referencia 67** mediante reacción de aminación mediada por Pd₂(dba)₃ con 4-fluoro-3-metilnilina.

40 **Compuesto de referencia 74:**

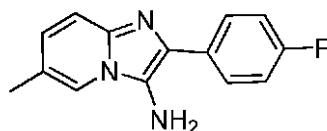
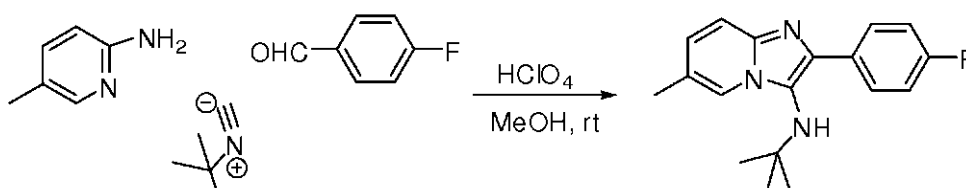
3-bromo-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo se preparó a partir del **Compuesto de referencia 56** mediante una reacción de bromación con Br₂. **Compuesto de referencia 75:** 2-bromo-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona se preparó a partir del **Ejemplo 493** por reacción del amidato con bromuro de 2-bromoacetilo.

45

Compuesto de referencia 76

2-(4-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-amina;

5

El **Compuesto de referencia 76** se preparó mediante las siguientes etapas:

10

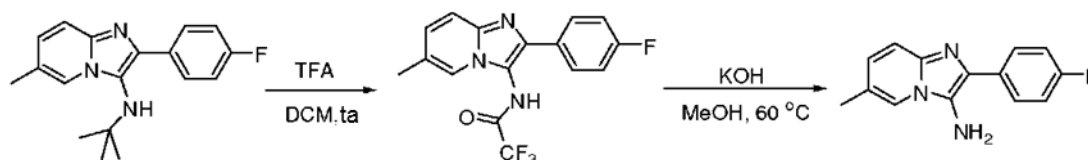
Compuesto de referencia 76-1

15

A una solución agitada de 5-metilpirazin-2-amina (260 mg, 2,4 mmol) en 20 ml de MeOH se añadieron 4-fluorobenzaldehído (0,26 ml, 2,40 mmol), y seguido por HClO₄ 1,0 N en MeOH (0,20 ml, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, lo que fue seguido por la adición de 2-isociano-2-metilpropano (0,23 ml, 2,0 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante toda la noche. El ensayo mediante HPLC/MS mostró que el producto deseado, **Compuesto de referencia 76-1**, era el único pico.

20

La mezcla de reacción se sometió directamente a purificación mediante HPLC desencadenada por MS. Se obtuvieron 62 mg del aducto Ugi como un sólido de color amarillo.

**Compuesto de referencia 76-1****Compuesto de referencia 76-2****Compuesto de referencia 76-3**

25

A una solución del aducto Ugi (366 mg, 1,23 mmol) en 5 ml de DCM se añadieron 5 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El ensayo mediante LC/MS mostró un pico principal a [M+1] = 338, que correspondía al **Compuesto de referencia 76-2**. La mezcla de reacción se concentró para dar 431 mg de un sólido de color amarillo.

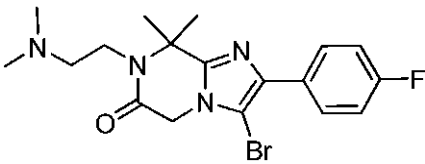
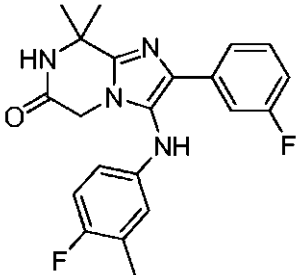
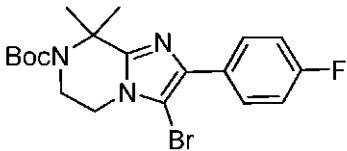
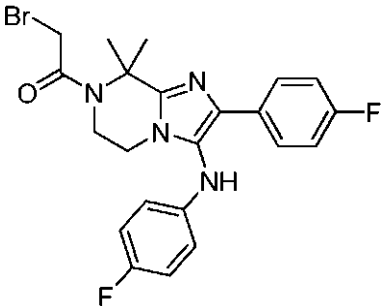
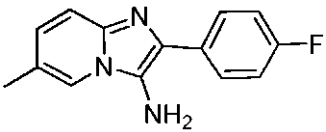
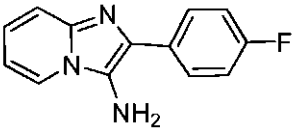
30

A una solución del **Compuesto de referencia 76-2** (101 mg, 0,30 mmol) en 3 ml de MeOH y 3ml de agua se añadió KOH (168 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. El ensayo mediante LC/MS mostró un pico principal a [M+1] = 242, que correspondía al producto deseado del **Compuesto de referencia 76**. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM. La solución orgánica se lavó tres veces con NaHCO₃, se secó y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional.

35

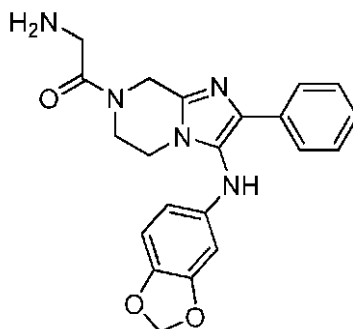
Compuesto de referencia 77: 2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-amina se preparó con las mismas etapas que el **Compuesto de referencia 76**:

Compuesto	Estructura	Datos físicos MS (m/z) y/o RMN ¹ H
Comp. ref. 71		[M+1] = 481 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,67-4,82 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,55-3,78 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Comp. ref. 72		[M+1] = 409 RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,61-7,65 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,08 (s, 6H).
Comp. ref. 73		[M+1] = 383
Comp. ref. 74		[M+1] = 424 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,87-7,90 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88-3,94 (m, 4H), 1,85 (s, 6H), 1,53 (s, 9H).
Comp. ref. 75		[M+1] = 475
Comp. ref. 76		[M+1] = 242
Comp. ref. 77		[M+1] = 228 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,94-7,80 (m, 3H), 7,52 (dt, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 3H), 6,81 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 3,33 (br, 2H)

Ejemplo 1

2-amino-1-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il-amino)-2-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-etanon



El **Ejemplo 1** se preparó de la siguiente forma: a una solución agitada de N-BOC-glicina (142 mg, 0,81 mmol) en 2 ml de DMF se añadió HATU (308 mg, 0,81 mmol) y DIEA (0,28 ml, 1,62 mmol). Tras agitar durante 10 minutos, se añadió **Compuesto de referencia 1** (0,54 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas.

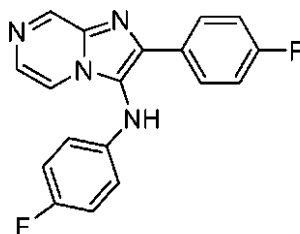
5 El disolvente se eliminó y el producto bruto se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS. La solución de MeCN/agua recogida se concentró hasta que no quedó nada de MeCN. El resto de solución acuosa se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La solución orgánica se secó y se concentró. El residuo se disolvió en disolvente MeCN/agua 1:1, se secó en un liofilizador para obtener 192 mg de producto pulverulento.

10 Una solución de la amida anteriormente obtenida (265 mg, 0,54 mmol) en 10 ml de DCM 4:1 y TFA se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el producto bruto se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS. La solución de MeCN/agua recogida se concentró hasta que no quedó nada de MeCN. El resto de solución acuosa se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La solución orgánica se secó y se concentró. 15 Una continuación se disolvió en disolvente MeCN/agua 1:1, se secó en un liofilizador para obtener un producto pulverulento.

Ejemplo 26

N-2-bis(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

20

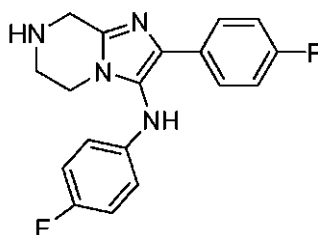


25 El **Ejemplo 26** se preparó de la siguiente forma: a una solución agitada de 2-aminopirazina (683 mg, 7,18 mmol) en 10 ml de MeOH se añadieron 4-fluorobenzaldehído (1,16 ml, 10,8 mmol), 1-fluoro-4-isocianobenceno (1,0 g, 8,25 mmol), y seguido por HClO₄ 1,0 N en MeOH (0,72 ml, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a purificación mediante cromatografía instantánea. La solución orgánica recogida se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

30 Ejemplo 28

N-2-bis-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

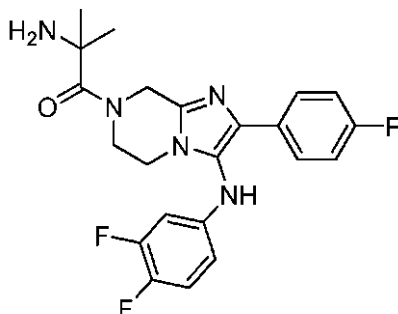
35



40 El **Ejemplo 28** se preparó de la siguiente forma: a una solución agitada del **Ejemplo 26** (761 mg, 2,36 mmol) en 10 ml de MeOH se añadió Pd/C (258 mg, 0,24 mmol). Se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con H₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El producto de reacción se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS. La solución MeCN/agua obtenida se combinó y se concentró para obtener el producto final como un aceite de color amarillo después de la neutralización.

Ejemplo 29

2-amino-1-(3-(3,4-difluorofenilamino)-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidroimidazo [1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-ona.



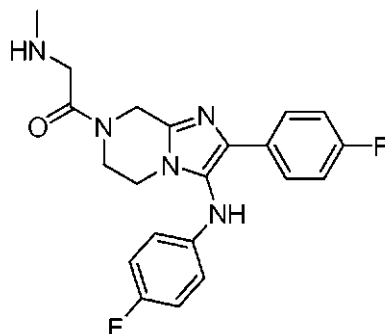
5

El **Ejemplo 29** se preparó de la siguiente forma: A una solución agitada de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (25 mg, 0,12 mmol) en 2 ml de DMF se añadió HATU (46 mg, 0,12 mmol) y DIEA (63 ml, 0,36 mmol). Tras agitar durante 10 minutos, se añadió el **Ejemplo 331** (21 mg, 0,06 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se sometió directamente a purificación mediante HPLC desencadenada por MS. La solución de MeCN/agua recogida se concentró y se neutralizó. El producto obtenido (26 mg, 0,05 mmol) en 5 ml de DCM 4:1 y TFA se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS. La solución de MeCN/agua recogida se combinó y el MeCN se eliminó.

15

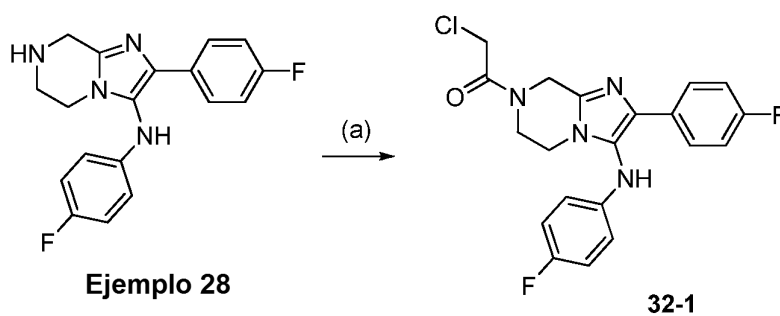
Ejemplo 32

1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-5,6-dihidroimidazof[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(metilamino)etanona.



20

El **Ejemplo 32** se preparó a partir del **Ejemplo 28** de la siguiente forma:

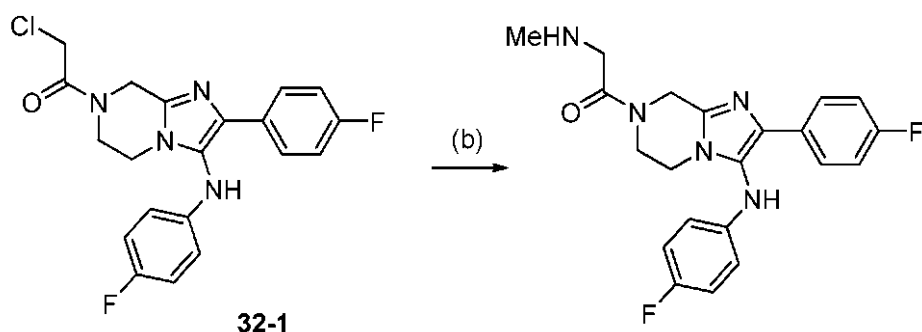


25

Al **Ejemplo 28** (33 mg, 0,10 mmol) en 10 ml de MeOH se añadieron 3-fluorobenzaldehído (84 ml, 0,60 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (24 ml, 0,30 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 40 mg de **Compuesto 32-1** como un sólido de color amarillo (100 %) después de la neutralización. RMN¹H (CDCl₃), 400 MHz) δ 7,63-7,66 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (t, J = 8,4 Hz, 2H),

30

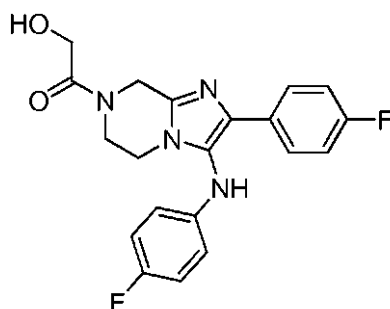
6,60-6,63 (m, 2H), 4,97-5,14 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 2H), 4,03 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 3,91 (s, 2H).



5 Al **Compuesto 32-1** (20 mg, 0,05 mmol) en 5 ml de DMF se añadieron K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmol) y $MeNH_2$ 2,0 M (0,30 ml, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante toda la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de la neutralización.

10 Ejemplo 44

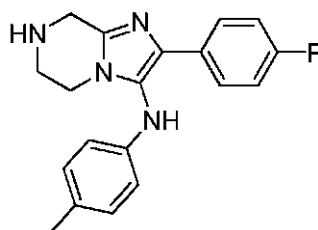
1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-hidroxietanona



15 El **Ejemplo 44** se preparó de la siguiente forma: a una solución del **Compuesto 32-1** (20 mg, 0,05 mmol) en 5 ml de DMF se añadió KI (8 mg, 0,05 mmol) y AcOK (15 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante toda la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para dar un sólido de color amarillo. Una solución del sólido (21 mg, 0,05 mmol) en 3 ml de metanol y 1 ml de agua se añadió LiOH (6 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente orgánico se eliminó. El residuo se llevó a purificación mediante purificación por HPLC desencadenada por masas. La solución MeCN/agua recogida se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillento.

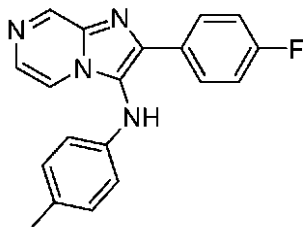
25 Ejemplo 113

2-(4-fluorofenil)-N-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina



30 El **Ejemplo 113** se preparó de la siguiente forma: a una solución agitada del **Ejemplo 136** (64 mg, 0,20 mmol) en 5 ml de MeOH se añadió Pd/C (21 mg, 0,02 mmol). Se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con H_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener un sólido de color amarillo.

35

Ejemplo 1362-(4-fluorofenil)-N-p-tolilimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina

5

El **Ejemplo 136** se preparó de la siguiente forma: a una solución del **Compuesto de referencia 19** (69 mg, 0,30 mmol) en 6 ml de dioxano se añadieron 4-bromotolueno (74 ml, 0,60 mmol), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,009 mmol), Xantphos (11 mg, 0,018 mmol) y Cs₂CO₃ (196 mg, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó bajo atmósfera de N₂ a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración.

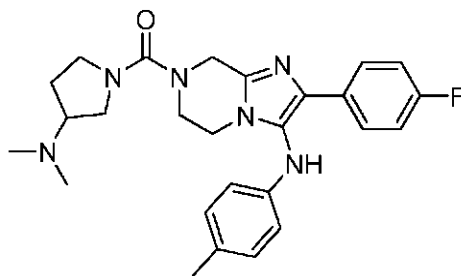
10

15

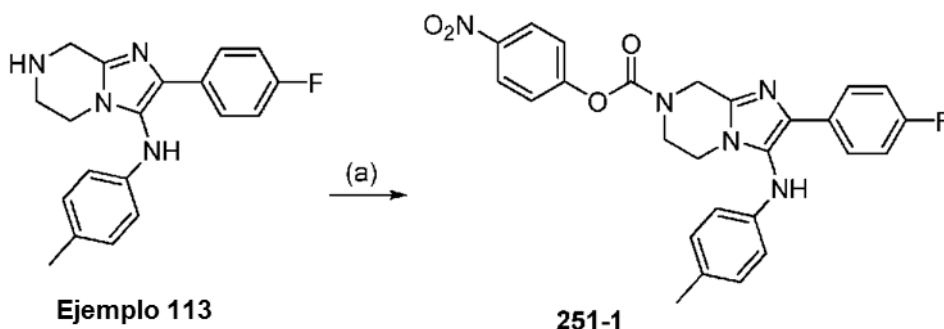
El filtrado resultante se concentró. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener aproximadamente 72 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo (75 %) después de la neutralización.

Ejemplo 251(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(2-(4-fluorofenil)-3-(p-tolilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metanona.

20



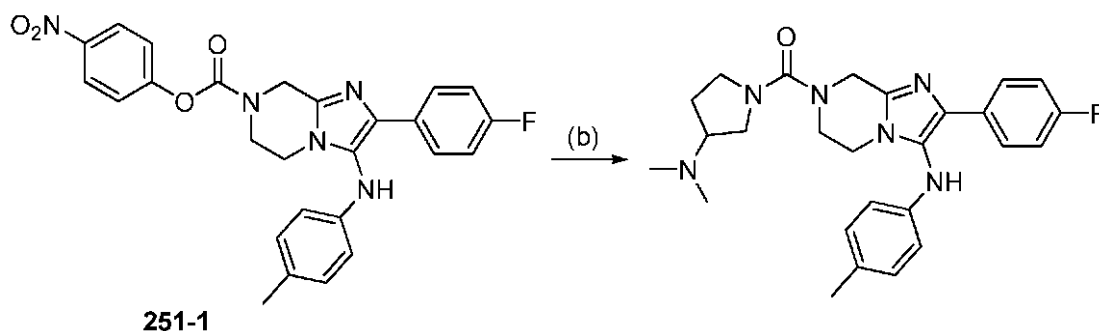
El **Ejemplo 251** se preparó a partir del **Ejemplo 113** de la siguiente forma:



25

30

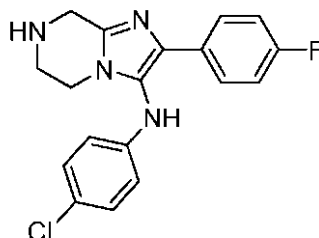
A una solución agitada del **Ejemplo 113** (161 mg, 0,50 mmol) y Et₃N (139 ml, 1,5 mmol) en 10 ml de DCM se añadió carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (202 mg, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se sometió a separación mediante HPLC desencadenada por MS. La solución de MeCN/agua recogida se combinó y se concentró para proporcionar el **Compuesto 251-1** como un aceite de color amarillo: RMN¹H: (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,834-8,31 (m, 3H); 7,80-7,75 (m, 2H) 7,54 (m, 2H) 7,35-7,29 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H) 6,60-6,50 (m, 2H) 4,93 (s, 1H) 4,74 (s, 1H) 4,07 (s, 1H) 3,92 (s, 1H) 3,81 (m, 2H).



5 **Compuesto 251-1** (20 mg, 0,041 mmol) y Et₃N (17 ml, 0,123 mmol) en 2 ml de NMP se añadieron N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (15 ml, 0,123 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS. La solución MeCN/agua recogida se combinó y se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

Ejemplo 262

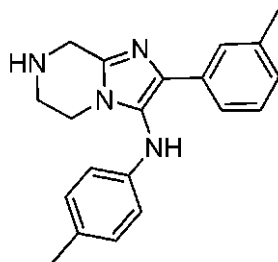
10 N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina



15 El **Ejemplo 262** se preparó de la siguiente forma: a una solución del **Compuesto de referencia 19** (69 mg, 0,30 mmol) en 6 ml de dioxano se añadieron 1-bromo-4-clorobenceno (115 mg, 0,60 mmol), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,009 mmol), Xantphos (11 mg, 0,018 mmol) y Cs₂CO₃ (196 mg, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó bajo atmósfera de N₂ a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado resultante se concentró. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener un aceite de color amarillo después de la neutralización. A una solución agitada del aducto obtenido (68 mg, 0,20 mmol) en 5 ml de MeOH se añadió Pd/C (21 mg, 0,02 mmol). Se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con H₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener aproximadamente 39 mg (57 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 266

25 2-m-tolil-N-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina



30 El **Ejemplo 266** se preparó de la siguiente forma: en un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo una solución pirazin-2-amina (1,2 g, 12,6 mmol), 3-metilbenzaldehído (1,44 g, 12,0 mmol) y HClO₄ (200 mg, 2,0 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se añadió a la mezcla 1-isociano-4-metilbenceno (1,2 g, 10,3 mmol). La solución resultante se dejó agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente, el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1) para obtener 1,1 del aducto Ugi. A una solución del aducto Ugi obtenido (1,0 g, 3,18

35

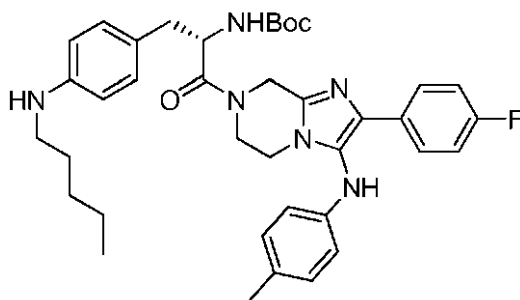
mmol) en metanol (50 ml) se añadió PtO₂ (72 mg, 0,32mmol). A continuación se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con H₂. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a vacío para dar como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5

Ejemplo 267

(S)-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(p-tolilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-1-oxo-3-(4-(pentilamino)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo.

10



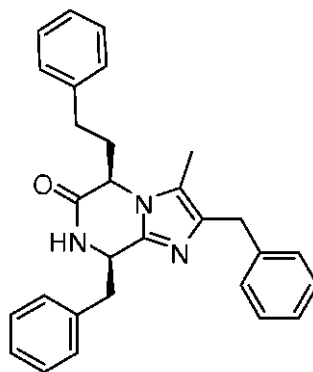
El **Ejemplo 267** se sintetizó a partir del **Ejemplo 113** mediante un acoplamiento mediado por HATU con ácido S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-nitrofenil)propanoico seguido por hidrogenación mediada por Pd/C del derivado de anilina. A una solución agitada del derivado de anilina (33 mg, 0,056 mmol) en 5 ml de THF seco se añadió pentanal (18 ml, 0,168 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. NaBH(OAc)₄ (6 mg, 0,168 mmol) se añadió después de 30 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. El eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en metanol y se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por masas. La solución de MeCN/agua obtenida se combinó y se concentró para obtener un aceite de color amarillo.

15

20

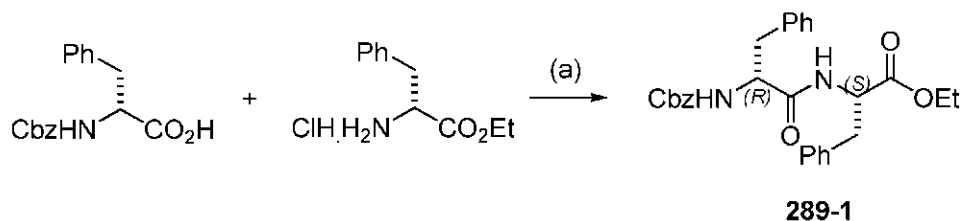
Ejemplo 289

(5R,8R)-2,8-dibencil-3-metil-5-fenetil-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona



25

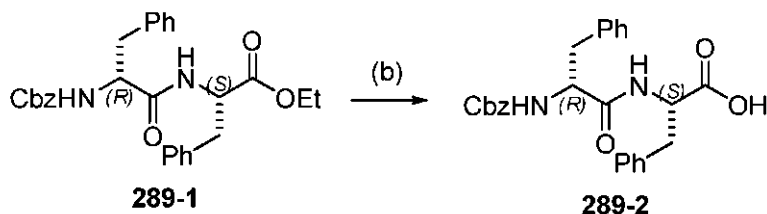
El **Ejemplo 289** se preparó de la siguiente forma:



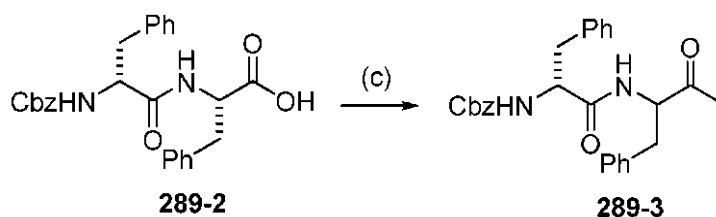
30

A una solución agitada de ácido (R)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-fenilpropanoico (5 g, 1,0 eq.) y clorhidrato de (R)-2-amino-3-fenilpropanoato de etilo (3,83 g, 1,0 eq.) en 30 ml de DMF se añadieron HATU (6,98 mg, 1,1 eq.) y DIEA (3,44 ml, 1,1 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. El ensayo mediante HPLC/MS mostró que el producto **Compuesto 289-1** era el único pico, pero que estaba contaminado con otro pico. La

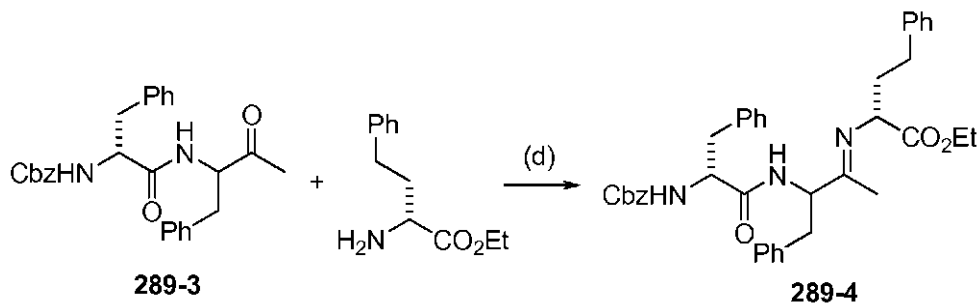
reacción se repartió entre EtOAc/agua y a continuación el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener el **Compuesto 289-1**.



5 A una solución agitada del **Compuesto 289-1** (3 g, 1,0 eq.) y 9,5 ml de NaOH 2 N y 30 ml de THF, con mezclado. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se acidificó y a continuación se repartió entre EtOAc/agua y el producto bruto se llevó tal cual a la siguiente etapa.

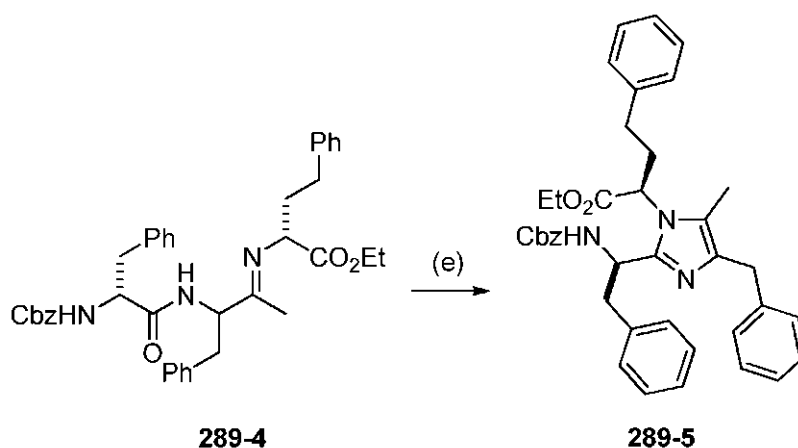


10 A una solución agitada del **Compuesto 289-2** (1 g, 1,0 eq.) y anhídrido acético (0,254 ml, 1,2 eq.) en diclorometano (25 ml) se añadieron DIEA (0,756 ml, 4,4 eq.) y DMAP (13,4 mg, 5m %). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El LC/MS indicó que se había formado el producto deseado. La capa orgánica se inactivó con agua y se concentró. La capa orgánica se lavó con agua/EtOAc y se usó en bruto en la siguiente etapa.

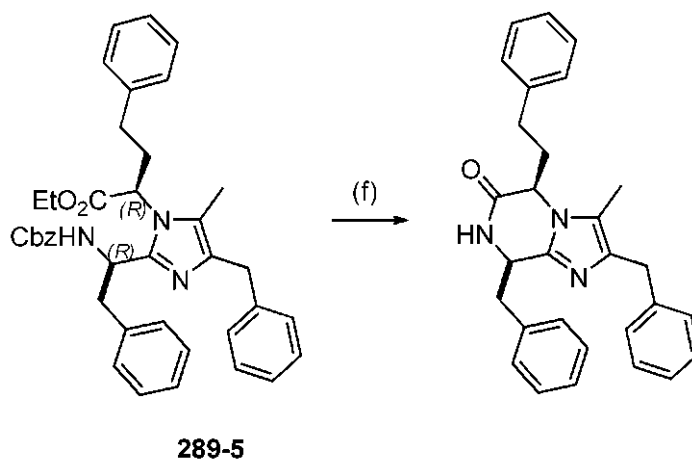


20 **El Compuesto 289-3** (0,8 g, 1,0 eq.) y (R)-2-amino-4-fenilbutanoato de etilo (0,596 g, 1,6 eq.) se mezcló junto con PTSA (10 m %). La reacción se calentó a 130 °C en un equipo Dean-Stark. Se aplicó un ligero vacío desde la parte superior para conseguir un reflujo intenso. La reacción se calentó durante 2 h. El tolueno se eliminó de la rama lateral y el volumen se rellenó 3-4 veces en el recipiente principal para llevar la reacción hasta su finalización. El LC/MS indicó la finalización de la reacción tal como se indica mediante la formación de un nuevo pico. El nuevo pico no tenía masa. La reacción se concentró y el producto bruto se sometió a la siguiente etapa.

25



5 El **Compuesto 289-4** se disolvió en piridina y se añadió POCl_3 , la reacción se agitó durante 48 h. El LC/MS indicó que se había formado el producto deseado. La reacción se concentró. El aceite se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó/concentró y se sometió a cromatografía en columna.

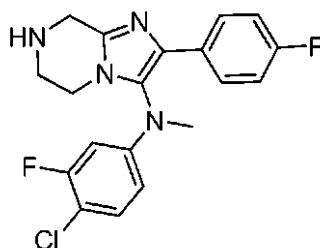


10 A una solución agitada del **Compuesto 289-5** (0,7 g, 1,0 eq.) en 30 ml de MeOH se añadió Pd/C (0,007 g). Se eliminaron los gases de la mezcla de reacción que se volvió a rellenar con H_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El ensayo mediante HPLC mostró que el material de partida había desaparecido en su totalidad y (II) era el pico mayoritario. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título. El LC/MS indicó que la reacción había racemizado (2 picos).

15

Ejemplo 292

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-3-amina;



20

25 El **Ejemplo 292** se preparó de la siguiente forma: a una solución agitada de 2-aminopirazina (2,4 g, 25,26 mmol) en 20 ml de MeOH, se añadieron 4-fluorobenzaldehído (3,0 g, 24,19mmol), y HClO_4 (70 %, 0,4g), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. lo que fue seguido por la adición de 1-cloro-2-fluoro-4-isocianobenceno (3,2 g 20,58mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante toda la

noche. A continuación el disolvente se eliminó a vacío, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol para conseguir el aducto Ugi como un sólido de color amarillo.

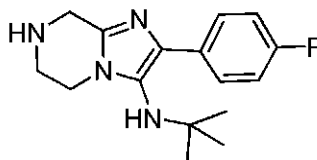
5 A una solución del aducto Ugi obtenido (1,2 g, 3,36mmol, 1,00 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (1,0 g, 25,00mmol, 1,20 equiv.), 60 %) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, lo que fue seguido por la adición de yodometano (1,7 g, 11,97mmol, 3,56 equiv.). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua con hielo. El sólido se recogió por filtración y se lavó con 10 ml de agua para dar como resultado 1,1 g (88 %) del producto N-metilado.

10 A una solución del producto N-metilado (1,0 g, 2,70mmol, 1,00 equiv.) en metanol (100 ml) se añadió PtO₂ (30 mg, 0,13mmol, 0,10 equiv.). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 8 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración, y la solución resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1) para dar como resultado 500 mg (49 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15

Ejemplo 297

N-terc-butil-2-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina



20

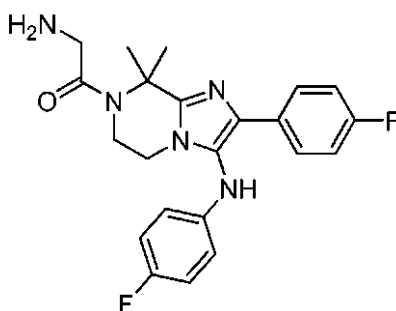
El **Ejemplo 297** se sintetizó a partir del precursor de **Compuesto de referencia 19-1** de la siguiente forma: a una solución del **Compuesto 19-1** (1,0 g, 3,52mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml) se añadió PtO₂ (80 mg, 0,35mmol, 0,10 equiv.). La solución resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con hidrógeno, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se aplicó a una columna de cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1) para obtener 837 mg (83,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25

Ejemplo 412

2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona

30



35 El **Ejemplo 412** se preparó a partir del Compuesto de referencia 35 mediante una reacción de aminación mediada por Pd₂(dba)₃ con p-toluidina follo 107wed mediante una desprotección mediada por TFA.

Síntesis del Compuesto de referencia 35-4: A una solución agitada del **Compuesto de referencia 35-3** (70 g, 159,45 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (800 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 g). La solución resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con hidrógeno. La solución se agitó durante 3 días a 25 °C. Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado el **Compuesto de referencia 35-4** (38 g, 145,56 mmol, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₄FN₃O 260, encontrado 260 RMN H: (DMSO, 300 Hz) 87,79-7,74 (2H, m), 7,13-7,07 (3H, m), 6,35 (H, s), 4,73 (2H, s), 1,79 (6H, s).

40

45 **Síntesis del Compuesto de referencia 35-5:** **Compuesto de referencia 35-4** (5 g, 19,2 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 50 ml de THF. complejo borano/THF 1 M (57 ml, 57 mmol, 3 equiv.) se añadió lentamente y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. El LC/MS indicó que la reacción se había completado. El THF se eliminó a presión reducida. La reacción se detuvo rápidamente con MeOH. El producto bruto del **Compuesto de referencia 35-5** (4,5 g, 18,3 mmol, 95 %) se utilizó en la siguiente etapa. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ calc. C₁₄H₁₇FN₃ 246, encontrado 246 RMN H: (DMSO, 300 Hz) δ 7,75-7,70 (2H, m), 7,4 (s, 1H), 7,14 (2H, J = 9 Hz, t), 3,9 (2H, J = 5,4 Hz, t),

50

2,51 (2H, $J = 5,4$ Hz, t), 1,41 (6H, s).

Síntesis del Compuesto de referencia 35-6: A una solución agitada del **Compuesto de referencia 35-5** (2,9 g, 11,82 mmol, 1,1 equiv.) y ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)acético (1 ml, 13 mmol, 1,1 equiv.) en 15 ml de diclorometano se añadieron DIEA (2,47 ml, 14,18 mmol, 1,2 equiv.), HATU (5,39 g, 14,18 mmol, 1,2 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 horas. El análisis mediante HPLC/MS mostró que el producto **Compuesto de referencia 35-6** era el pico mayoritario. Se diluyó la mezcla de reacción con 70 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (1 x 30 ml), seguido por solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 30 ml) y finalmente con salmuera (1 x 30 ml). Se secó la capa orgánica a continuación con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna con hexanos/acetato de etilo (gradiente lineal 0-100 %) usado como eluyente. El producto deseado **Compuesto de referencia 35-6** se obtuvo en forma de aceite (3,3 g, 8,27 mmol, 70 %). RMN¹H: (300Hz, $\text{DMSO}-d_6$), 87,77-7,72 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,20 - 7,14 (2H, m), 6,84 - 6,80 (1H, m), 4,07 (2H, s), 3,90 (2H, d, $J = 3$ Hz), 3,70 (2H, s), 1,80 (6H, s), 1,40 (9H, s). LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_3$ 403 encontrado 403.

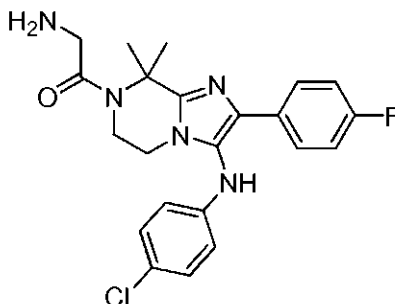
Síntesis del Compuesto de referencia 36: A una solución del **Compuesto de referencia 35-6** (2,0 g, 4,97 mmol, 1,00 equiv.) en MeCN (20 ml) se añadió NBS (0,88 g, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. El HPLC/MS mostró que el producto deseado, **Compuesto de referencia 36**, era el único que se había formado. La reacción se evaporó a presión reducida. Los sólidos se disolvieron en 50 ml de diclorometano. Se secó la capa orgánica a continuación con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. Los sólidos resultantes se purificaron mediante cromatografía en columna con hexanos/acetato de etilo (0-100 %) como eluyente. El producto deseado **Compuesto de referencia 36** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco/vítreo (1,9 g, 3,96 mmol, 80 %). LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BrFN}_4\text{O}_3$ 482 encontrado 482. RMN H: (MeOH- d_4 , 400Hz) 87,84-7,81 (2H, m), 7,14 (2H, $J = 8,8$ Hz, t), 4,09-4,01 (4H, m), 3,81 (2H, $J = 4,8$ Hz, t), 1,89 (6H, s), 1,46 (9H, s).

Síntesis del Ejemplo 412: En un vial de vidrio, Cs_2CO_3 , 4F-anilina (0,462 g, 4,1 mmol, 2,0 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,095 g, 0,104 mmol, 0,05 equiv.), Xantphos (0,120 g, 0,208 mmol, 0,1 equiv.) y dioxano se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. El **Compuesto de referencia 36** (1 g, 2,08 mmol, 1,0 equiv.) se añadió a la mezcla de reacción, después de lo cual la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y a continuación se agitó a 120 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 8 horas. El ensayo por HPLC/MS mostró que el material de partida **Compuesto de referencia 36** se había consumido, y que el producto deseado se había formado predominantemente junto con algo de **Compuesto de referencia 36-5**. La reacción se filtró para eliminar los sólidos. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (gel de sílice, 80 g) usando un gradiente de 100 %-0 a 0-100 % de hexano: EtOAc. El producto deseado se eluyó a 60:40 con EtOAc:hexanos. La capa orgánica se concentró a presión reducida para conseguir el derivado de Boc (950 mg, rendimiento del 89,3 %). LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 512 encontrado 512.

El Boc-compuesto se trató con TFA al 20 % en CH_2Cl_2 (50 ml), la reacción se agitó durante 4 horas y se añadió a la mezcla. Tras finalizar esta reacción (con seguimiento mediante LC/MS), la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase invertida para obtener el producto como una sal de TFA. La capa ACN-agua se concentró para eliminar todos los disolventes. El residuo se disolvió en diclorometano y se neutralizó cuidadosamente mediante una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera seguida por agua. La capa orgánica se concentró para dar el **Ejemplo 412** (450 mg, 52 % en 2 etapas). LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ 412 encontrado 412. RMN H: (MeOH- d_4 , 400Hz) 87,61-7,57 (2H, m), 6,94 (2H, $J = 8,8$ Hz, t), 6,81 (2H, $J = 8,8$ Hz, t), 6,47 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,42 (2H, m), 1,85 (6H, s). Análisis elemental: (**Ejemplo 412** con 0,65 equiv. H_2O): C, 62,44; N, 16,55; H, 5,79, (calculado). C = 62,54/62,44; N = 16,35/16,29; H = 5,52/5,61 (experimental).

Ejemplo 417

2-amino-1-(3-(4-clorofenilamino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona.

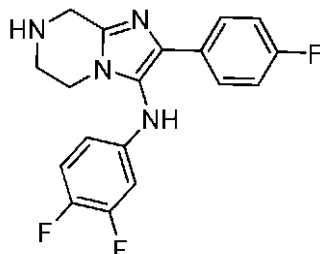


El **Ejemplo 417** se preparó a partir del Compuesto de referencia 36 mediante una reacción de aminación mediada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con p-cloroanilina seguida de una desprotección mediada por HCl 6 N.

Ejemplo 331

5

N-(3,4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-amina



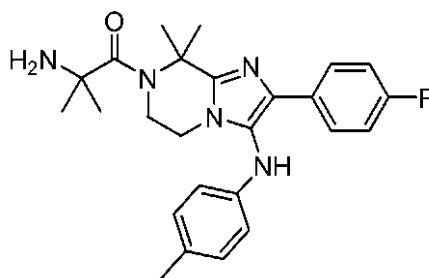
El **Ejemplo 331** se sintetizó a partir del **Compuesto de referencia 19** de la siguiente forma: en un matraz de fondo redondo de 250 ml provisto de 3 bocas purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se introdujo una solución del **Compuesto de referencia 19** (1,5 g, 6,12 mmol) y 4-bromo-1,2-difluorobenceno (2,4 g, 12,44 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (170 mg, 0,19mmol), X-Phos (175 mg, 0,37mmol) y Cs_2CO_3 (4 g, 12,28 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a 120 °C y se agitó durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración y la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar como resultado 1,9 g (87 %) de diaril amina como un sólido de color marrón.

A una solución de la diarilamina obtenida (1,9 g, 5,33mmol) en metanol (50 ml) se añadió PtO_2 (130 mg, 0,57mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a rellenar con hidrógeno. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (50: 1) para dar como resultado el compuesto del título como un sólido de color marrón.

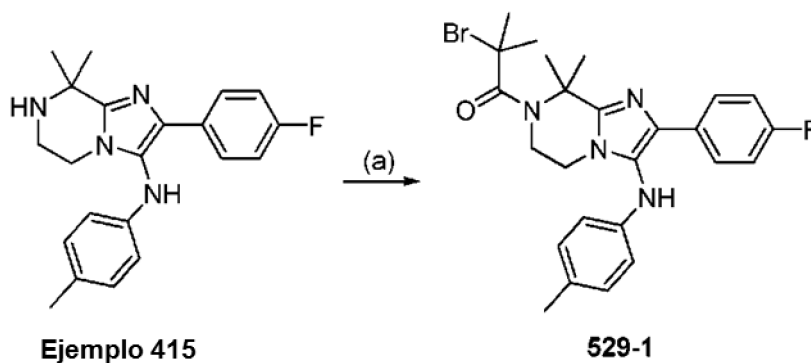
Ejemplo 529

25

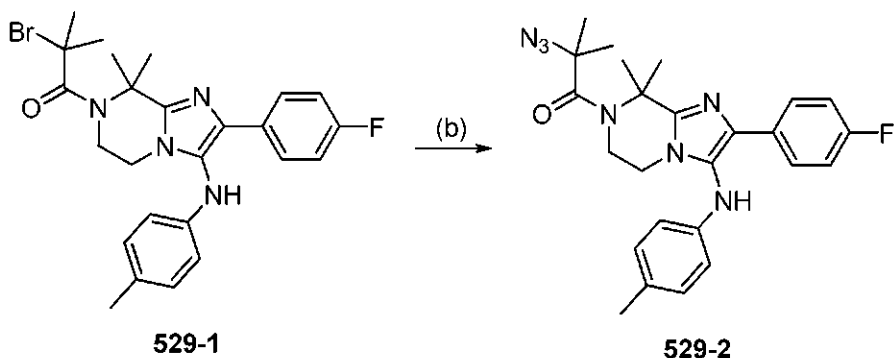
2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(p-tolilamino)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-ona



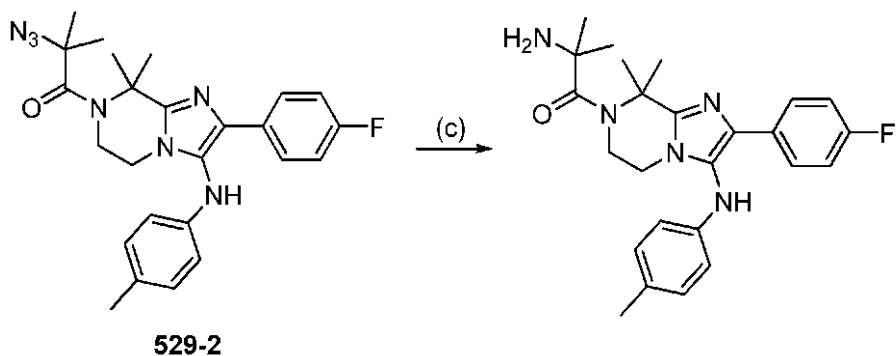
30 El **Ejemplo 529** se preparó a partir del **Ejemplo 415** de la siguiente forma:



5 A una solución agitada del **Ejemplo 415** (21 mg, 0,06 mmol) y Et₃N (83 ml, 0,60 mmol) en 6 ml de DCM se añadió bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo (71 ml, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a purificación mediante LC/MS desencadenada por masas directamente. Las disoluciones obtenidas se concentraron para obtener 22 mg (73 %) del **Compuesto 529-1** como un aceite amarillo después de la neutralización.



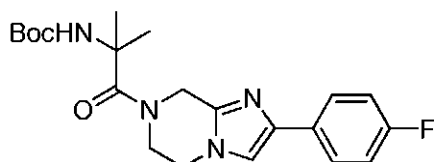
10 A una solución del **Compuesto 529-1** (22 mg, 0,044 mmol) en 3 ml de DCM se añadió NaN₃ (8,6 mg, 0,132 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió directamente a purificación mediante LC/MS desencadenada por masas directamente. La solución MeCN/agua obtenida se combinó y se concentró para obtener 15 mg del **Compuesto 529-2** como un aceite de color amarillo después de la neutralización.



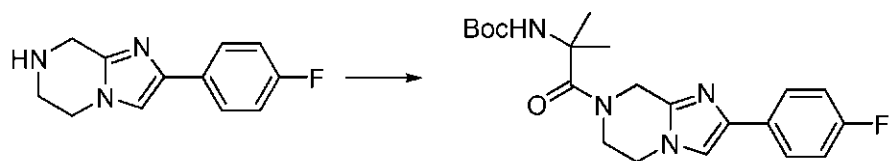
15
20 A una solución del **Compuesto 529-2** (15 mg, 0,033 mmol) en 3 ml de MeOH se añadió Pd/C al 10 % (4 mg, 0,003 mmol) a temperatura ambiente. Se eliminó el aire y se rellenó con H₂. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. La mezcla de reacción se sometió directamente a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener aproximadamente 15 mg (100 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo.

Ejemplo 530

25 1-(2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo.



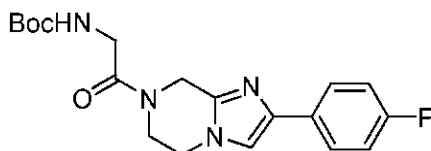
El **Ejemplo 530** se preparó a partir del **Compuesto 540-1** de la siguiente forma:

**540-1**

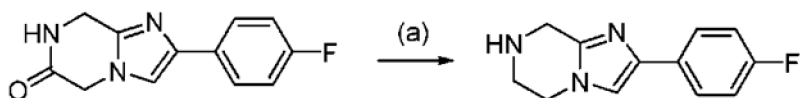
A una solución agitada del **Compuesto 540-1** (1,0 g, 4,61mmol, 1,00 equiv.) en DMF (20 ml) se añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpropanoico (1,12 g, 5,52mmol, 1,20 equiv.), EDC (1,06 g, 5,52mmol, 1,20 equiv.), HOBT (1,8 g, 13,24mmol, 2,87 equiv.), DIEA (1,78 g, 13,80mmol, 2,99 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 60 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y la capa orgánica combinada se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:2-1). Esto dio como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 540

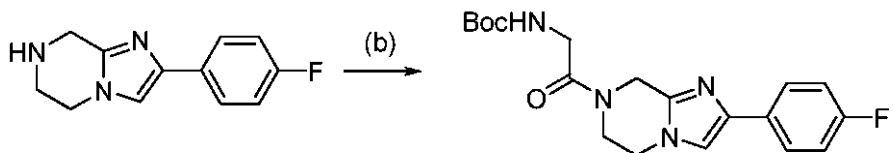
2-(2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo.



El **Ejemplo 540** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 51** de la siguiente forma:

**Compuesto de referencia 51****540-1**

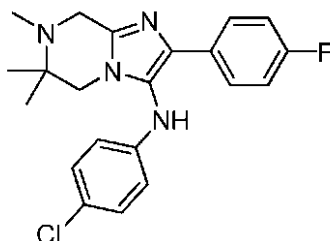
A una solución agitada del **Compuesto de referencia 51** (4,2 g, 18,18mmol, 1,00 equiv.) en THF (150 ml) se añadió $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (45 ml, 2 M) gota a gota con agitación a temperatura ambiente en 10 min. La solución resultante se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 100 ml de metanol. El valor del pH de la solución se ajustó a 1 con HCl concentrado, y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de agua. Se utilizó el carbonato de potasio para ajustar el pH a 10. La solución resultante se extrajo con THF (4 x 200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 3 g (76 %) de **Compuesto 540-1** como un sólido de color blanco.

**540-1**

A una solución agitada del **Compuesto 540-1** (1,0 g, 4,61mmol, 1,00 equiv.) en DMF (20 ml) se añadió ácido (terc-butoxicarbonil)acético (1,2 g, 6,86mmol, 1,49 equiv.) y HATU (5,2 g, 13,68mmol, 2,97 equiv.). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 300 mg (17 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

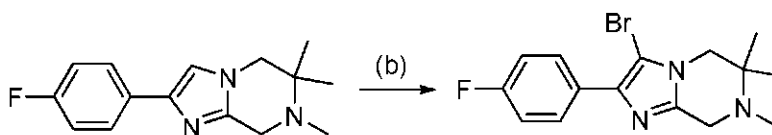
Ejemplo 556

N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6,6,7-trimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,2-a]pirazin-3-amina



5

El **Ejemplo 556** se preparó a partir de la bromación del **Compuesto de referencia 41** mediante una reacción de aminación mediada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con 4-cloroanilina. El procedimiento de bromación se muestra a continuación:

**41-1**

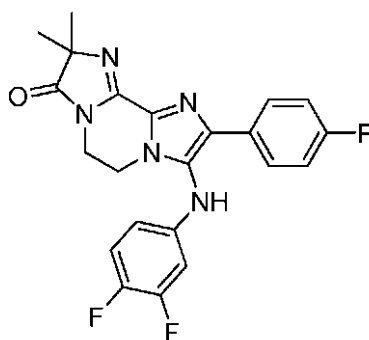
10

A una solución agitada del **Compuesto 41-1** (52 mg, 0,20 mmol) en 6 ml de DCM se añadió Br_2 (11,3 ml, 0,22 mmol) en 2 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó en un rotavapor a una temperatura no superior a 20 °C. Tras la neutralización, el residuo se sometió a purificación mediante cromatografía instantánea (40 g, 0-10 % de metanol en DCM, 50 min, carga seca) para obtener 59 mg (87 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

15

Ejemplo 645

20 8-(3,4-difluorofenilamino)-9-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a:2',1'-c]pirazin-3(2H)-ona



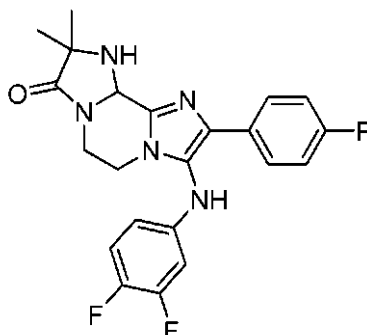
25

El **Ejemplo 645** se preparó a partir del **Ejemplo 29** por el siguiente procedimiento: a una solución agitada del **Ejemplo 29** (12 mg, 0,03 mmol) se añadió MnO_2 (52 mg, 0,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. El ensayo mediante LC/MS mostró que el **Ejemplo 29** había desaparecido prácticamente y que el producto deseado ($[M+1] = 526$) se había detectado como uno de los picos mayoritarios. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener el **Ejemplo 645**.

30

Ejemplo 646

8-(3,4-difluorofenilamino)-9-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,2,5,6-tetrahidroimidazo[1,2-a:2',1'-c]pirazin-3(10bH)-ona



5

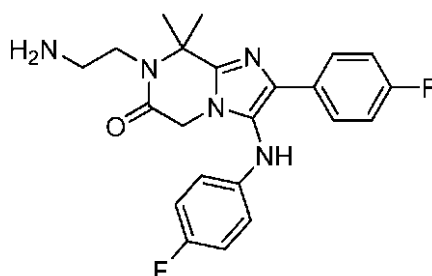
El **Ejemplo 646** se preparó a partir del **Ejemplo 29** por el siguiente procedimiento: a una solución agitada del **Ejemplo 29** (12 mg, 0,03 mmol) se añadió MnO_2 (52 mg, 0,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. El ensayo mediante LC/MS mostró que el **Ejemplo 29** había desaparecido prácticamente y que el producto deseado ($[M+1] = 528$) se había detectado como uno de los picos mayoritarios. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener el **Ejemplo 646**.

10

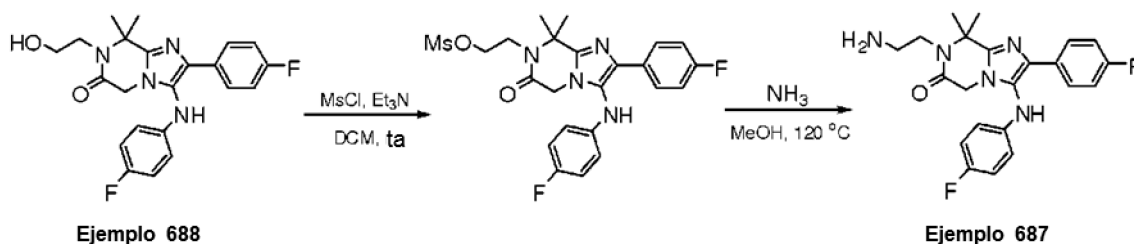
Ejemplo 687

15

7-(2-aminoetil)-2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona.



20 El **Ejemplo 687** se preparó a partir del **Ejemplo 688** mediante las siguientes etapas:



Ejemplo 688

Ejemplo 687

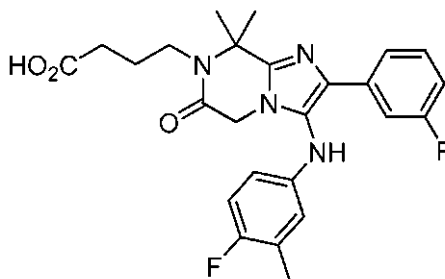
25 A una solución agitada del **Ejemplo 688** (22 mg, 0,05 mmol) y Et_3N (42 ml, 0,30 mmol) en 3 ml de DCM se añadieron MsCl (12 ml, 0,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. El ensayo mediante HPLC/MS mostró que el **Ejemplo 688** había desaparecido en su totalidad y que el producto deseado ($[M+1] = 519$) se había detectado como el único pico mayoritario. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por masas para obtener 18 mg de mesilato. A una solución agitada del mesilato (5 mg, 0,01 mmol) en 2 ml de DCM se añadió 1 ml de en MeOH 5 M. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 20 min en un horno microondas. El ensayo mediante HPLC/MS mostró que el mesilato había desaparecido en su totalidad y que el **Ejemplo 687** ($[M+1] = 440$) se había formado como uno de los picos mayoritarios. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por masas para obtener 3 mg de **Ejemplo 687**.

30

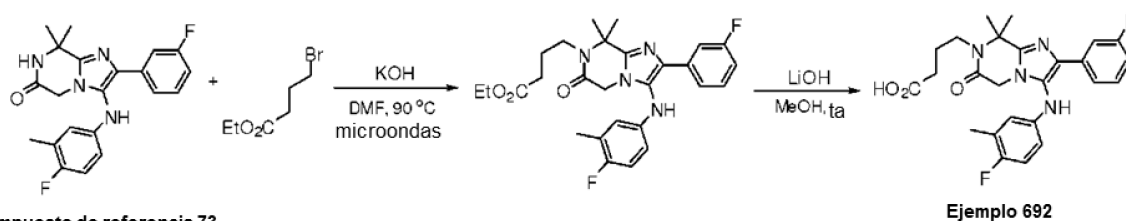
Ejemplo 692

Ácido 4-(3-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)butanoico.

5



El **Ejemplo 692** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 73** mediante las siguientes etapas:



10

Compuesto de referencia 73**Ejemplo 692**

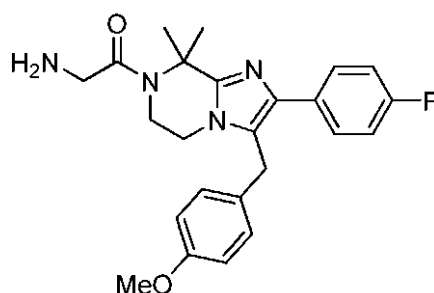
A una solución del **Compuesto de referencia 73** (10 mg, 0,03 mmol) en 3 ml de DMF se añadió KOH (8 mg, 0,12 mmol), y 4-bromobutanoato de etilo (24 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en un horno de microondas a 90 °C durante 20 minutos. El ensayo mediante LC/MS mostró que el 50 % del material de partida había desaparecido y que el producto deseado ($[M+1] = 497$) era el producto mayoritario. La mezcla de reacción se filtró y se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por masas para obtener el éster como un aceite incoloro. El éster obtenido se hidrolizó mediante LiOH para obtener el **Ejemplo 692**.

15

Ejemplo 695

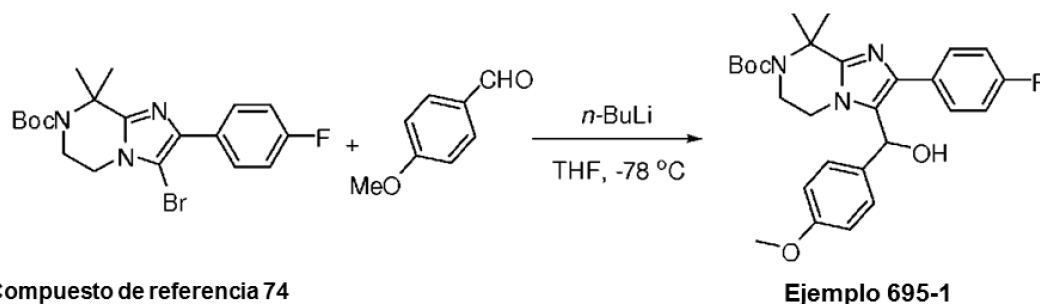
20

2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona

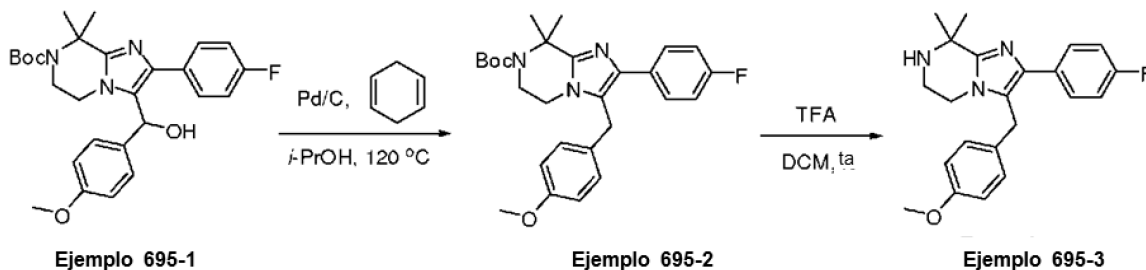


25

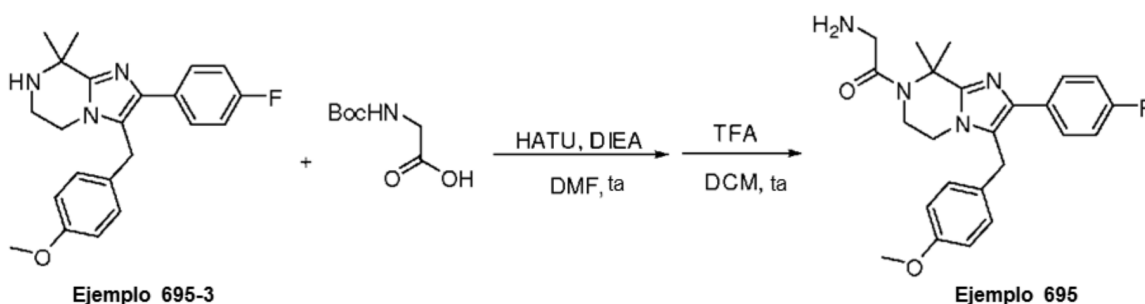
El **Ejemplo 695** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 74** mediante las siguientes etapas:

**Compuesto de referencia 74****Ejemplo 695-1**

5 A una solución del **Compuesto de referencia 74** (21 mg, 0,05 mmol) en 3 ml de THF seco se añadió 2,5 N (0,025 ml, 0,06 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y (II) (41 mg, 0,30 mmol) en 1 ml de THF seco se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas más mientras que la temperatura aumentaba hasta temperatura ambiente. El ensayo mediante LC/MS mostró que el material de partida había desaparecido en su totalidad y que el producto aducto deseado del **Ejemplo 695-1** (20 mg, 84 %) se había aislado como el producto mayoritario.



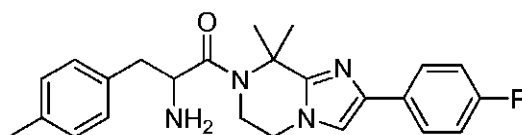
10 A una solución del **Ejemplo 695-1** (10 mg, 0,021 mmol) en 3 ml de i-PrOH se añadieron Pd/C al 10 % (3 mg, 0,004 mmol) y 1,4-ciclohexadieno (20 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas en un tubo Q. El ensayo mediante LC/MS mostró que el material de partida había desaparecido y que había un pico mayoritario con [M+1] = 466 era el producto mayoritario, que correspondía al producto deseado. El sólido se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 16 mg del producto bruto del **Ejemplo 695-2** como un aceite de color marrón. El **Ejemplo 695-2** se sometió a desprotección mediada por TFA para obtener 3 mg del **Ejemplo 695-3** ([M+1] = 366).



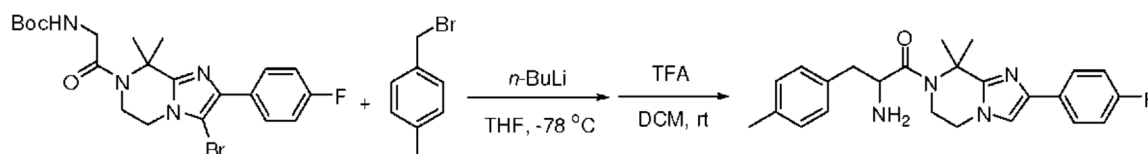
20 A una solución agitada del **Ejemplo 695-3** (4 mg, 0,01 mmol) y ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)acético (5,2 mg, 0,03 mmol) en 2 ml de DMF se añadió HATU (12 mg, 0,03 mmol) y DIEA (5,2 ml, 0,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. El ensayo mediante LC/MS mostró que el material de partida había desaparecido prácticamente y que el aducto deseado ([M+1] = 523) se había formado como uno de los picos mayoritarios. La reacción se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener el aducto, que se sometió a desprotección mediada por TFA para obtener 6 mg del **Ejemplo 695** ([M+1] = 422).

Ejemplo 700

30 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-3-p-tolilpropan-1-ona.



35 El **Ejemplo 700** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 35** mediante las siguientes etapas:



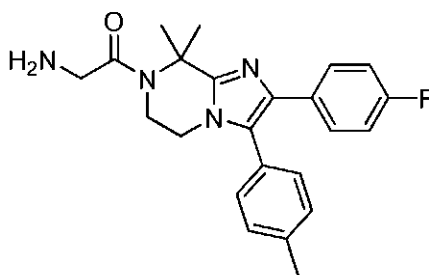
Compuesto de referencia 35

Ejemplo 700

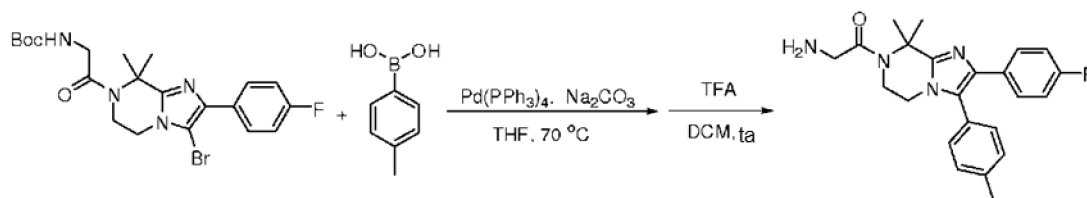
A una solución del **Compuesto de referencia 35** (48 mg, 0,10 mmol) en 3 ml de THF seco se añadió n-BuLi 2,2 N (0,11 ml, 0,24 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y 1-(bromometilbenceno) (111 mg, 0,60 mmol) en 1 ml de THF seco se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas más mientras que la temperatura aumentaba hasta temperatura ambiente. El ensayo mediante LC/MS mostró que el material de partida había desaparecido y aducto. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa de NH_4Cl y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 28 mg del aducto como un aceite transparente. Este se sometió a desprotección mediada por TFA para obtener el **Ejemplo 700**.

Ejemplo 704

2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-p-tolil-5,6-dihidroimidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona



El **Ejemplo 704** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 35** mediante las siguientes etapas:



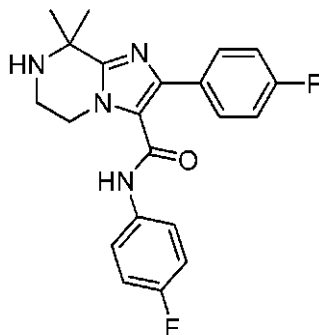
Compuesto de referencia 35

Ejemplo 704

El **Compuesto de referencia 35** (48 mg, 0,10 mmol), ácido p-tolilborónico (27 mg, 0,20 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol), y Na_2CO_3 (0,20 ml, 0,20 mmol) se combinaron en un vial de 40 ml. Se añadieron 5 ml de THF. La mezcla de reacción se desgasificó por evacuación repetida y rellenado con nitrógeno. Y la mezcla de reacción se agitó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. El ensayo mediante LC/MS mostró que el **Compuesto de referencia 35** había desaparecido prácticamente y que el aducto deseado se había detectado como uno de los picos mayoritarios. El sólido se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante purificación por HPLC desencadenada por masas para obtener 22 mg del aducto deseado. Este se sometió a desprotección mediada por TFA para obtener el **Ejemplo 704**.

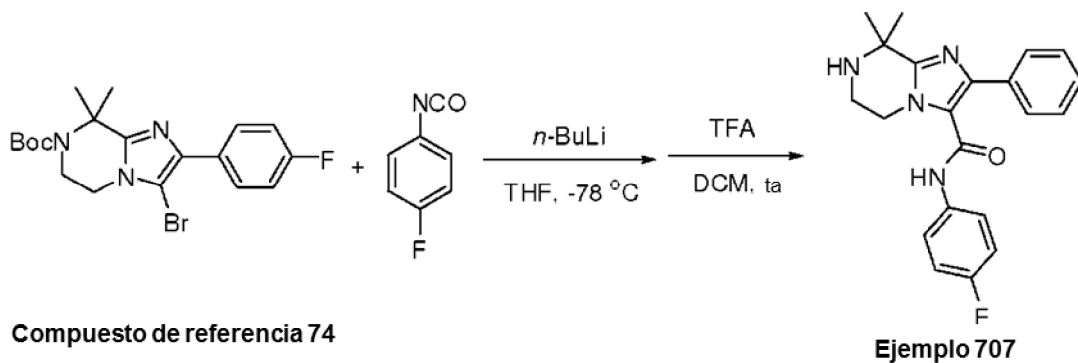
Ejemplo 707

N,2-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazine-3-carboxamida.



5

El **Ejemplo 707** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 74** mediante las siguientes etapas:



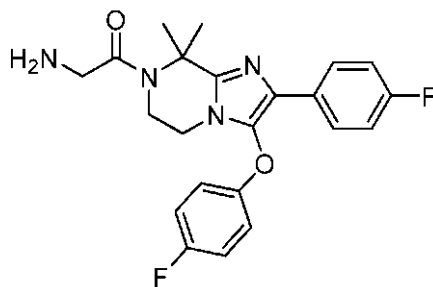
10

A una solución del **Compuesto de referencia 74** (21 mg, 0,05 mmol) en 3 ml de THF seco se añadió n-BuLi 2,5 N (0,04 ml, 0,10 mmol) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y (1-fluoro-4-isocianatobenceno) (41 mg, 0,30 mmol) en 1 ml de THF seco se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas más mientras que la temperatura aumentaba hasta temperatura ambiente. El ensayo mediante LC/MS mostró que el material de partida había desaparecido en su totalidad y que el aducto deseado se detectaba como el pico mayoritario. El sólido se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 56 mg del aducto deseado como un aceite de color marrón. El aducto se sometió a desprotección mediada por TFA para obtener 22 mg del **Ejemplo 707** ($[M+1] = 393$) como un sólido de color amarillo.

15

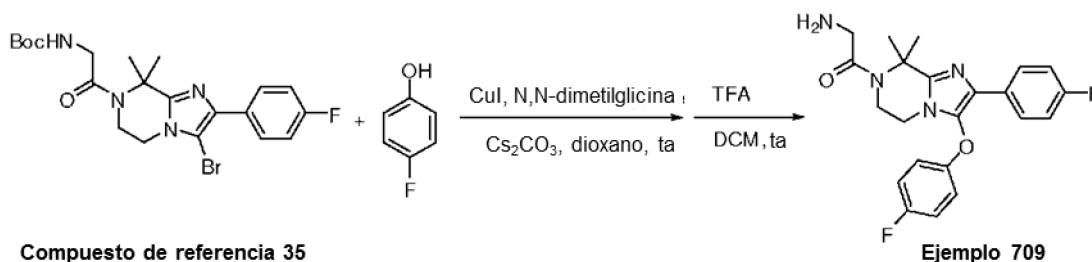
Ejemplo 709

2-amino-1-(3-(4-fluorofenoxi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona



25

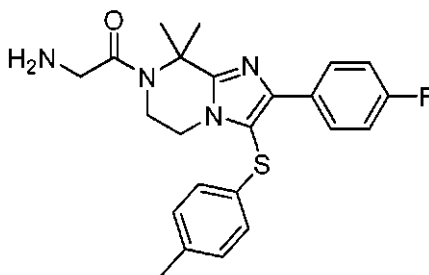
El **Ejemplo 709** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 35** mediante las siguientes etapas:



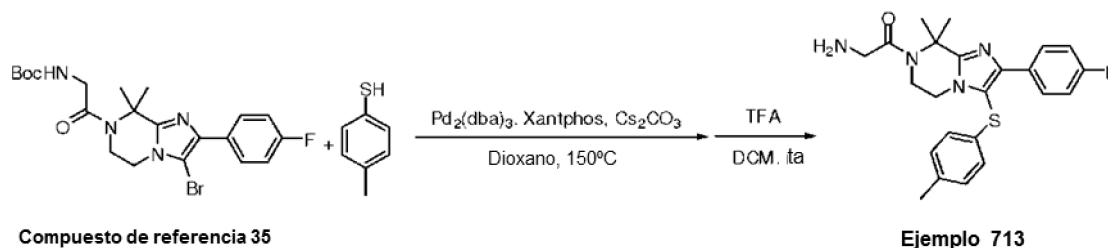
- 5 A una solución del **Compuesto de referencia 35** (48 mg, 0,10 mmol) en 5 ml de dioxano se añadieron 4-fluorofenol (34 mg, 0,30 mmol), CuI (3,8 mg, 0,02 mmol), N,N-dimetilglicina (4,1 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó bajo atmósfera de N₂ a 120 °C durante toda la noche. El ensayo mediante LC/MS mostró que el material de partida había desaparecido en su totalidad y que el aducto deseado ([M+1] = 513) se detectaba como el pico mayoritario. El sólido se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante purificación por HPLC desencadenada por masas para obtener 28 mg del aducto deseado. Este se desprotegió con TFA para obtener el **Ejemplo 709**.

Ejemplo 713

- 15 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(p-tolilthio)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanon



El **Ejemplo 713** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 35** mediante las siguientes etapas:

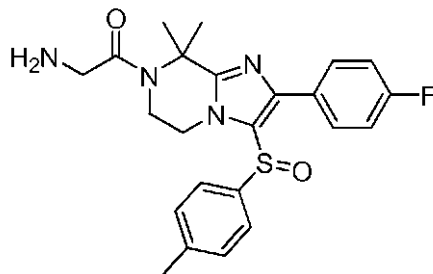


- 20 A una solución del **Compuesto de referencia 35** (24 mg, 0,05 mmol) en 3 ml de dioxano se añadieron 4-metilbencenotiol (17 mg, 0,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,2 mg, 0,01 mmol), Xantphos (12 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (33 mg, 0,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó bajo atmósfera de N₂ a 150 °C durante toda la noche. El ensayo mediante LC/MS mostró que aproximadamente un 50 % del material de partida permanecía y que el aducto deseado era uno de los picos mayoritarios ([M+1] = 525). El sólido se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 32 mg del aducto como un aceite de color marrón. Este se desprotegió con TFA para obtener el **Ejemplo 713**.

30

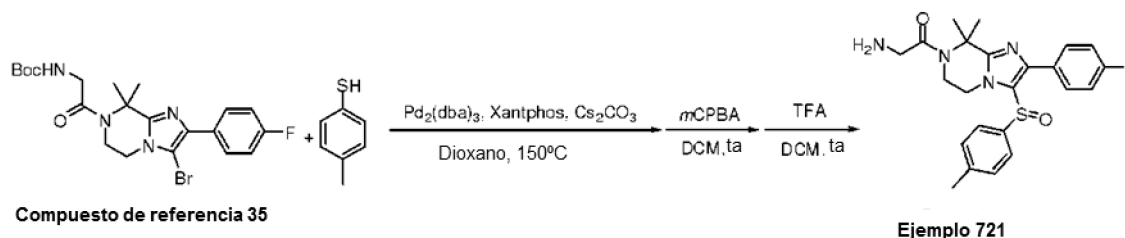
Ejemplo 721

2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(p-tolilsulfinil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanolona



5

El **Ejemplo 721** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 35** mediante las siguientes etapas:



10

A una solución del **Compuesto de referencia 35** (24 mg, 0,05 mmol) en 3 ml de dioxano se añadieron 4-metilbencenotiol (17 mg, 0,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,2 mg, 0,01 mmol), Xantphos (12 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (33 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó bajo atmósfera de N₂ a 150 °C durante toda la noche. El ensayo mediante LC/MS mostró que aproximadamente un 50 % del material de partida permanecía y que el aducto deseado era uno de los picos mayoritarios ([M+1] = 525). El sólido se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 32 mg del aducto como un aceite de color marrón. A una solución del aducto (32 mg, 0,061 mmol) en 10 ml de DCM se añadió mCPBA (63 mg, 0,37 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El ensayo mediante LC/MS mostró que el material de partida había desaparecido en su totalidad y que el sulfóxido deseado ([M+1] = 557) era el pico mayoritario. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa de NH₄Cl y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 27 mg del sulfóxido deseado como un aceite transparente. Este se desprotegió con TFA para obtener el **Ejemplo 721**.

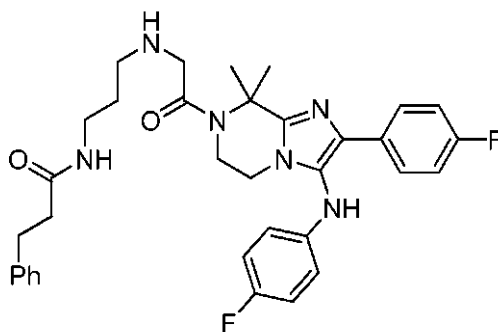
15

20

25

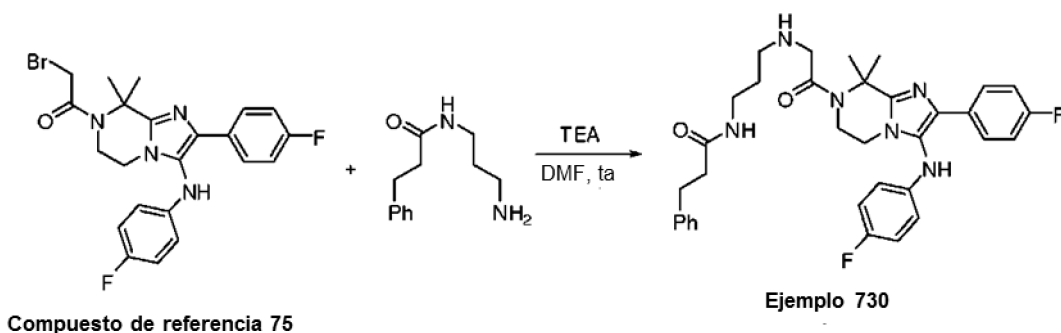
Ejemplo 730

N-(3-(2-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-oxoetilamino)propil)-3-fenilpropanamida



30

El **Ejemplo 730** se preparó a partir del **Compuesto de referencia 75** de la siguiente forma:

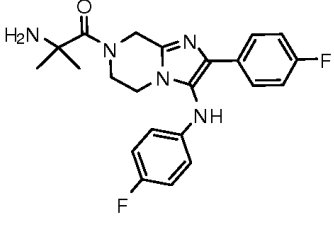
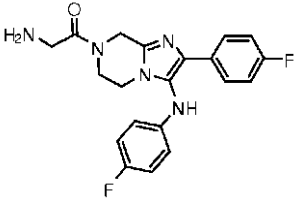
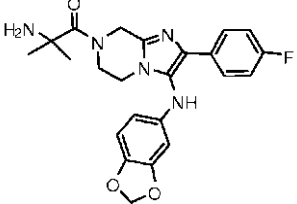
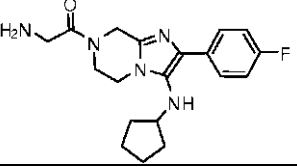
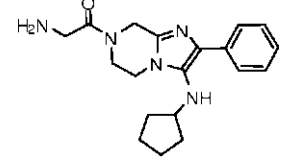
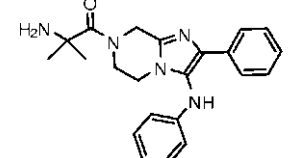


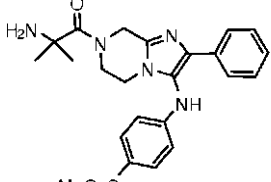
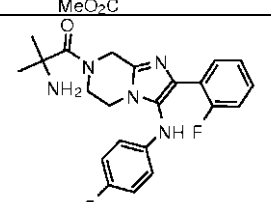
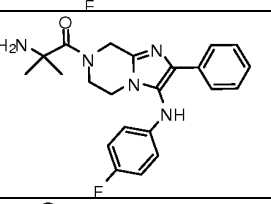
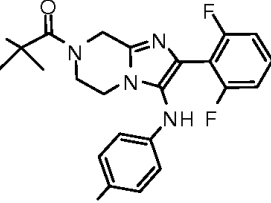
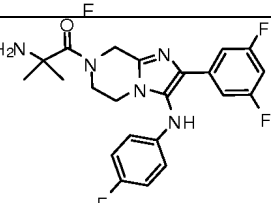
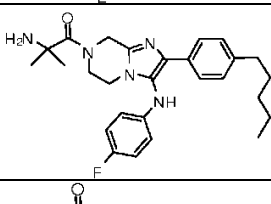
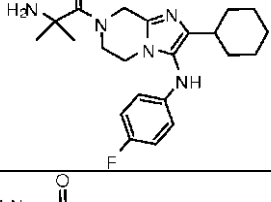
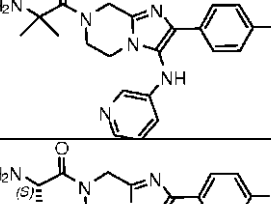
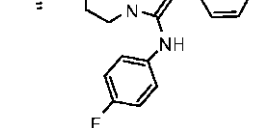
5 A una solución del **Compuesto de referencia 75** (10 mg, 0,02 mmol) en 2 ml de DMF se añadió N-(3-aminopropil)-3-fenilpropanamida (9 mg, 0,04 mmol) y Et₃N (21 ml, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. El ensayo mediante HPLC/MS mostró que el material de partida había desaparecido y que el producto deseado ([M+1] = 601) se detectaba como el pico mayoritario. La mezcla de reacción se sometió a purificación mediante HPLC desencadenada por MS para obtener 8 mg del **Ejemplo 730**.

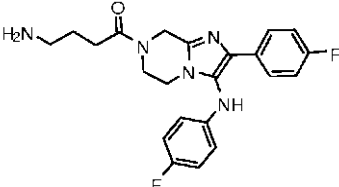
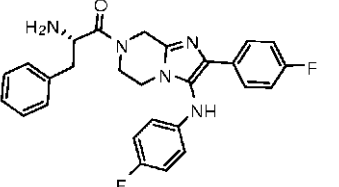
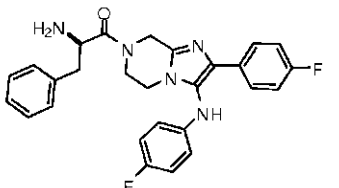
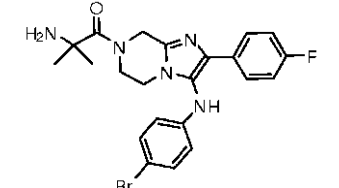
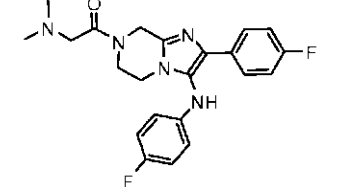
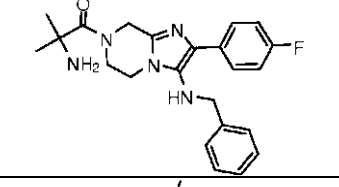
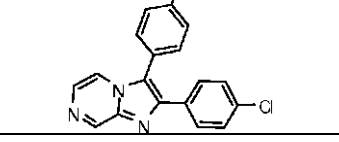
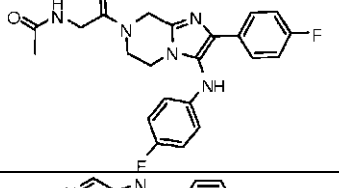
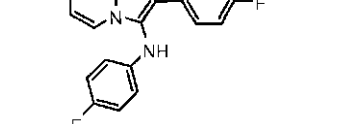
10 Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, usando materiales de partida adecuados, se obtuvieron los siguientes compuestos de Fórmula Ia, Ib o Ic tal como se han identificado en la Tabla 2. La Tabla 2 también documenta los datos físicos obtenidos a partir de los ejemplos asociados anteriormente.

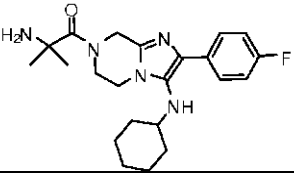
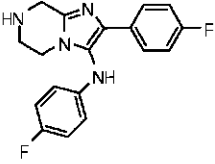
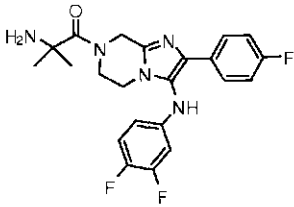
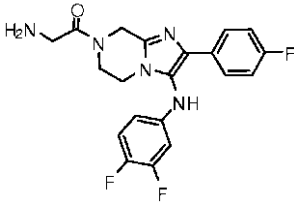
Tabla 2

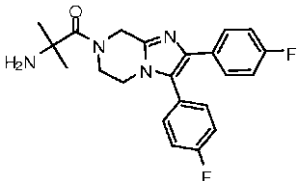
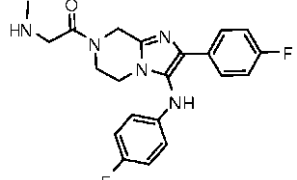
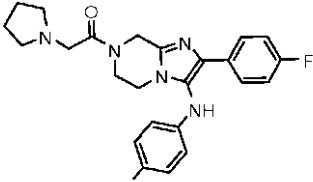
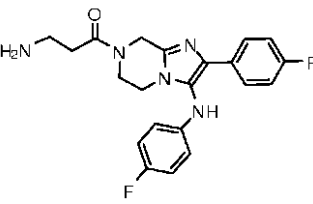
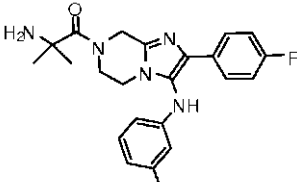
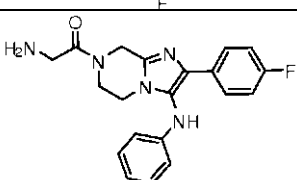
Compuesto	Estructura	Datos físicos MS (m/z) y/o RMN ¹ H	CE ₅₀ cepa 3D7 (μM)	CE ₅₀ cepa W2 (μM)
1		392,5 (M+1).	0,46	0,473
2		376,4 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ 400 Hz) δ 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7-19 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 5,08 (m, 1H); 4,85-4,67 (m, 2H); 3,93-3,38 (1H, 6H); 2,17-2,08 (ss, 6H).	3,48	3,348

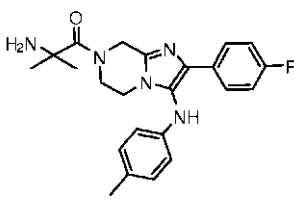
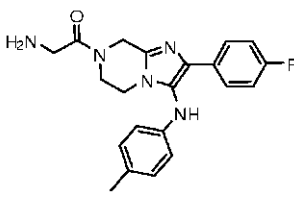
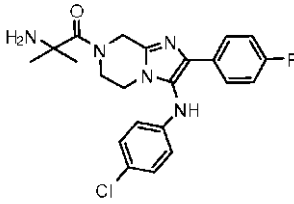
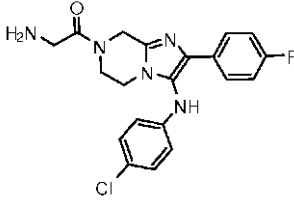
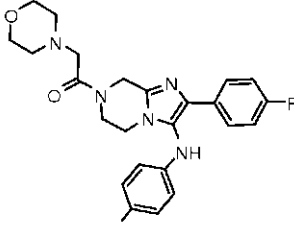
3		<p>412,2 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-d₄, 400 Hz) δ 7,70 7,67 (m, 2H); 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2K), 6,97(t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,8-6,77 (1H, 2H); 5,16 (s, 2H); 4,24 (m, 2H), 4,07 (m, 2H); 1,76 (s, 6H). Análisis elemental: (compuesto + 2HCl + 0,50 H₂O): Análisis elemental: % C, 53,56; H, 5,31; N, 14,19 (calculado). %C =53,98/53,69; %N = 14,07/13,97; %H = 5,16/4,98 (experimental).</p>	0,02	0,025
4		<p>384,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,59-7,56 (m, 2H); 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 6,86 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 6,68-6,65 (m, 2H); 5,04-5,00 (m, 2H); 4,08-3,92 (m, 6H).</p>	0,02	0,023
5		438,2 (M+1).	4,33	>8,9
6		358,4 (M+1).	4,38	4,643
7		340,4 (M+1).	15,82	7,78
8		376,4 (M+1).	0,62	0,501

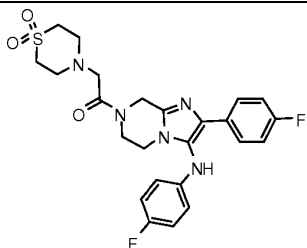
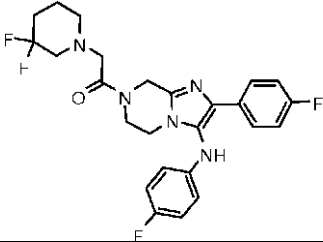
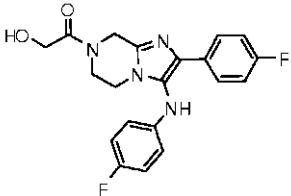
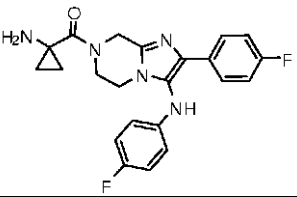
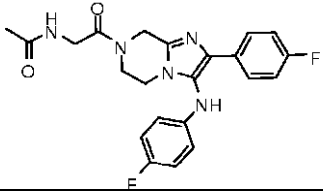
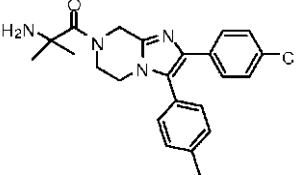
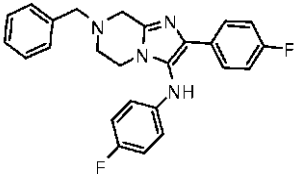
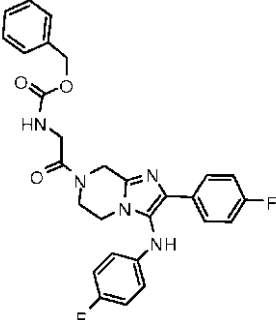
9		434,4 (M+1).	13,84	3,988
10		412,4 (M+1)	1,39	1,284
11		394,4 (M+1).	0,2	0,168
12		448,4 (M+1).	7,4	2,956
13		430,4 (M+1).	0,26	0,137
14		464,5 (M+1).	3,59	5,871
15		400,4 (M+1).	2,63	2,111
16		395,4 (M+1).	14,13	3,325
17		398,4 (M+1).	0,09	0,064

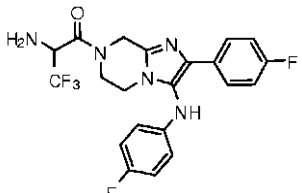
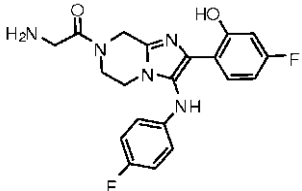
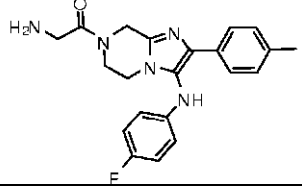
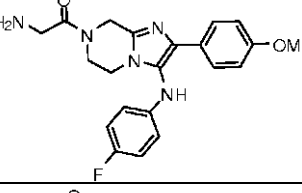
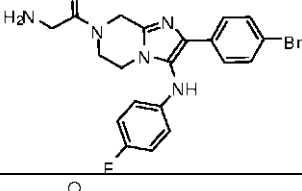
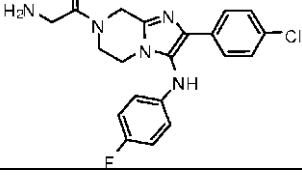
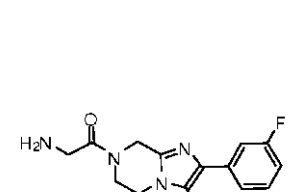
18		412,2 (M+1).	12,27	8,139
19		474,2 (M+1).	0,07	0,059
20		474,2 (M+1).	0,11	0,121
21		474,0 (M+1).	0,1	0,078
22		412,2 (M+1)	1,3	0,691
23		408,2 (M+1).	>10,58	10,489
24		320,3 (M+1).	8,92	2,862
25		426,2 (M+1).	>10,6	4,347
26		323,3 (M+1).	>10	5,521

27		400,2 (M+1).	9,61	5,984
28		327,2 (M+1) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,81-7,72 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,56-6,52 (1H, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,02 (m, 2H)	0,2	0,175
29		430,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,64-7,70 (m, 1H); 6,95-6,91 (m, 3H); 6,33-6,39 (1H, 1H); 6,27-6,22 (1H, 1H); 4,97 (s, 2H); 4,17 (m, 2H); 3,73 (t, J = 2,8 Hz, 2H); 1,36 (s, 6H). Análisis elemental: (compuesto + 2HCl + 0,40 H ₂ O): Análisis elemental: % C, 51,85; %H, 4,91; %N,	0,03	0,036
30		13,74; (calculado). %C = 51,73, 51,85; %N = 13,5-13,51; %H = 4,87, 4,94 (experimental). 402,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,64-7,59 (2H, 6,96-6,89 (m, 2H), 6,38-6,34 (m, 1H); 6,27-6,23 (m, 1H); 4,74-4,63 (m, 2H); 3,94-3,41 (m, 6H).	0,03	0,023

31		397,2 (M+1)	13,08	6,893
32		398,2 (M+1).	0,21	0,219
33		438,2 (M+1)	0,74	1,617
34		398,4 (M+1) RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,64-7,60 (m, 2H); 6,93-6,87 (m, 2H); 6,80-6,75 (m, 2H), 6,49-6,45 (m, 2H), 4,71-4,70 (m, 2H), 3,85 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 3,82 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 2,83 (m, 2H); 2,54 (m, 2H).	0,07	0,075
35		412,2 (M+1)	0,12	0,105
36		384,4 (M+1).	0,05	0,034

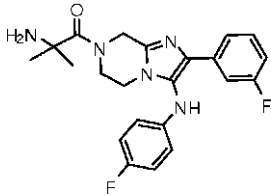
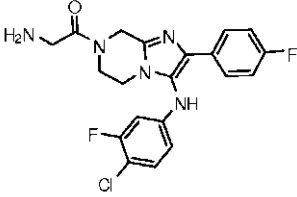
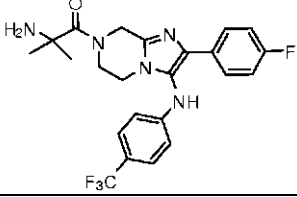
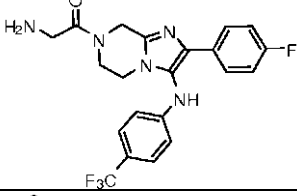
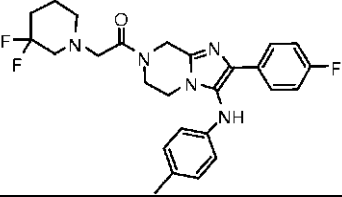
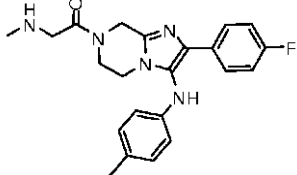
37		408,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ 400 Hz) δ 7,72 (d, 2H); 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,02 (m, 2H), 6,7 (m, 2H); 5,19 (s, 2H); 4,07 (m, 2H), 2,21 (s, 6H); 1,77 (s, 6H)	0,05	0,043
38		380,4 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,74-7,71 (m, 2H); 7,21- 7,17(m, 2H); 7,03 (t, J = 8,8 Hz,, 2H); 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,17-5,15 (1H, 2H); 4,22-3,98 (m, 6H); 2,22 (s, 3H).	0,01	0,013
39		428,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ 400 Hz) δ 7,70 (m, 2H); 7,21 (m, 4H); 6,81 (m, 2H), 4,26 (m, 2H); 4,0 (m, 2H), 1,77 (s, 6H)	0,02	0,024
40		400,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ 400 Hz) δ 7,59-7,56 (m, 2H); 7,15-7,09 (1H, 4H); 6,68-6,65 (m, 2H), 5,05 (m, 2H); 4,04-3,87 (2H,	0,01	0,009
41		454,2 (M+1).	2,65	1,79

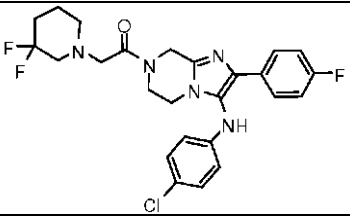
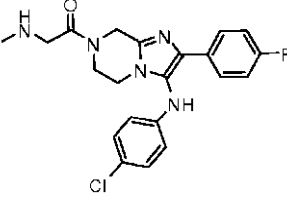
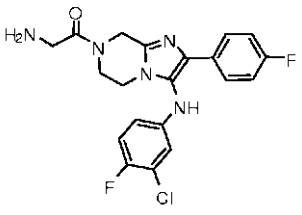
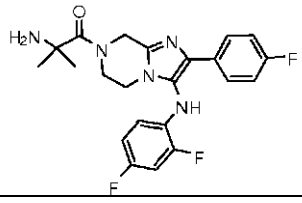
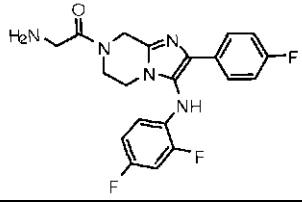
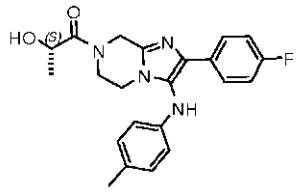
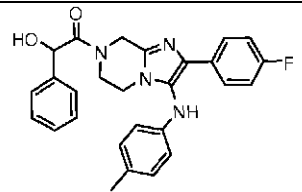
42		502,3 (M+1).	6,1	4,611
43		488,2 (M+1).	0,18	0,149
44		385,2 (M+1)	0,72	0,477
45		410,2 (M+1)	0,98	1,335
46		454,2 (M+1)	13,99	3,11
47		409,2 (M+1)	6,98	6,183
48		417,2 (M+1)	1,84	1,752
49		518,2 (M+1)	2,29	1,9

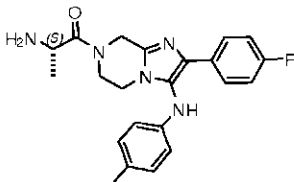
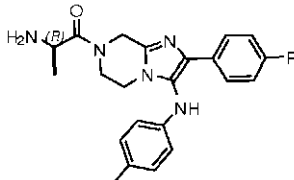
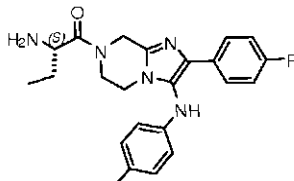
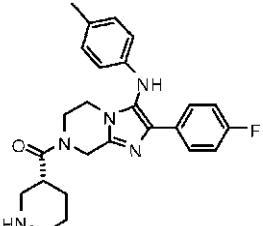
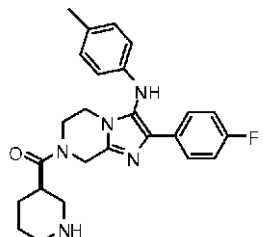
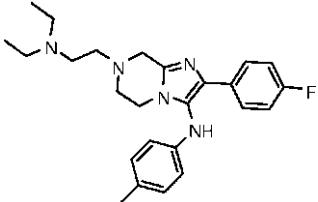
50		452,2 (M+1)	0,18	0,187
51		400,2 (M+1)	0,07	0,062
52		380,2 (M+1)	3,14	3,36
53		396,2 (M+1)	2,27	1,703
54		445,3 (M+1)	1,29	0,764
55		400,3 (M+1)	0,66	0,437
56		384,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,55-7,53 (m, 1H); 7,47-7,45 (m, 2H); 7,15 (m, 1H); 6,96-6,94 (m, 2H); 6,84-6,81 (1H, 2H); 5,20 (m, 2H); 4,25-4,20 (m, 6H), 3,35 (s, NH).	0,01	0,013

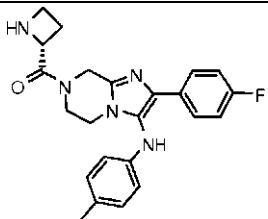
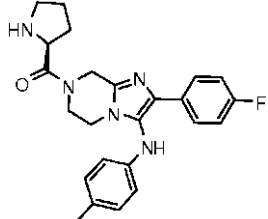
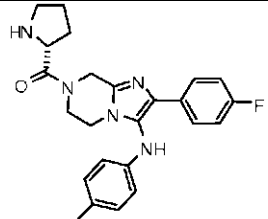
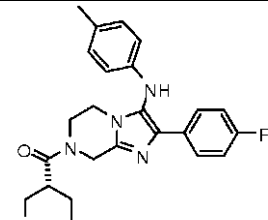
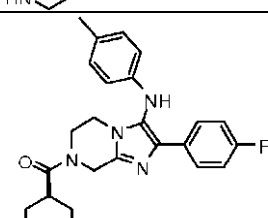
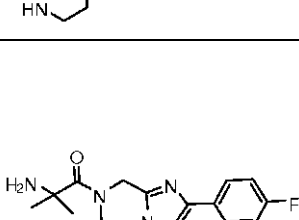
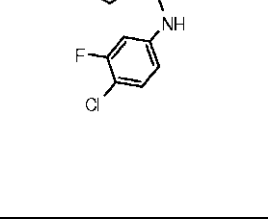
57		474,2 (M+1)	0,31	0,294
58		456,2 (M+1)	0,47	0,28
59		456,2 (M+1)	1,09	0,735
60		470,2 (M+1)	2,46	2,129
61		520,2 (M+1)	9,24	
62		488,2 (M+1)	4,74	4,738
63		520,2 (M+1)	1,95	1,606
64		468,2 (M+1)	9,37	6,465

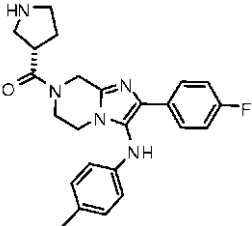
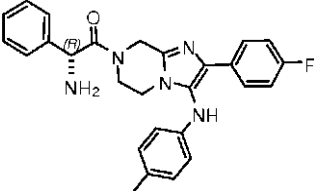
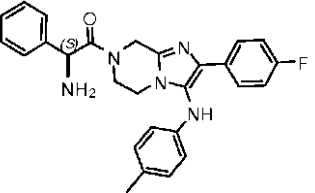
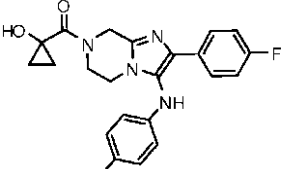
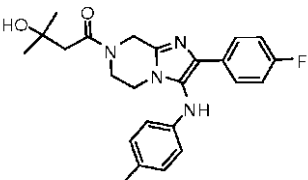
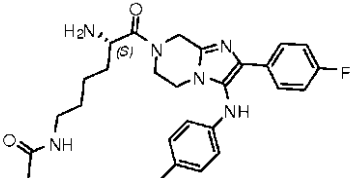
65		448,2 (M+1)	0,47	0,509
66		430,2 (M+1)	0,22	0,244
67		402,2 (M+1)	0,19	0,197
68		424,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-Cl ₄ , 400 Hz) δ 7,71-7,67 (m, 2H); 7,22 (t, J= 8,8 Hz, 2H); 6,97-6,95 (m, 2H), 6,8-6,77 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,19-3,99 (m, 4H), 3,74-3,58 (m, 2H); 2,9-2,82 (m, 1H); 0,98- 0,97 (m, 4H).	0,15	0,264
69		440,2 (M+1).	0,08	0,094

70		<p>412,2 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-d₄, 400 Hz) δ 7,50-7,48 (m, 2H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,18 (m, 1H); 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 6,82-6,79 (1H, 2H); 5,18 (m, 2H); 4,25 (t, J = 4,8 Hz, 2H); 4,07 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 1,76 (s, 6H).</p>	0,05	0,079
71		<p>418,1 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-d₄, 400 Hz) δ 7,7 2H); 7,28-7,22 (m, 2H), 6,71 (m, 1H); 6,64 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,18-4,01 (1H, 6H).</p>	0,0	0,004
72		462,2 (M+1)	0,95	0,589
73		434,2 (M+1)	0,08	0,059
74		484,2 (M+1)	0,07	0,067
75		394,2 (M+1)	0,25	0,19

76		504,2 (M+1)	0,06	0,061
77		414,2 (M+1)	0,06	0,039
78		418,0 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,72-7,68 (m, 2H); 7,23 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 7,08 (t, J = 8,8 Hz, J = 5,8 Hz, 1H); 5,16 (m, 2H); 4,22-4,05, 6H).	0,01	
79		430,2 (M+1)	0,11	0,09
80		402,2 (M+1)	0,06	0,063
81		395,2 (M+1)	0,3	0,449
82		457,2 (M+1)	0,0	0,007

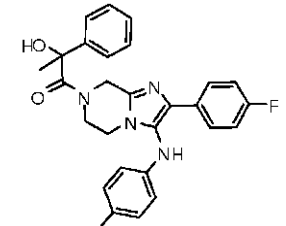
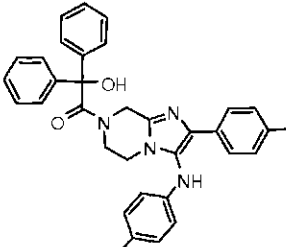
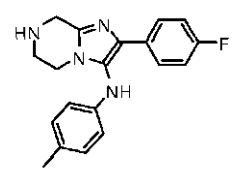
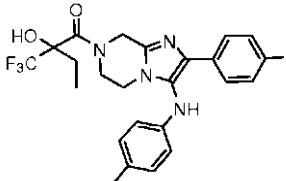
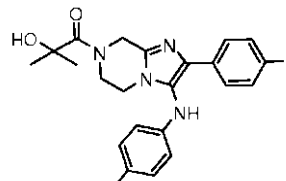
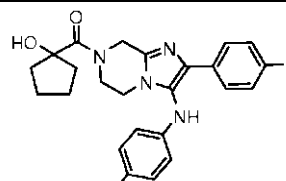
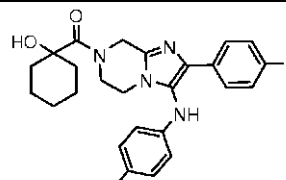
83		394,2 (M+1)	0,08	0,131
84		394,2 (M+1)	0,05	0,074
85		408,2 (M+1)	0,02	0,031
86		434,2 (M+1)	0,71	0,755
87		434,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,71-7,68 (m, 2H); 7,21 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,35-4,96 (m, 2H), 4,37-3,88 (1H, 4H); 3,49-3,31 (1H, 3H); 3,25- 3,13(m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,11-1,8 (1H, 4H)	0,02	0,012
88		422,6 (M+1)	0,15	0,081

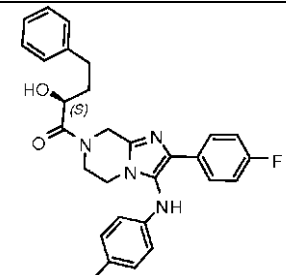
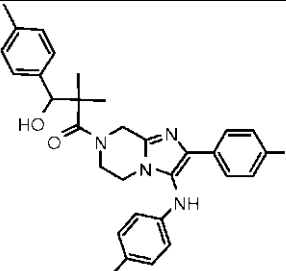
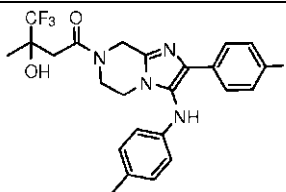
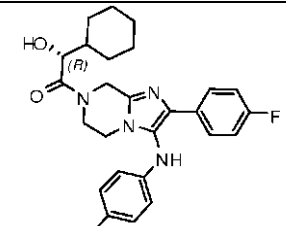
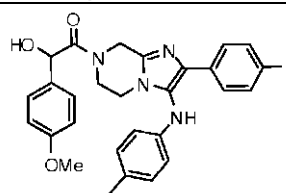
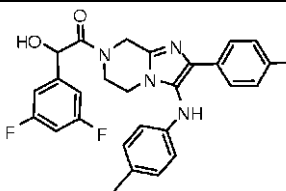
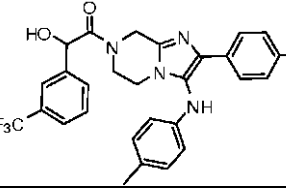
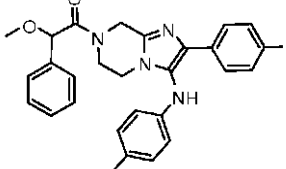
89		406,2 (M+1)	0,05	0,073
90		420,2 (M+1)	0,65	0,6
91		420,2 (M+1)	0,12	0,154
92		434,2 (M+1)	1,3	1,484
93		434,2 (M+1)	1,67	1,512
94		446,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,59-7,56 (m, 2H); 7,2-7,11 (1H, 3H); 6,6-6,57 (1H, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,14 (m, 2H); 3,97 (m, 2H); 1,69 (s, 6H).	0,04	0,052
95		420,2 (M+1)	1,54	0,707

96		420,2 (M+1)	0,58	0,321
97		456,2 (M+1)	0,04	0,021
98		456,2 (M+1)	0,01	0,008
99		407,2 (M+1)	0,81	0,658
100		423,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,78-7,68 (m, 2H); 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 6,64-6,60 (m, 2H) 5,17-5,07 (m, 2H); 4,13-3,86 (m, 4H); 2,7 (s, 2H); 2,22 (2, 3H); 1,32 (s, 6H).	0,15	0,143
101		493,6 (M+1)	5,09	4,373

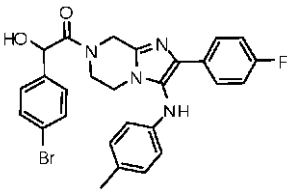
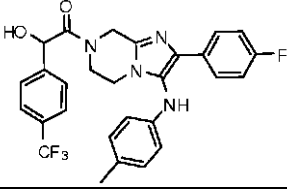
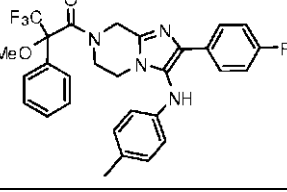
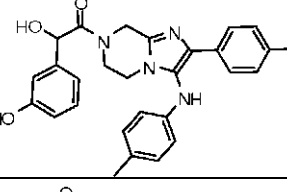
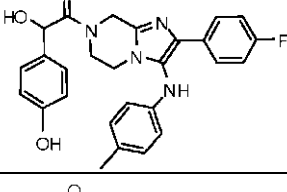
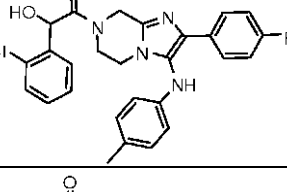
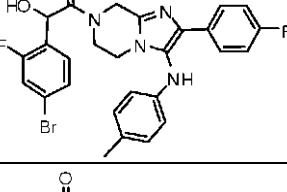
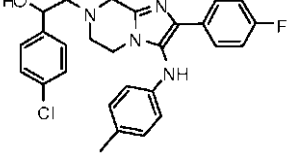
102		547,6 (M+1)	0,65	0,426
103		395,2 (M+1)	1,02	
104		423,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 <i>Hz</i>) δ 8,04-7,73 (m, 2H); 7,02- 6,95(m, 4H); 6,49 (m, 2H), 4,96-4,80 (m, 2H); 4,25-4,08 (1H, 1H); 3,83-3,73 (1H, 2H); 3,76-3,73 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,98 (m, 1H); 0,96 (t, <i>J</i> = 6,8 <i>Hz</i> , 6H).	0,01	0,007
105		435,2 (M+1)	0,85	

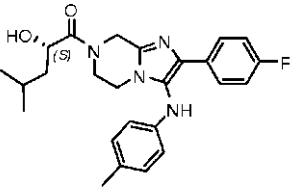
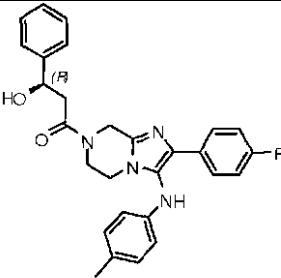
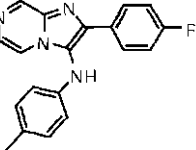
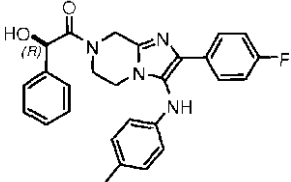
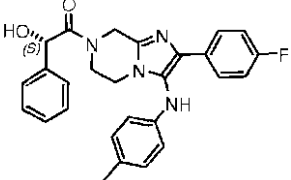
106		<p>471,2 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-d₄, 400 Hz) δ 8,64-7,59 (m, 2H); 7,13-6,85 (m, 9H); 6,83 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 4,73-4,35 (1H, 3H); 3,94-3,49 (1H, 4H); 4,03-3,87, 2H); 2,93-2,88 (1H, 2H); 2,11 (s, 3H),</p>	0,0	0,004
107		475,2 (M+1)	0,01	0,01
108		409,2 (M+1)	0,96	
109		471,2 (M+1)	0,04	
110		<p>437,2 (M+1) RMN ¹H: CMeOH-Cl₄, 400 Hz) δ 7,65-7,62 (m, 2H); 6,92-6,84(m, 4H); 6,49 (m, 2H), 6,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H) 4,95-4,62 (m, 2H); 4,18 (d, J=8,4 Hz, 1H); 4,03-3,87 (1H, 2H); 3,74-3,64, 2H); 2,1 (s, 3H); 0,9 (d, J=7,2 Hz, 9H).</p>	0,02	0,015

111		471,2 (M+1)	0,02	
112		533,6 (M+1)	1,43	
113		323,2 (M+1) RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H), 7,00-6,99 (1H, 4H), 6,49 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).	0,15	0,146
114		409,2 (M+1)	1,34	1,35
115		477,2 (M+1)	0,15	0,153
116		435,2 (M+1)	1,64	1,509
117		449,2 (M+1)	1,26	1,186

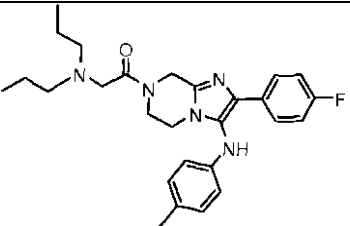
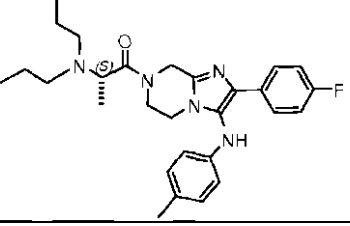
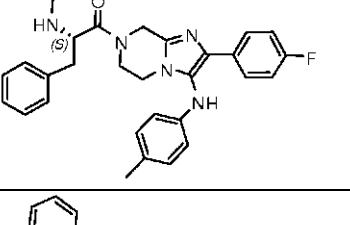
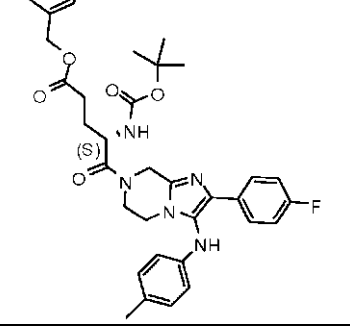
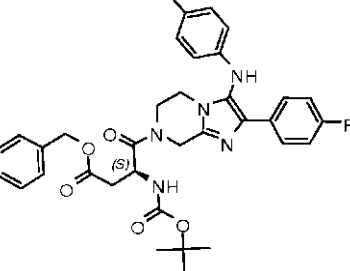
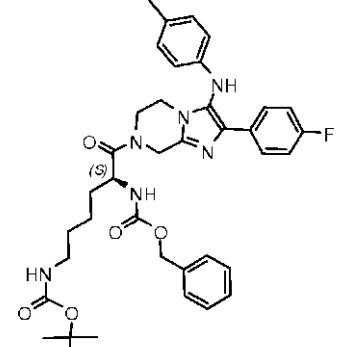
118		485,6 (M+1)	0,15	0,135
119		513,4 (M+1)	4,74	
120		477,2 (M+1)	0,11	0,123
121		463,4 (M+1).	0,02	0,033
122		487,2 (M+1)	0,18	0,154
123		493,2 (M+1)	0,03	
124		525,2 (M+1)	0,04	0,028
125		471,3 (M+1).	0,05	0,044

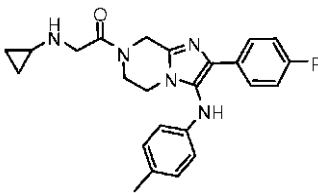
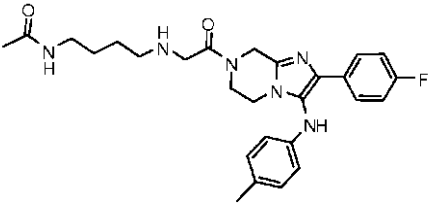
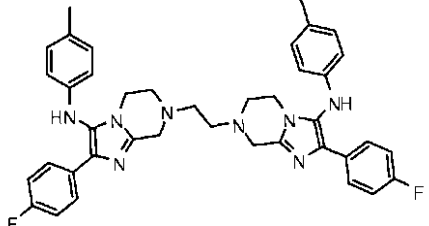
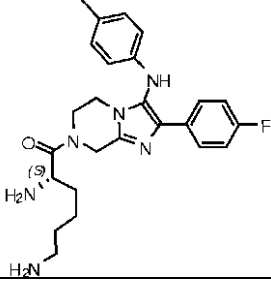
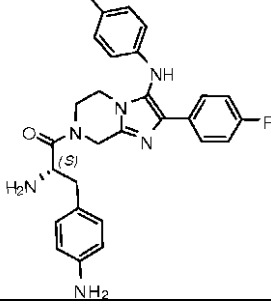
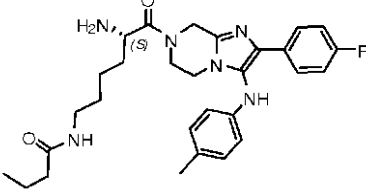
ES 2 477 940 T3

126		536,2 (M+1)	0,1	0,08
127		525,4 (M+1).	0,06	0,051
128		539,2 (M+1)	1,18	0,743
129		473,2 (M+1)	0,01	0,006
130		473,2 (M+1)	0,01	
131		492,0 (M+1)	0,04	0,03
132		554,2 (M+1)	0,1	0,082
133		492,0 (M+1)	0,05	0,039

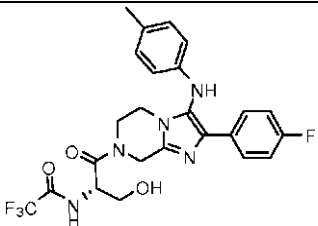
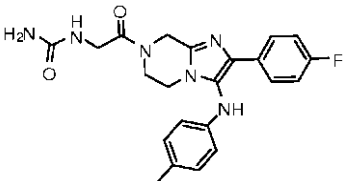
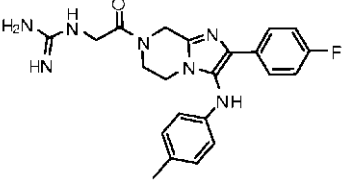
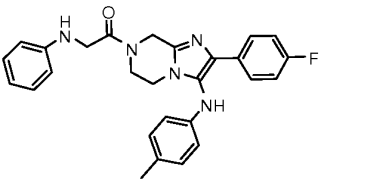
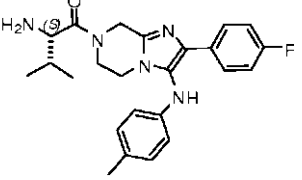
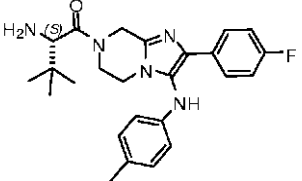
134		<p>437,1 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-d₄, 400 Hz) δ 8,04-7,73 (m, 2H); 7,02- 6,95(m, 4H); 6,50 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,95-4,72 (1H, 2H); 4,59-4,51 (m, 1H); 4,08-3,51 (1H, 4H); 2,20 (s, 3H); 1,86 (m, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 0,96 (d, J=7,2 Hz, 6H),</p>	0,01	0,007
135		471,2 (M+1)	0,05	0,033
136		<p>319,1 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H); 8,03 (dd, J = 1,2 Hz/4,8 Hz, 1H), 7,97 (m, 2H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 2,1 (s, 3H).</p>	2,02	2,693
137		457,2 (M+1)	0,01	0,012
138		457,2 (M+1)	0,01	0,015

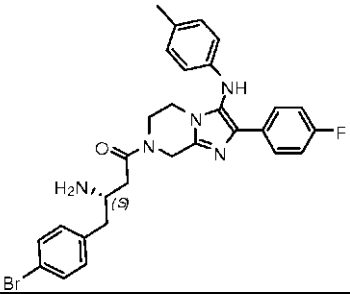
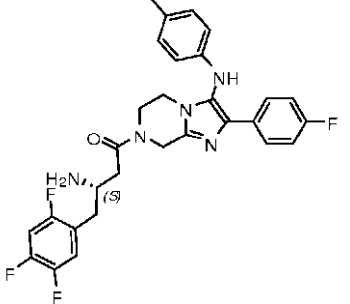
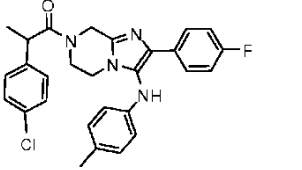
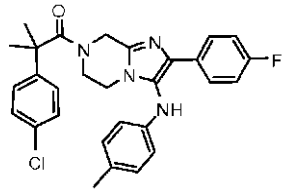
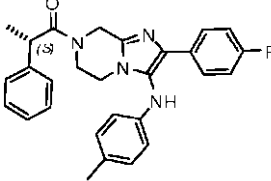
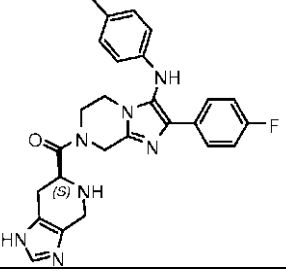
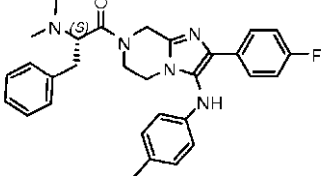
139		420,2 (M+1)	0,16	0,165
140		434,2 (M+1)	0,09	0,128
141		448,2 (M+1)	0,07	0,09
142		462,4 (M+1).	0,08	0,12
143		437,2 (M+1)	0,15	0,219
144		448,2 (M+1)	0,05	0,073
145		477,5 (M+1).	0,09	0,068
146		470,5 (M+1).	0,02	0,014

147		464,5 (M+1).	2,43	1,519
148		478,5 (M+1)	4,06	1,432
149		484,5 (M+1).	0,02	0,011
150		642,5 (M+1)	0,96	0,673
151		628,5 (M+1).	0,82	0,386
152		685,4 (M+1).	3,87	0,873

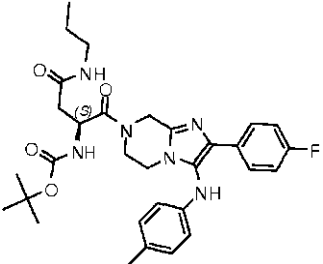
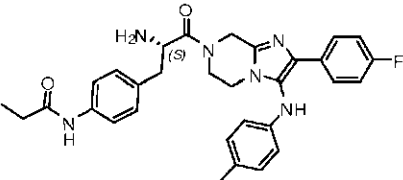
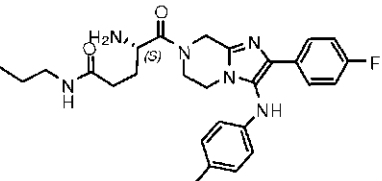
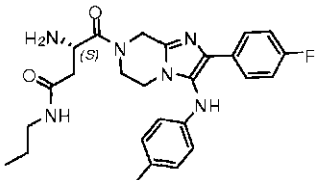
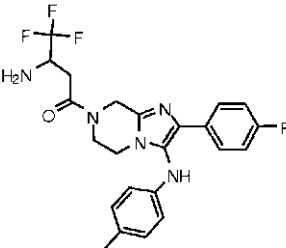
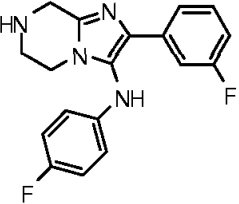
153		420,5 (M+1)	0,06	0,032
154		493,5 (M+1).	4,27	3,411
155		671,6 (M+1).	2,14	0,491
156		451,5 (M+1)	1,83	0,458
157		485,5 (M+1).	0,1	0,097
158		521,5 (M+1).	7,54	4,763

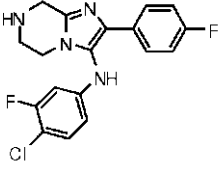
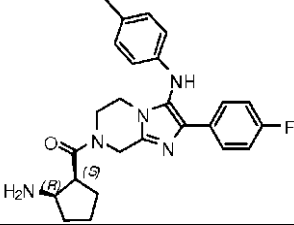
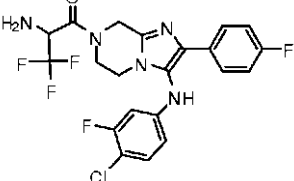
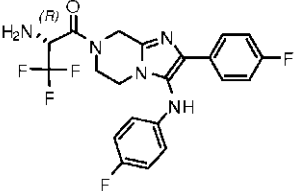
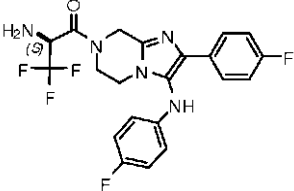
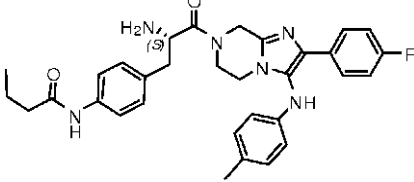
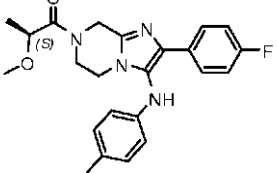
<p>159</p>		<p>925,1 (M+1).</p>	<p>5,7</p>	<p>2,91</p>
<p>160</p>		<p>527,5 (M+1).</p>	<p>4,32</p>	<p>2,39</p>
<p>161</p>		<p>468,2 (M+1)</p>	<p>0,54</p>	<p>0,51</p>
<p>162</p>		<p>420,5 (M+1).</p>	<p>1,78</p>	<p>1,376</p>
<p>163</p>		<p>410,1 (M+1)</p>	<p>0,02</p>	<p>0,026</p>

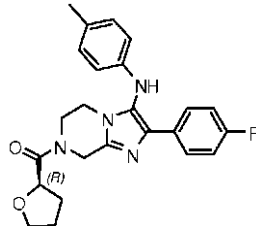
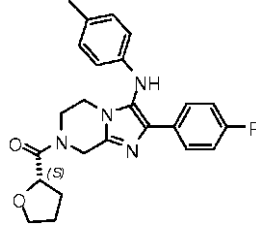
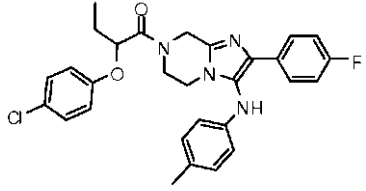
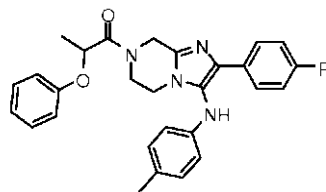
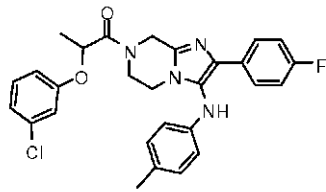
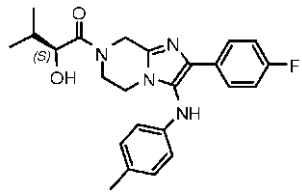
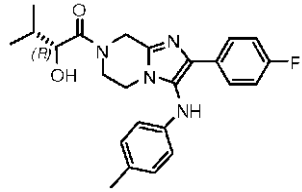
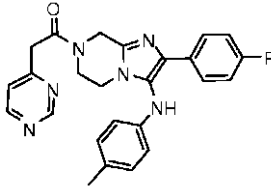
164		506,2 (M+1)	>9,81	3,757
166		423,2 (M+1)	2,87	2,229
167		422,2 (M+1)	0,18	0,145
168		456,2 (M+1)	0,01	0,011
169		422,5 (M+1) RMN ¹ H: MeOH-d* 400 Hz) δ 7,59-7,56 (m, 2H); 7,13-7,00 (m, 2H); 6,95-6,93 (1H, 2H); 6,56-6,54 (m, 2H); 5,17-4,8 (m, 2H); 4,37-3,72 (1H, 5H); 1,23- 1,19(m, 1H); 1,03 (d, J = 8,8 Hz, 3H); 1,03 (d, J = 8,8 Hz, 3H); 0,95 (d, J = 8,8 Hz, 3H).	0,04	
170		436,2 (M+1)	0,09	0,054

171		563,2 (M+1)	0,17	0,214
172		538,4 (M+1).	0,1	0,088
173		489,2 (M+1).	0,14	0,133
174		503,5 (M+1).	6,06	1,475
175		455,2 (M+1)	0,08	0,105
176		472,2 (M+1)	2,75	1,791
177		498,5 (M+1).	0,43	0,43

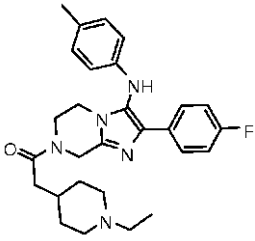
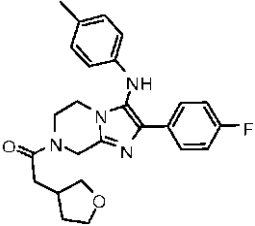
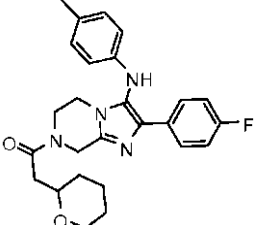
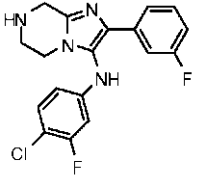
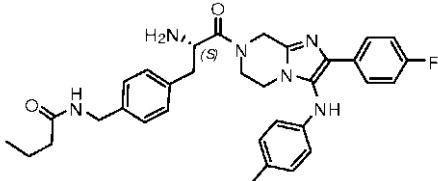
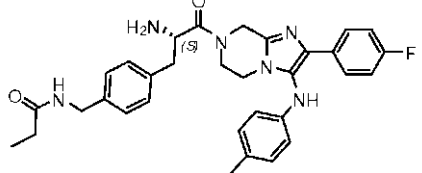
178		491,5 (M+1).	3,05	3,321
179		491,5 (M+1).	4,79	1,072
180		498,5 (M+1).	0,73	0,609
181		511,5 (M+1).	2,68	1,811
182		484,5 (M+1).	1,37	1,076
183		514,5 (M+1).	1,9	1,342
184		490,5 (M+1).	3,65	0,859
185		641,3 (M+1)	0,35	0,136

186		579,3 (M+1).	5,63	2,56
187		541,3 (M+1).	6,68	3,551
188		493,6 (M+1)	0,79	1,097
189		479,6 (M+1)	0,37	0,392
190		462,2 (M+1)	0,94	1,073
191		327,2 (M+1) RMN ¹ H, (300MHz, DMSO-d ₆): δ 2,50-2,52 (2H, t, J = 1,5 Hz), 3,54-3,58 (2H, t, J = 2,1 Hz), 3,87 (s, 2H), 6,53-6,58 (m, 2H), 6,91-7,02 (1H, 3H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,50 (1H, d, J = 10,5Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,79 (s, 1H)	0,17	0,151

192		361,1 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,75-7,70 (m, 2H) 7,25-7,19 (m, H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,48-6,41 (1H, 2H) 4,16 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,24 (m, 2H).	0,11	0,095
193		434,2 (M+1)	0,09	0,075
194		486,2 (M+1)	0,05	
195		452,1 (M+1)	0,02	0,02
196		452,1 (M+1)	0,32	0,344
197		555,3 (M+1).	4,16	1,04
198		409,2 (M+1)	1,36	

199		421,2 (M+1)	0,24	0,157
200		421,2 (M+1)	0,91	
201		485,6 (M+1)	0,24	0,131
202		471,2 (M+1)	0,16	0,102
203		505,1 (M+1).	0,97	0,369
204		423,2 (M+1)	0,01	0,01
205		423,2 (M+1).	0,0	0,004
206		443,2 (M+1).	1,2	1,17

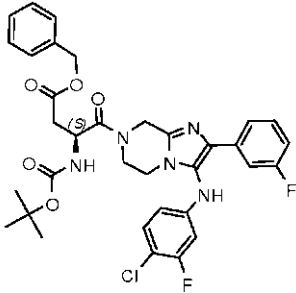
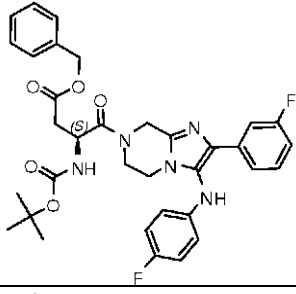
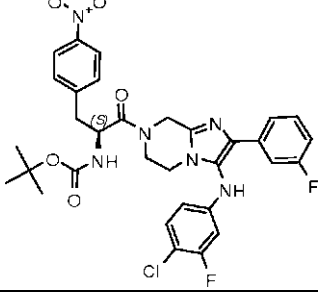
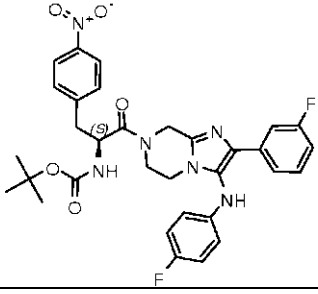
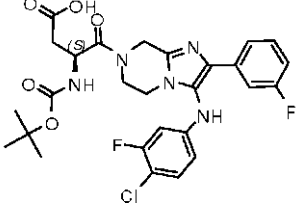
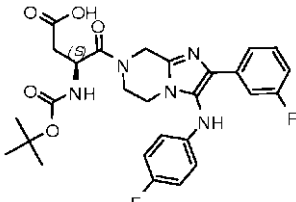
207		357,1 (M+1).	9,31	2,421
208		513,2 (M+1).	5,87	1,057
209		435,2 (M+1).	11,62	4,362
210		515,2 (M+1).	0,04	0,026
211		435,2 (M+1).	0,3	0,283
212		421,2 (M+1)	1,95	1,984
213		499,1 (M+1).	3,8	4,823

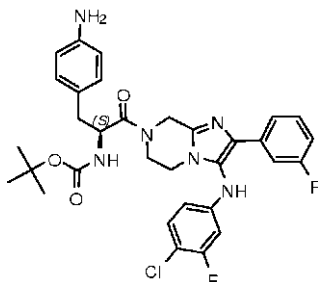
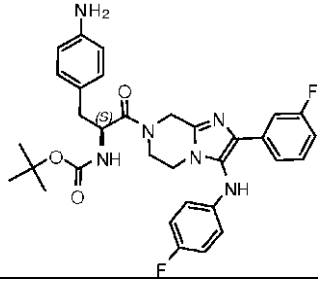
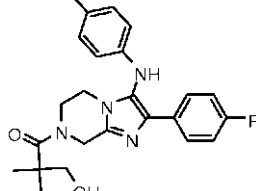
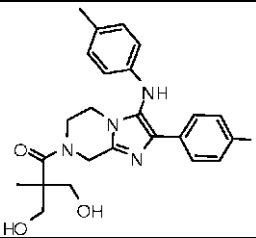
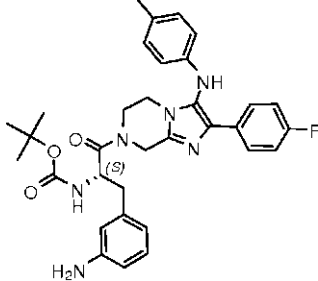
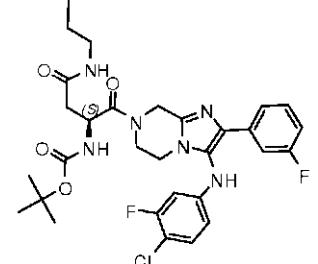
214		476,3 (M+1).	2,85	2,008
215		435,2 (M+1).	0,83	0,65
216		449,2 (M+1).	0,3	0,248
217		361,1 (M+1) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆), δ 3,04 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,57 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 6,42-6,52 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,28-7,38 (1H, 2H), 7,48 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,27 (s, 1H)	0,13	0,106
218		569,0 (M+1).	4,71	4,015
219		555,9 (M+1).	4,97	3,414

ES 2 477 940 T3

220		448,2 (M+1)	1,13	0,937
221		486,0 (M+1).	0,09	0,083
222		493,0 (M+1).	0,14	0,103
223		493,0 (M+1).	0,26	0,206
224		469,1 (M+1).	0,02	0,018
225		469,1 (M+1).	0,55	0,316
226		509,1 (M+1).	0,48	0,348
227		442,2 (M+1).	0,09	0,103

228		417,9 (M+1).	0,01	0,008
229		446,2 (M+1).	0,01	0,007
230		510,2 (M+1).	0,32	0,255
231		483,3 (M+1).	0,09	0,07
232		455,2 (M+1).	0,05	0,044
233		459,2 (M+1).	0,01	0,015
234		461,0 (M+1).	0,13	0,111
235		427,2 (M+1).	0,54	0,496

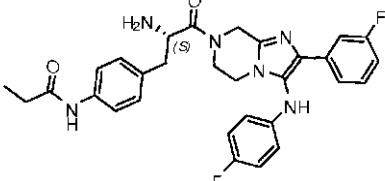
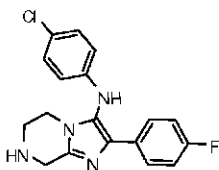
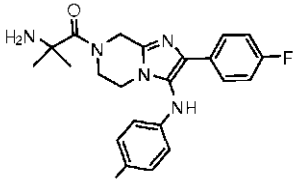
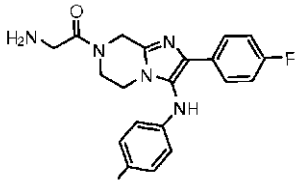
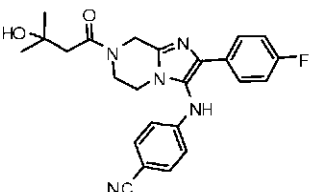
236		666,2 (M+1).	5,25	2,063
237		632,3 (M+1).	7,19	5,722
238		653,2 (M+1).	3,56	1,305
239		619,3 (M+1).	1,84	0,629
240		576,2 (M+1).	10,49	6,99
241		542,2 (M+1).	5,27	2,36

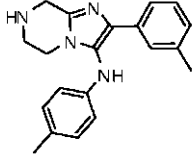
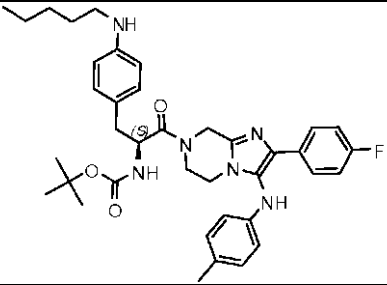
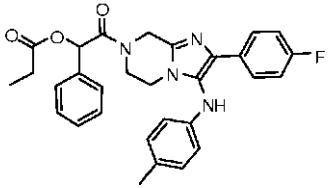
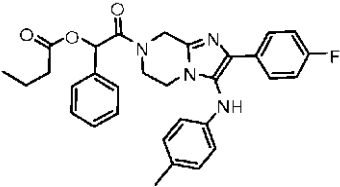
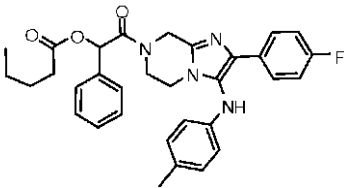
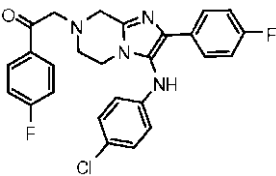
242		624,1 (M+1).	2,09	0,288
243		589,3 (M+1).	2,97	0,697
244		423,2 (M+1).	2,4	1,329
245		439,2 (M+1).	2,53	1,804
246		585,3 (M+1).	3,88	1,791
247		618,1 (M+1).	1,42	3,937

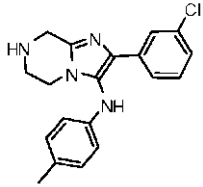
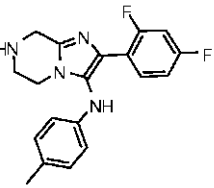
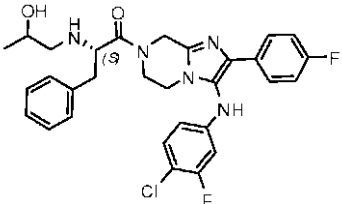
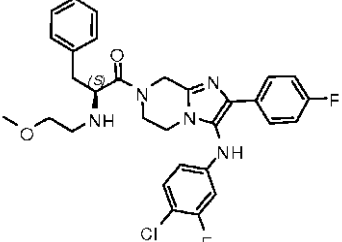
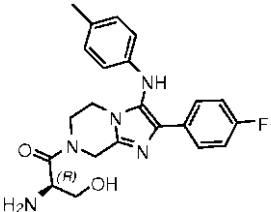
248		583,3 (M+1).	7,01	4,559
249		334,3 (M+1).	5,39	5,055
250		611,7 (M+1).	3,88	3,979
251		463,3 (M+1).	3,68	2,548
252		707,3 (M+1).	3,03	0,631
253		679,2 (M+1)	0,78	0,254

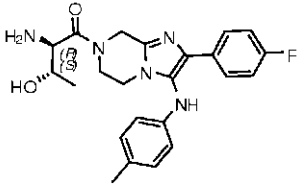
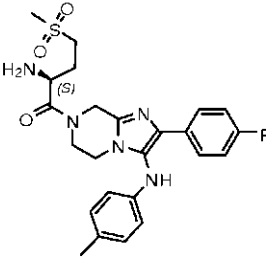
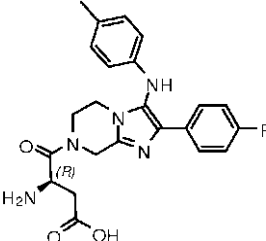
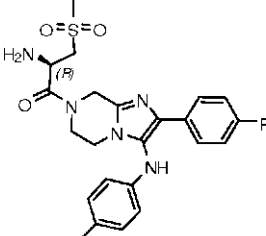
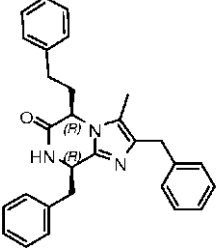
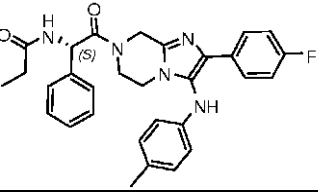
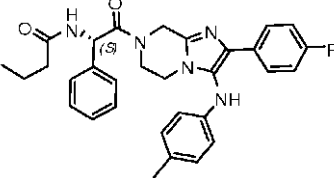
254		673,4 (M+1).	3,44	0,727
255		517,3 (M+1).	0,61	0,653
256		483,2 (M+1).	1,16	1,475
257		511,3 (M+1).	6,68	7,003
258		608,1 (M+1).	4,92	3,513
259		579,2 (M+1).	5,32	3,022
260		573,3 (M+1).	7,64	5,009

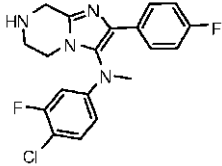
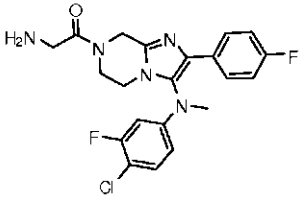
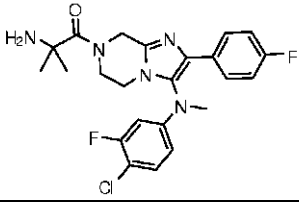
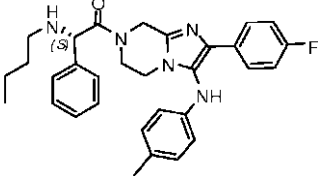
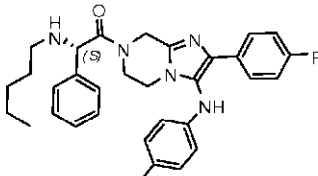
ES 2 477 940 T3

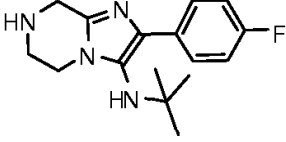
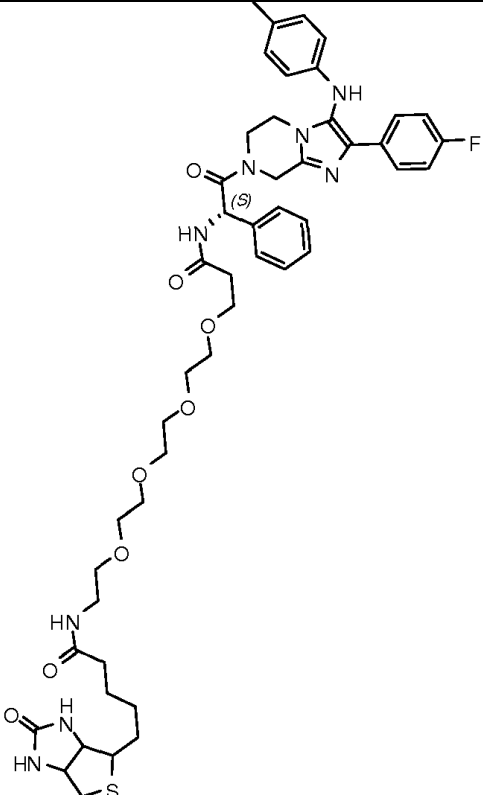
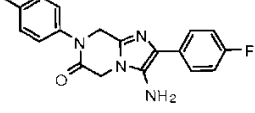
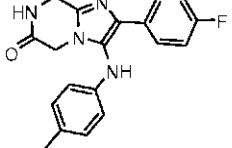
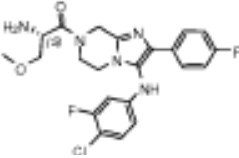
261		545,1 (M+1).	7,06	4,126
262		<p>343,1 (M+1) RMN ¹H, (DMSO, ppm): □ 7,94 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,18- 7,09(m, 4H), 6,56 (d, J = 8,7Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,02(t, J = 5,4Hz, 2H).</p>	0,24	0,267
263		419,2 (M+1).	0,35	0,653
264		391,2 (M+1).	0,11	0,154
265		434,2 (M+1).	1,35	1,585

266		319,2 (M+1) RMN ¹ H, (300MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,56 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,21-7,15 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,04 (3H, d, J = 8,1Hz), 5,21 (1H, s), 4,18 (s, 2H), 3,73-3,68 (t 2H, J = 5,4Hz), 3,23-3,18 (t 2H, J = 5,4Hz), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	1,17	1,313
267		655,4 (M+1).	0,99	0,474
268		513,2 (M+1).	0,01	0,012
269		527,2 (M+1).	0,01	0,006
270		541,2 (M+1).	0,05	
271		479,0 (M+1).	0,44	0,385

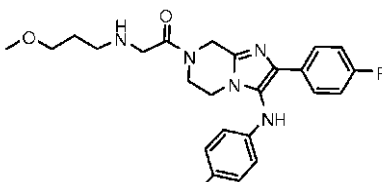
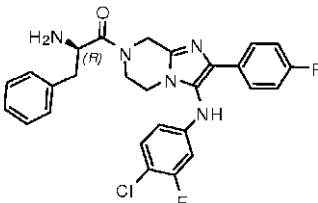
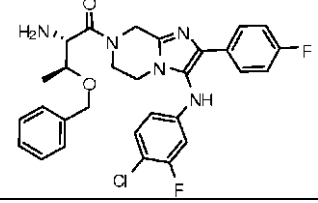
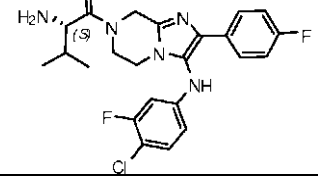
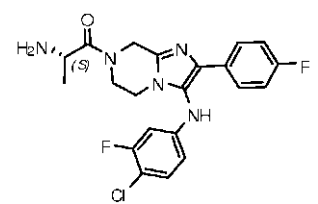
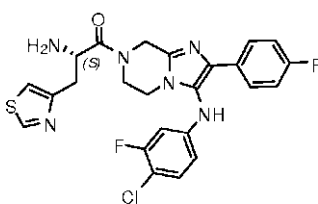
279		339,1 (M+1) RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,70-7,62 (m, 1H), 7,24-7,15 (1H, 2H), 7,05 (d, J=8,1Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,1Hz, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H)	3,52	3,828
280		341,2 (M+1) RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,70-7,62 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,92-6,76 (1H, 2H), 6,52 (d, J = 8,1Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).	4,71	4,652
281		566,3 (M+1).	0,82	0,596
282		566,3 (M+1).	0,12	0,117
284		410,2 (M+1).	0,05	0,037

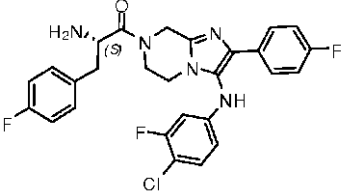
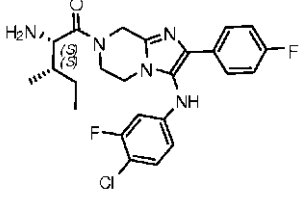
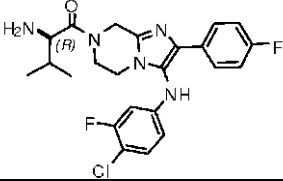
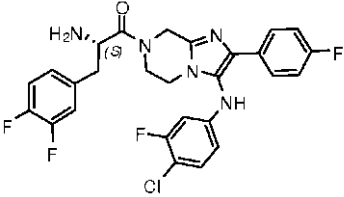
285		424,2 (M+1).	0,18	0,177
286		486,1 (M+1).	1,38	1,502
287		438,2 (M+1)	4,36	7,262
288		472,2 (M+1).	0,89	1,388
289		436,1 (M+1).	3,88	0,747
290		512,2 (M+1).	0,44	0,397
291		526,2 (M+1).	1,2	0,567

292		375,1 (M+1) RMN ¹ H, (300MHz, CDCl ₃): δ 7,66-7,60 (m, 2H), 7,29-7,21 (1H, 1H), 7,01-6,99 (1H, 2H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,43-6,40 (1H, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,75-3,64 (1H, 2H), 3,32-3,25, 5H)	0,15	0,156
293		432,0 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH- <i>d</i> ₄ 400 Hz) δ 7,47-7,43 (m, 2H); 7,27-7,22 (m, 1H); 7,14-7,07 (1H, 2H); 6,7 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 4,99-4,80, 2H); 4,04 (m, 2H); 3,85 (m, 4H).	0,02	
294		460,2 (M+1)	0,11	0,113
295		512,4 (M+1).	0,21	0,283
296		526,7 (M+1).	0,28	0,424

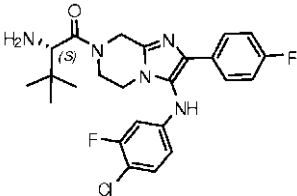
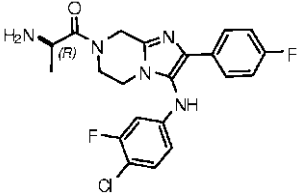
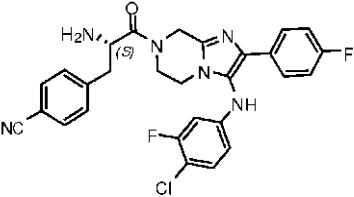
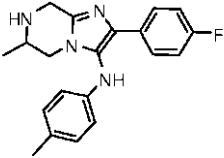
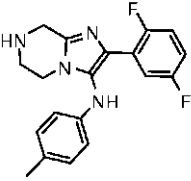
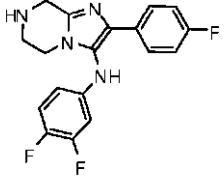
297		289,2 (M+1) RMN ¹ H, (300MHz, CDCl ₃): 7,72-7,75 (m, 2H), 7,03-7,10 (1H, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,86 (t, J = 5,4Hz, 2H), 3,23 (t, J = 5,4Hz, 2H), 1,04 (s, 9H).	5,29	8,505
298		930,5 (M+1).	0,61	0,193
299		337,2 (M+1)	>8,74	9,398
300		337,2 (M+1).	1,11	1,169
301		462,2 (M+1).	0,03	0,047

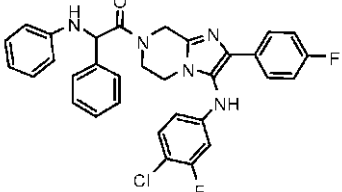
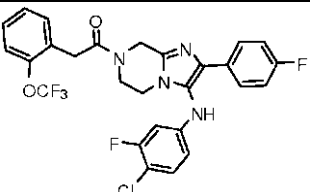
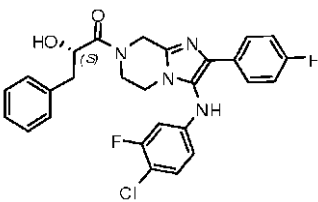
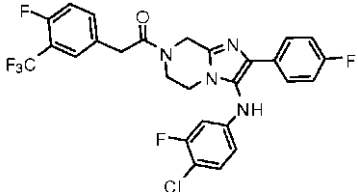
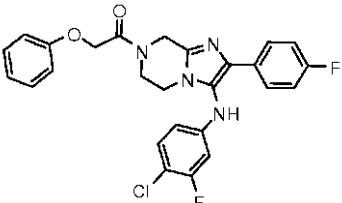
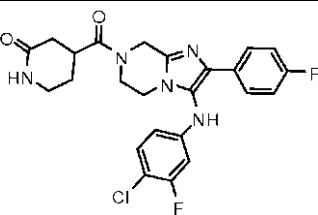
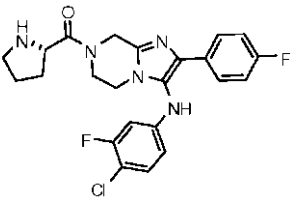
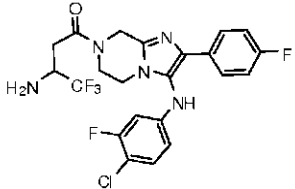
302		480,2 (M+1).	0,17	0,149
303		518,3 (M+1).	0,54	0,439
304		516,2 (M+1)	3,21	2,946
305		494,2 (M+1)	0,09	0,094
306		519,2 (M+1)	0,42	0,334
307		422,2 (M+1)	0,03	0,022
308		450,3 (M+1).	0,06	0,068
309		438,2 (M+1)	0,08	0,068

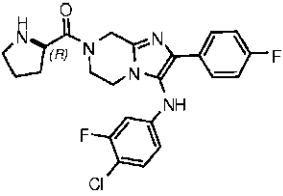
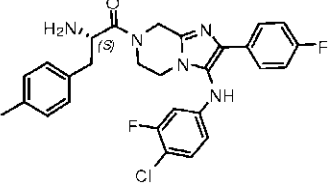
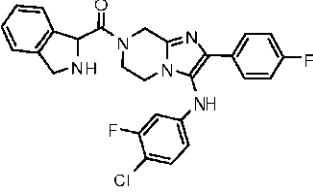
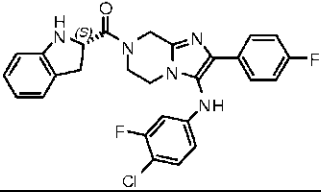
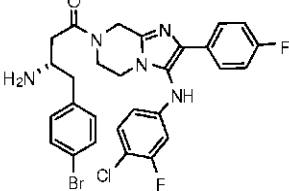
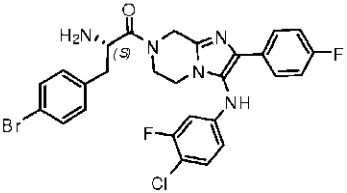
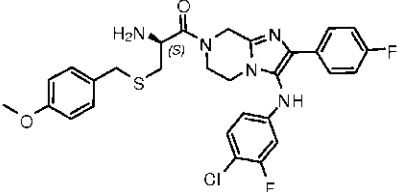
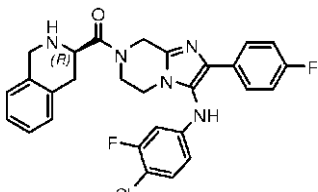
310		452,2 (M+1)	0,52	0,397
311		509,0 (M+1)	0,09	0,072
312		553,0 (M+1)	1,64	0,897
313		460,2 (M+1)	0,02	0,004
314		432,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,59-7,55 (m, 2H); 7,22-7,12 (m, 3H); 6,60-6,51 (1H, 2H); 5,13-4,89, 2H); 4,49 (m, 2H); 4,02-3,90 (1H, 3H); 1,43 (d, J = 6,8Hz, 3H).	0,03	0,02
315		515,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-Cl ₄ , 400 Hz) δ 8,94-8,90 (m, 2H); 7,59-7,44 (m, 2 H); 7,21-7,13 (m, 3H); 6,59-6,51 (m, 2H); 5,24-5,09 (1H, 2H); 4,04-3,85 (m, 5H); 3,38-3,28 (m, 2H).	0,02	0,008

316		<p>526,2 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-d₄, 400 Hz) δ 7,59-7,52 (m, 2H); 7,27-7,22 (m, 2H); 7,03-6,92 (1H, 2H); 6,53-6,44 (m, 2H); 5,17 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,92-3,72 (1H, 3H); 3,51-3,42 (1H, 2H); 3,22 (m, 1H); 3,09-3,06 (m, 1H).</p>	0,02	0,014
317		<p>474,0 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-d₄, 400 Hz) δ 7,59-7,56 (m, 2H); 7,22-7,11 (m, 3H); 6,58-6,49 (1H, 2H); 5,24-88, 2H); 4,5-3,62 (m, 5H); 1,91-1,88 (1H, 1H); 1,5-1,46 (m, 1H); 1,27-0,87 (m, 7H).</p>	0,02	
318		460,2 (M+1)	0,15	0,098
319		<p>544,2 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-d₄, 400 Hz) δ 7,58-7,53 (m, 2H); 7,22-7,12 (m, 6H); 6,59-6,49 (1H, 2H); 5,3-5,25 (m, 1H); 4,93-4,73 (1H, 2H); 4,05-3,65 (1H, 4H); 3,15-3,1 (m, 1H); 3,07- 2,97(m, 1H).</p>	0,04	0,027

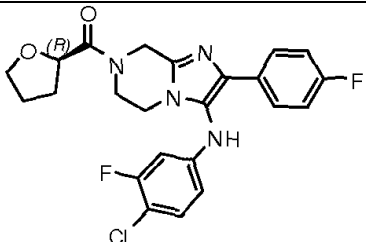
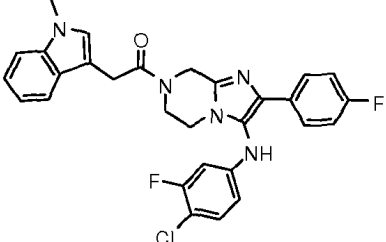
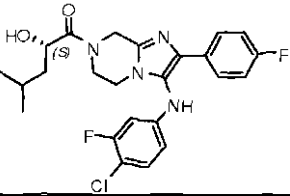
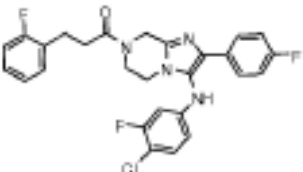
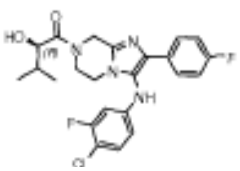
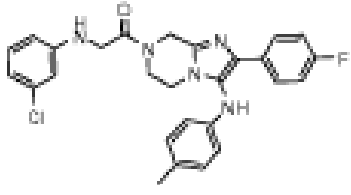
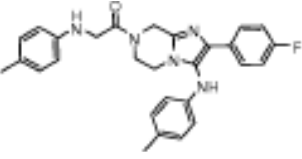
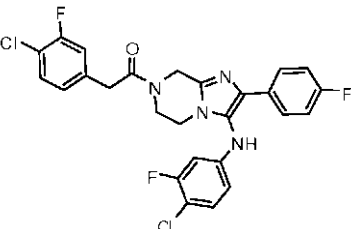
320		460,2 (M+1).	0,17	0,103
321		444,2 (M+1) RMN ¹ H: MeOH-d* 400 Hz δ 7,58-7,55 (m, 2H); 7,22-7,14 (m, 3H); 6,61-6,51 (1H, 2H) 5,34-5,20 (m, 2H); 4,53-4,39 (1H, 2H); 4,15-4,1 (1H, 2H); 4,02-3,95 (m, 3H); 1,18 (m, 1H); 1,06 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 0,963 (d, J = 7,2 Hz, 2H).	0,02	0,011
322		474,2 (M+1).	0,04	
323		474,2 (M+1).	1,73	1,329
324		508,2 (M+1)	0,03	0,03
325		486,2 (M+1).	0,03	0,029

326		474,2 (M+1)	0,03	0,022
327		432,2 (M+1)	0,03	0,021
328		533,2 (M+1)	0,34	0,229
329		337,2 (M+1).	0,15	0,116
330		341,2 (M+1) RMN ¹ H, (300Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,32 (1H, d, <i>J</i> = 4,5Hz), 7,17 (1H, d, <i>J</i> = 3,6Hz), 7,05 (s, 1H), 3,91 (2H, d, <i>J</i> = 7,5Hz), 6,44 (2H, d, <i>J</i> = 7,8Hz), 3,87 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,15 (s, 3H)	4,47	
331		345,1 (M+1) RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,76-7,72 (m, 2H) 7,08-6,99 (m, 6,50-6,43 (m, H) 6,38-6,35 (m, 1H) 5,26 (s, H) 4,17 (s, 2H) 3,73-3,69 (m, 2H) 3,27-3,23 (m, 2H) 2,05 (s, 2H).	0,14	

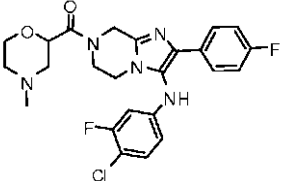
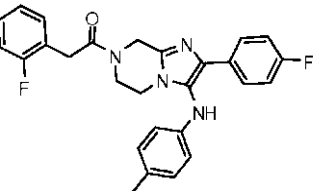
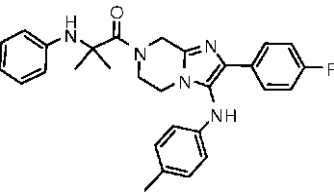
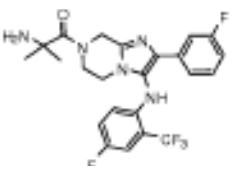
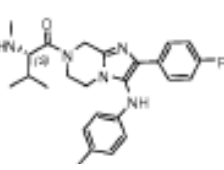
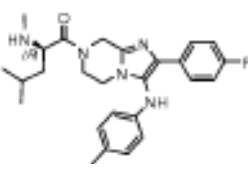
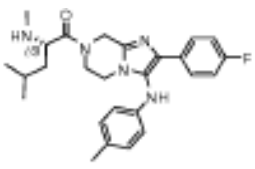
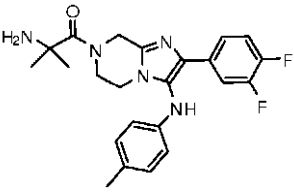
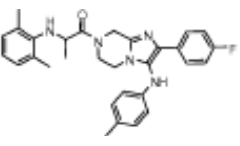
332		570,3 (M+1).	1,04	
333		563,2 (M+1)	1,11	
334		509,2 (M+1)	0,05	
335		565,2 (M+1)	2,3	
336		495,2 (M+1)	0,04	
337		486,2 (M+1)	>10	
338		458,2 (M+1)	0,19	
339		500,2 (M+1).	0,52	

340		458,2 (M+1).	0,2	
341		522,3 (M+1).	0,01	
342		506,2 (M+1).	5,24	
343		506,2 (M+1).	7,5	
344		601,2 (M+1).	0,21	
345		587,2 (M+1).		
346		585,1 (M+1)	>8,8	
347		520,3 (M+1).	5,92	

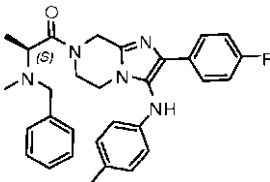
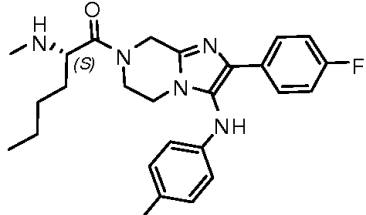
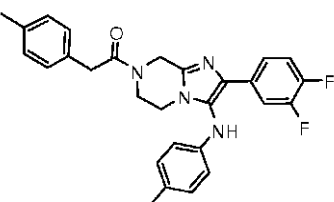
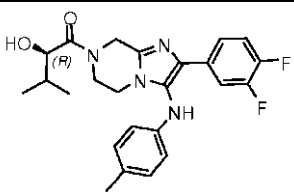
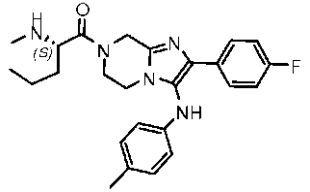
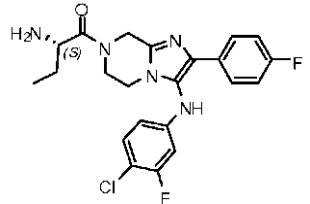
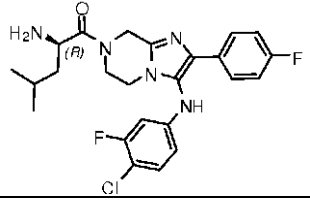
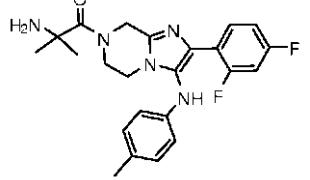
348		499,9 (M+1).	0,05	
349		481,6 (M+1).	7,48	
350		409,2 (M+1).	0,66	
351		439,2 (M+1).	1,24	
352		394,2 (M+1).	0,01	
353		437,2 (M+1)	0,21	
354		306,2 (M+1) RMN H (300 MHz, CDCl ₃): 2,29 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,60-6,63 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,06-7,09 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,79 (m, 2H), 8,44-8,46(m, 2H)	6,32	0,564
355		600 (M+1).	2,81	2,266

356		459,2 (M+1)	1,26	0,872
357		532,3 (M+1).	7,49	4,712
358		475,2 (M+1)	0,13	0,049
359		511,2 (M+1).	0,14	0,108
360		461,2 (M+1)	0,03	0,015
361		490,3 (M+1).	2,35	1,141
362		470,6 (M+1).	0,81	0,203
363		532,2 (M+1).	1,75	1,133

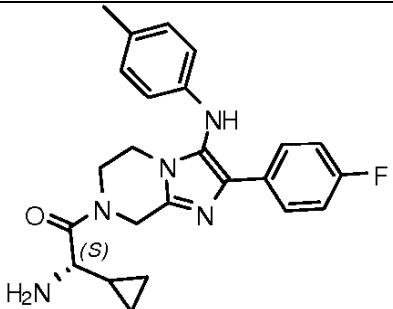
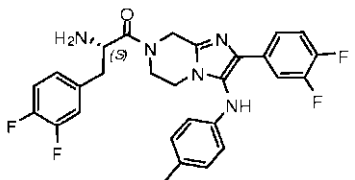
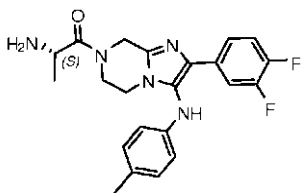
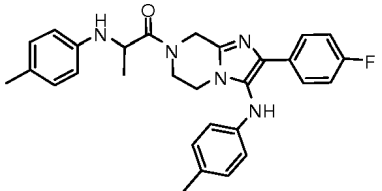
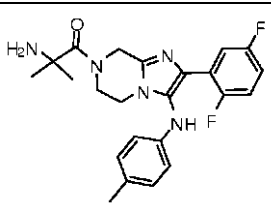
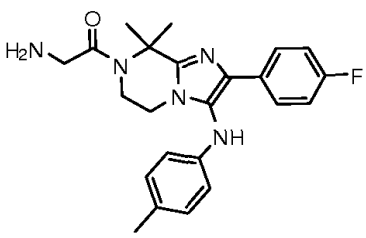
364		514,6 (M+1).	4,95	3,742
365		562,1 (M+1)	0,61	0,26
366		462,2 (M+1).	3,47	1,824
367		474,2 (M+1).	0,19	0,148
368		562,2 (M+1).	0,52	0,286
369		529,2 (M+1).	0,11	0,084
370		516,1 (M+1).	4,35	8,345
371		546,6 (M+1).	1,52	1,283

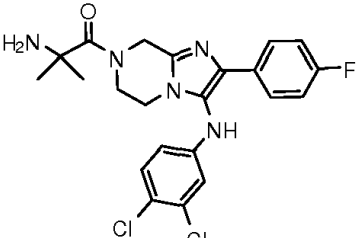
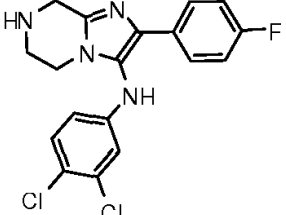
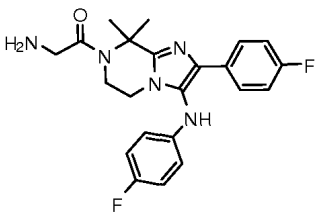
372		488,2 (M+1).	0,69	0,554
373		474,3 (M+1).	0,43	0,32
374		484,3 (M+1).	0,59	0,248
375		480,2 (M+1).	1,13	0,679
376		436,2 (M+1).	0,06	0,079
377		450,3 (M+1).		0,574
378		450,3 (M+1).	0,06	0,063
379		426,2 (M+1)	0,06	0,05
380		498,3 (M+1).	1,13	1,789

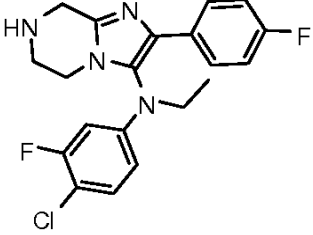
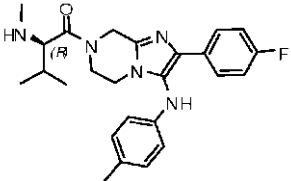
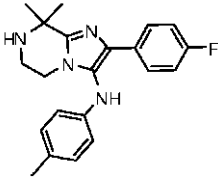
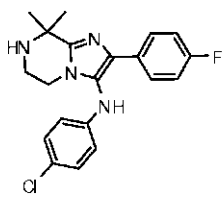
381		392,2 (M+1).	1,97	1,798
382		363,2 (M+1).	1,05	1,039
383		396,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,62-7,59 (m, 2H); 7,14 7,04 (m, 2H); 6,85 (d, J=2,4 Hz, 1H); 6,65-6,5 (dd, J = 2,7 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 4,0-3,98 (m, 4H); 2,16 (s, 3H); 2,00 (s, 6H); 1,64 (s, 6H).	0,05	0,032
384		484,3 (M+1).	0,47	0,889
385		398,2 (M+1).	0,02	0,02
386		498,3 (M+1).	2,62	3,028
387		398,2 (M+1).	0,11	0,08

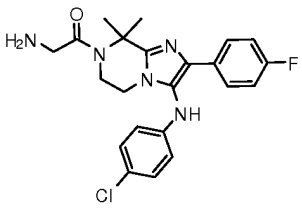
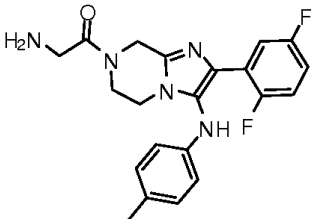
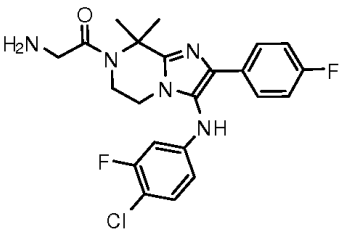
388		498,3 (M+1).	3,22	1,772
389		450,3 (M+1).	0,06	0,051
390		473,3 (M+1).	0,03	0,028
391		441,2 (M+1).	0,01	0,007
392		436,3 (M+1).	0,03	0,039
393		446,2 (M+1).	0,02	
394		474,0 (M+1).	0,05	0,043
395		426,2 (M+1).	0,44	0,246

396		440,2 (M+1).	0,03	0,022
397		424,2 (M+1).	2,45	1,673
398		391,2 (M+1).	2,73	2,685
399		436,2 (M+1).	0,22	0,196
400		518,2 (M+1).	0,18	0,105
401		434,2 (M+1).	0,02	0,012
402		484,3 (M+1).	0,12	0,122
403		484,3 (M+1).	0,51	0,543

404		420,2 (M+1)	0,02	0,012
405		524,2 (M+1).	0,02	0,012
406		412,2 (M+1).	0,06	0,04
407		484,3 (M+1).	0,71	0,523
408		426,2 (M+1)	0,93	0,908
409		408,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-Cl ₄ , 400 Hz) δ 7,79-7,69 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 6H).	0,01	0,006

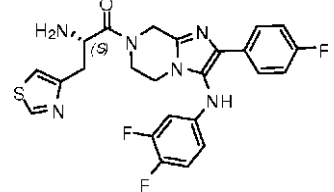
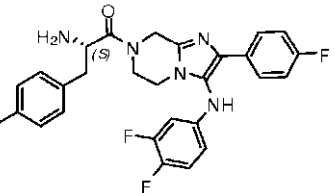
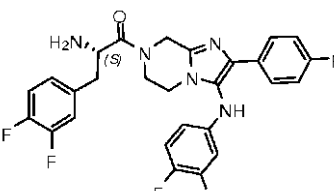
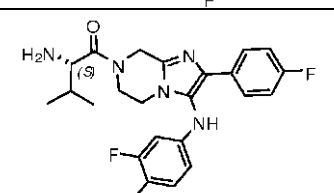
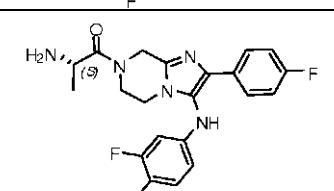
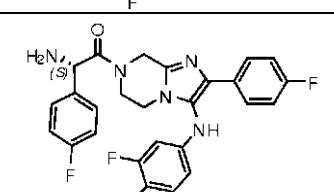
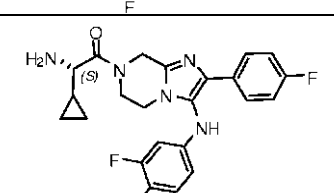
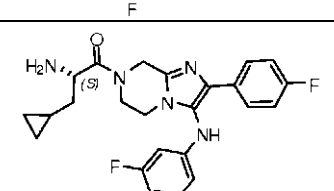
410		463,3 (M+1).	0,06	0,037
411		378,2 (M+1).	0,14	0,106
412		<p>412,1 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-d₄, 400 Hz) δ 7,61-7,57 (in, 2H), 6,94 (2H, J = 8,8 Hz, t), 6,81 (2H, J = 8,8 Hz, t), 6,47 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 1,85 (s, 6H).</p> <p>Análisis elemental: (compuesto + 0,65 H₂O): C, 62,44; N, 16,55; H, 5,79, (calculado). C = 62,54/62,44; N = 16,35/16,29; H = 5,52/5,61 (experimental)</p>	0,01	0,006

413		<p>389,1 (M+1) RMN ^1H, (300Hz, DMSO-d_6) δ 7,59 (m, 2H), 7,35(t, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 7,12 (t, $J=6,6$, 2H), 6,68(d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 6,42(d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H), 3,88(d, $J = 1,5\text{Hz}$, 2H), 3,68-3,61(m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 3,02(t, $J = 4,2\text{Hz}$, 2H), 1,04(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 3H)</p>	0,18	0,131
414		436,2 (M+1).	0,16	0,156
415		351,2 (M+1).	0,01	0,013
416		<p>371,2 (M+1) RMN ^1H: (MeOH-d_4, 400 Hz) δ 7,77-7,73 (m, 2H); 7,25-7,18 (m, 4H); 6,84-6,82 (m, 2H); 4,38 (m, 2H); 3,95 (m, 2H); 2,11 (s, 6H).</p>	0,01	0,016

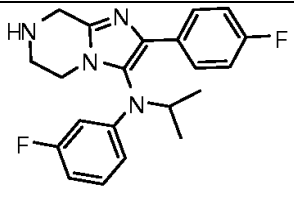
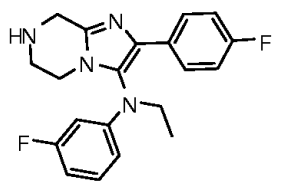
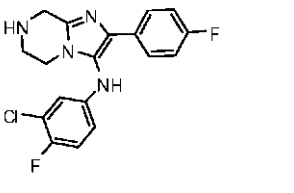
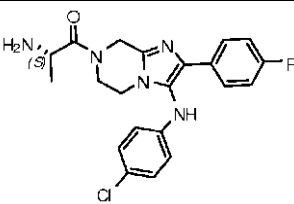
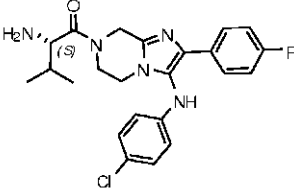
417		<p>428,1 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-<i>d</i>₄ 400 Hz) δ 7,75-7,71 (m, 2H), 7,13-7,1 (1H, 2H), 6,59 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,95 (s, 6H). Análisis elemental: (compuesto + 0,33 H₂O): Análisis elemental: C, 60,11; N, 15,93; H, 5,57; (calculado). %C, 60,93/60,79; %N, 15,99/16,08; %H, 5,54/5,40 (experimental)</p>	0,01	0,006
418		398,2 (M+1).	0,09	0,146
419		<p>446,2 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-<i>d</i>₄ 400 Hz) δ 7,59-7,55 (m, 2H); 7,20-7,13 (m, 3H); 6,60 (dd, <i>J</i> = 10,8 Hz, <i>J</i> = 11,2Hz, 1H); 6,53 (dd, <i>J</i> = 0,8 Hz, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H); 4,0 (m, 4H); 3,78 (m, 2H); 2,00 (s, 6H).</p>	0,03	0,024

420		389,8 (M+1).	0,02	0,028
421		430,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,73-7,69 (m, 2H); 7,07-6,99 (1H, 3H); 6,46-6,40 (1H, 1H); 6,34-6,32 (m, 1H); 3,78 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,5 (m, 2H); 1,98 (s, 6H); 1,48 (s, 6H).	0,003	0,005
422		373,2 (M+1).	0,01	0,021
423		446,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,70 7,66 (m, 2H); 7,18-7,14 (m, 3H); 7,07 (t, J = 9,2 Hz, 1H); 6,8-6,78 (1H, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H); 2,04 (s, 6H).	0,01	0,009
424		389,1 (M+1).	0,02	0,03

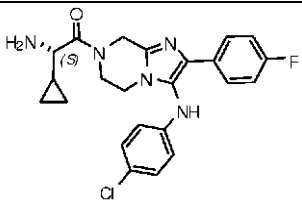
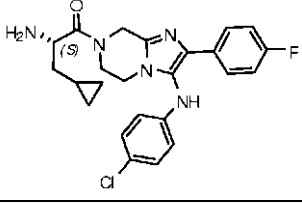
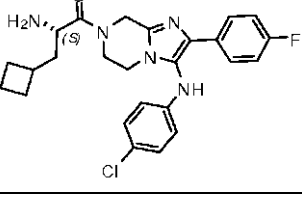
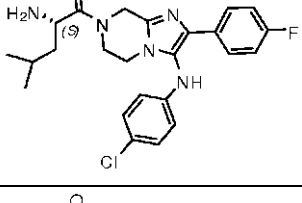
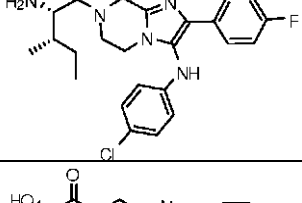
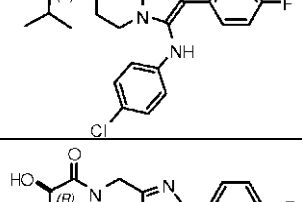
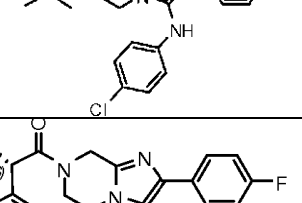
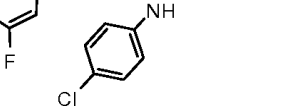
425		419,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH- <i>d</i> ₄ 400 Hz) δ 7,68-7,65 (m, 2H); 7,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 7,17 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 6,83 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 4,07 (s, 2H); 4,03 (s, 2H); 3,82 (m, 2H); 2,06 (s, 6H).	0,01	0,012
426		362,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400 Hz) 7,69 (m, 2H); 7,51 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 7,07 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 6,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 4,01 (m, 2H); 3,78 (m, 2H); 1,86 (s, 6H).	0,18	0,271
427		460,2 (M+1).	0,21	0,436
428		440,2 (M+1).	0,17	0,242
429		470,2 (M+1)	0,02	0,036
430		445,2 (M+1)	0,01	0,019

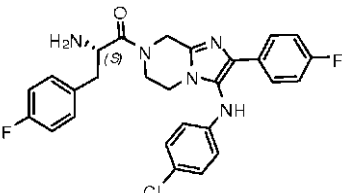
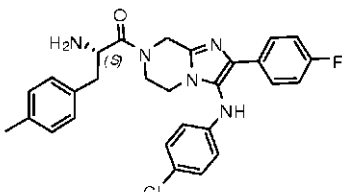
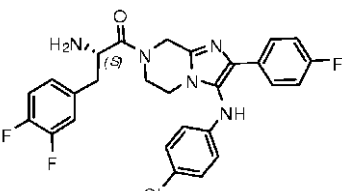
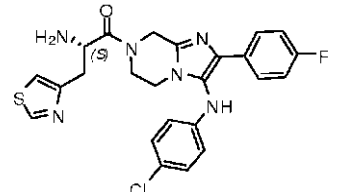
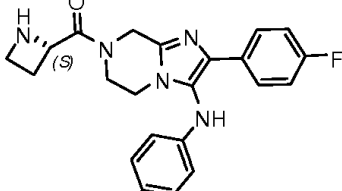
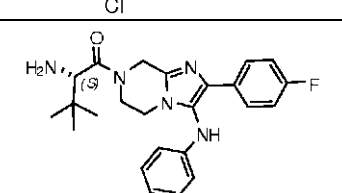
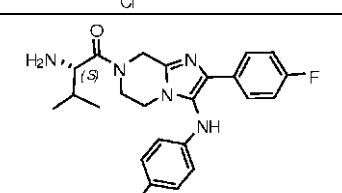
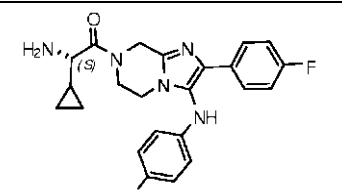
431		499,2 (M+1)	0,07	0,08
432		506,2 (M+1)	0,06	0,067
433		528,2 (M+1)	0,04	0,049
434		444,2 (M+1)	0,02	0,019
435		416,2 (M+1)	0,05	0,098
436		496,3 (M+1).	0,03	0,052
437		442,2 (M+1)	0,02	0,028
438		456,3 (M+1).	0,02	0,023

439		458,3 (M+1).	0,03	0,04
440		445,2 (M+1)	0,02	0,028
441		428,2 (M+1)	0,06	0,081
442		458,2 (M+1)	0,02	0,033
443		510,2 (M+1)	0,05	0,055
444		403,2 (M+1) RMN ¹ H, (300MHz, CDCl ₃) δ 7,60-7,55 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,03- 6,97(m, 2H), 6,58-6,53 (m, 1H), 6,44- 6,39(m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,79 (br, 1H), 3,55 (br, 1H), 3,30 - 3,26 (br, 2H), 1,18-1,16 (br, 3H), 1,01-0,99 (br, 3H).	7,22	5,965

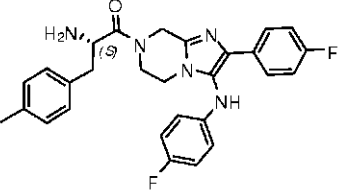
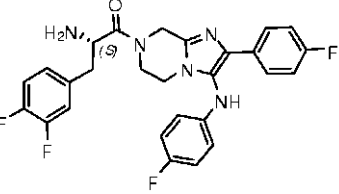
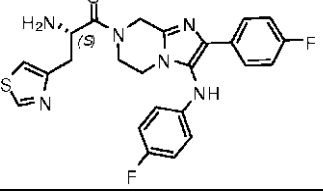
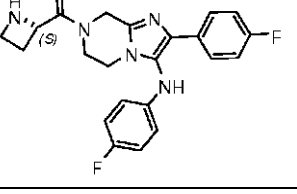
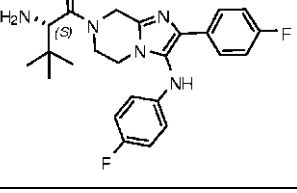
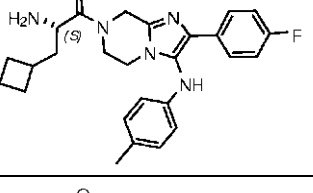
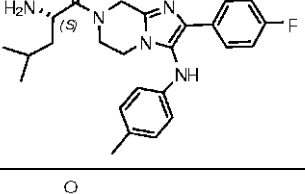
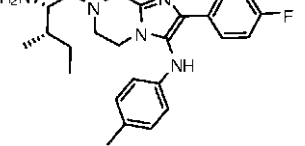
445		369,2 (M+1).	2,6	3,272
446		355,2 (M+1) RMN H: (DMSO, 300 Hz) δ 7,67- 7,63 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,03- 6,97(m, 2H), 6,57-6,41 (m, 3H), 4,22 (s, 1H), 3,69- 3,55(m, 4H), 3,24(t, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,17(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H)	0,31	0,243
447		361,0 (M+1) RMN ^1H , (300 MHz, CDCl_3) δ 7,16-7,71 (m, 2H), 7,25-7,19 (1H, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,48-6,41 (1H, 2H), 5,44 (s, H), 4,17 (s, 2H), 3,73-3,70 (1H, 2H), 3,27-3,23, 2H)	0,23	
448		414,2 (M+1).	0,02	0,022
449		442,2 (M+1)	0,03	0,026

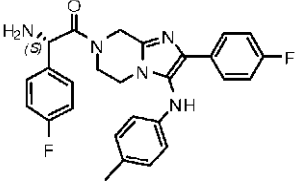
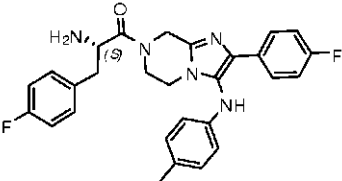
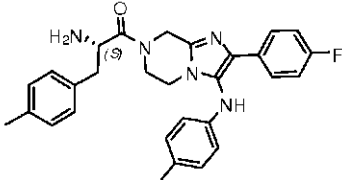
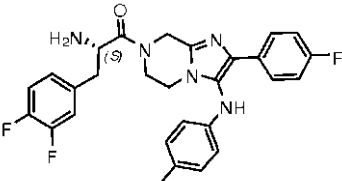
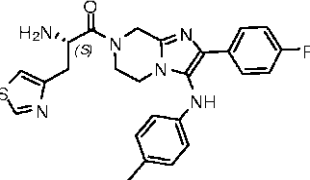
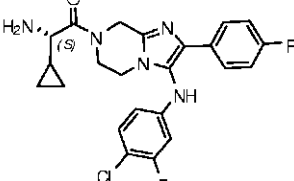
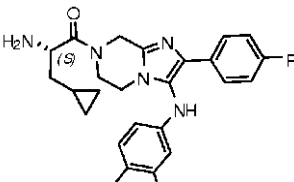
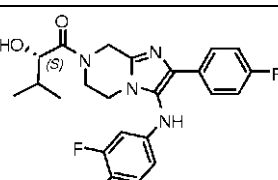
ES 2 477 940 T3

450		440,2 (M+1)	0,02	0,015
451		454,2 (M+1)	0,03	0,019
452		469,0 (M+1)	0,02	0,019
453		456,2 (M+1)	0,02	0,021
454		456,2 (M+1).	0,02	0,008
455		443,0 (M+1).	0,01	0,008
456		443,0 (M+1).	0,02	0,015
457		494,2 (M+1).	0,02	0,011

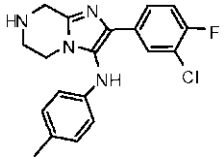
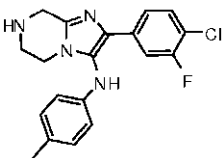
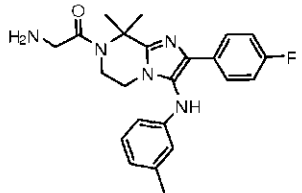
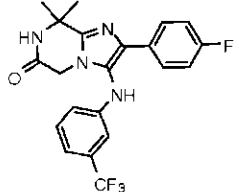
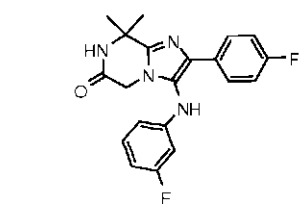
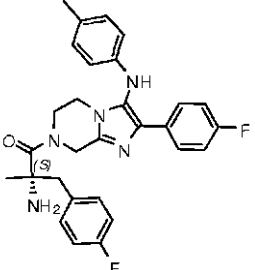
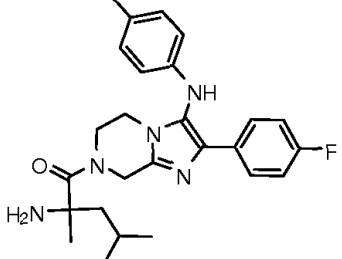
458		508,2 (M+1).	0,02	0,017
459		504,2 (M+1)	0,04	0,024
460		526,2 (M+1).	0,04	0,033
461		497,2 (M+1).	0,03	0,022
462		426,2 (M+1)	0,05	0,037
463		456,2 (M+1).	0,04	0,024
464		426,2 (M+1)	0,03	0,024
465		424,2 (M+1).	0,0019	0,002

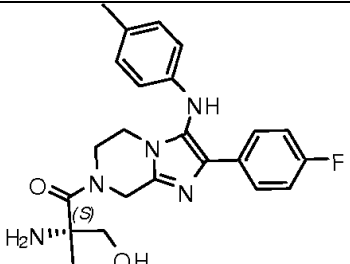
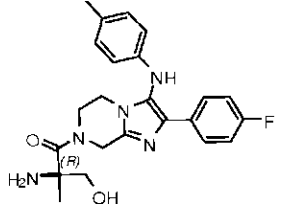
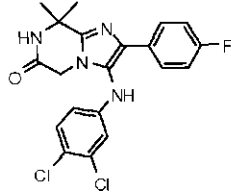
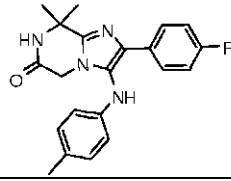
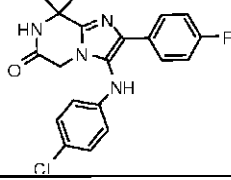
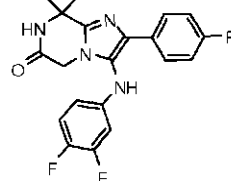
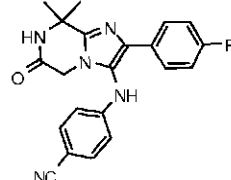
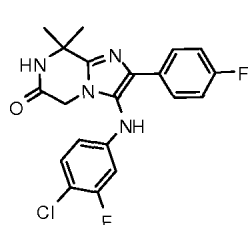
466		438,2 (M+1).	0,03	
467		452,2 (M+1).	0,02	0,016
468		440,2 (M+1).	0,03	0,02
469		440,2 (M+1)	0,02	0,016
470		427,1 (M+1).	0,01	0,012
471		427,1 (M+1).	0,03	0,03
472		478,2 (M+1)	0,05	0,037
473		492,2 (M+1)	0,03	0,021

474		488,2 (M+1)	0,13	0,088
475		510,0 (M+1)	0,04	0,03
476		480,9 (M+1).	0,04	0,027
477		410,0 (M+1).	0,07	0,055
478		440,0 (M+1).	0,06	0,039
479		448,2 (M+1)	0,02	0,012
480		436,2 (M+1)	0,03	0,022
481		436,2 (M+1)	0,02	0,014

482		474,2 (M+1)	0,02	0,009
483		488,2 (M+1)	0,05	0,025
484		484,3 (M+1).	0,04	0,023
485		506,2 (M+1)	0,03	0,023
486		477,0 (M+1).	0,03	0,016
487		458 (M+1)	0,04	0,031
488		472,2 (M+1)	0,02	0,013
489		461,2 (M+1)	0,01	0,009

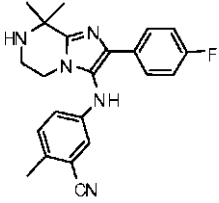
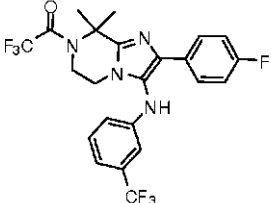
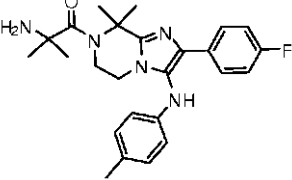
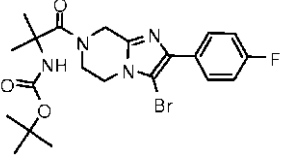
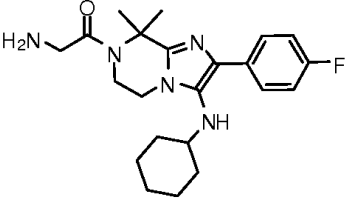
490		512,2 (M+1)	0,05	0,033
491		458 (M+1).	0,08	0,055
492		446,2 (M+1)	0,05	
493		355,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-Cl ₄ , 400 Hz) δ 7,62-7,58 (m, 2H); 7,12-7,08 (1H, 2H); 6,68-6,63 (1H, 2H); 6,67 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 3,78 (m, 2H); 1,92 (s, 6H).	0,004	0,005
494		337,2 (M+1)	2,82	2,141
495		426,0 (M+1)	0,09	0,039
496		442,2 (M+1)	0,03	0,008

497		357,1 (M+1)	8,0	5,825
498		357,1 (M+1)	6,34	6,738
499		408,2 (M+1)	0,01	0,006
500		419,0 (M+1).	1,56	1,1
501		369,2 (M+1).	0,4	0,305
502		502,3 (M+1).	1,39	1,373
503		450,3 (M+1).	0,12	0,095

504		424,0 (M+1)	0,09	0,093
505		424,2 (M+1)	0,14	0,116
506		420,3 (M+1)	0,19	0,198
507		365,2 (M+1)	0,14	0,136
508		385,0 (M+1).	0,13	0,126
509		387,2 (M+1)	0,13	0,134
510		387,2 (M+1)	2,05	1,564
511		403,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-Cl ₄ , 400 Hz) δ 7,74-7,70 (m, 2H); 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H); 6,49-6,40 (m, 2H); 4,43 (s, 2H) 1,72 (s, 6H).	0,04	0,065

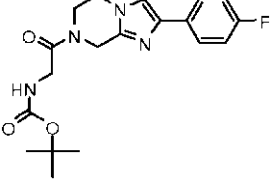
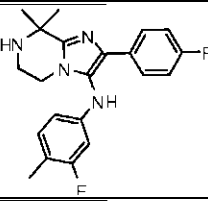
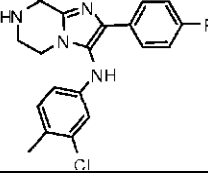
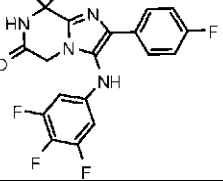
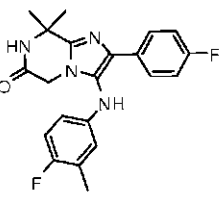
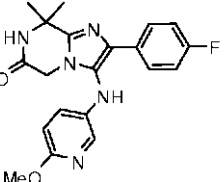
512		369,2 (M+1)	0,19	0,165
513		403,0 (M+1).	0,17	0,195
514		355,1 (M+1)	0,03	0,024
515		405,1 (M+1).	0,04	0,034
516		451,2 (M+1).	0,03	0,026
517		394,1 (M+1).	0,05	0,051
518		422,2 (M+1).	4,98	2,888
519		414,2 (M+1).	0,84	0,59

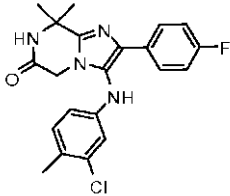
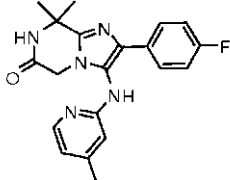
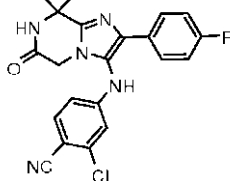
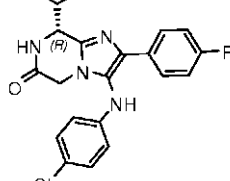
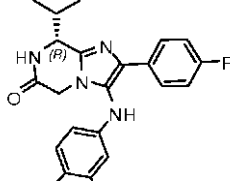
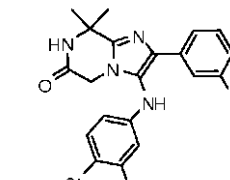
520		414,2 (M+1)	0,16	0,158
521		442,2 (M+1).	5,0	3,026
522		437,0 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,61-7,57 (m, 2H); 7,15-7,07 (1H, 4H); 7,02- 7,01 (m, 1H); 4,0 (m, 4H); 3,81 (m, 2H); 2,01 (s, 6H).	0,0017	0,002
523		399,0 (M+1).	13,11	11,649
524		380,2 (M+1).	0,04	0,057
525		433,5 (M+1).	0,01	0,013
526		395,0 (M+1).	1,12	0,974

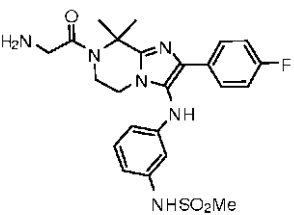
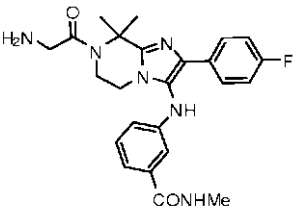
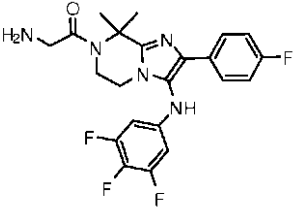
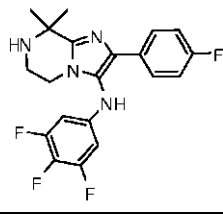
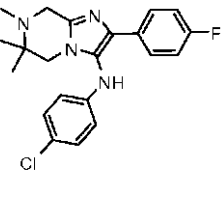
527		376,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,61-7,57 (m, 2H); 7,15-7,07 (1H, 4H); 7,02- 7,01 (m, 1H); 4,0 (m, 4H); 3,81 (m, 2H); 2,01 (s, 6H).	0,004	0,006
528		501,2 (M+1)	0,15	0,121
529		436,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,78-7,75 (m, 2H); 7,06-6,97 (1H, 4H); 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,16 (s, NH); 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 2H); 4,16 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,95 (s, 6H); 1,45 (s, 6H).	0,002	0,004
530		482,2 (M+1)	1,23	6,422
531		400,1 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,67-7,63 (m, 2H) 7,21-7,17 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 4,15 (m, 2H); 3,79 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 1,95 (s, 6H); 1,72 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,46 (m, 1H); 1,1-1,05 (m, 5H);	0,04	0,057

ES 2 477 940 T3

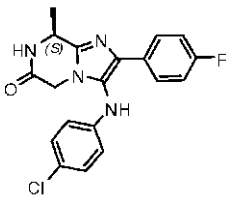
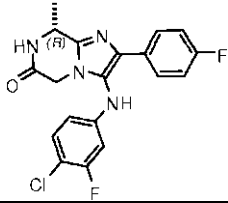
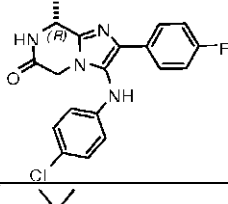
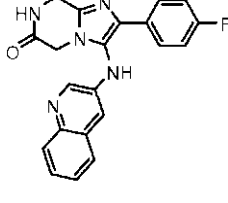
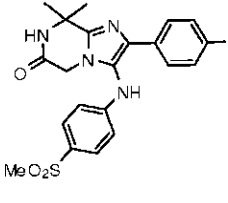
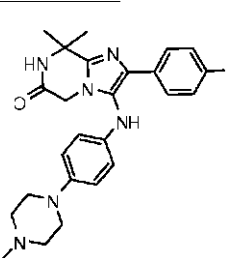
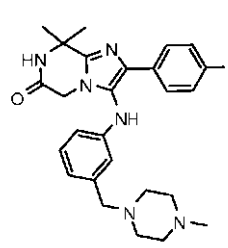
532		442,2 (M+1)	0,02	0,009
533		426,2 (M+1)	0,03	0,022
534		453,2 (M+1)	0,04	0,019
535		390,2 (M+1)	2,72	2,351
536		397,2 (M+1)	6,4	5,93
537		394,2 (M+1)	11,91	8,342
538		407,2 (M+1)	7,67	8,065
539		393,2 (M+1)	3,06	3,123

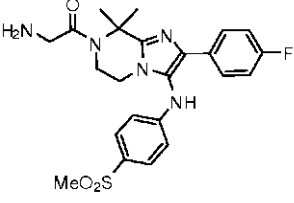
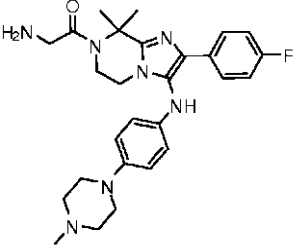
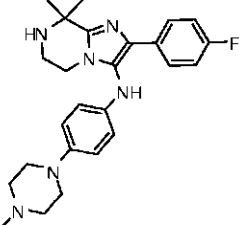
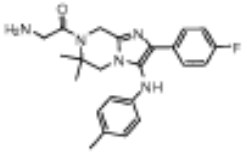
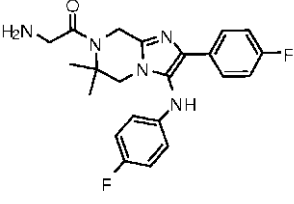
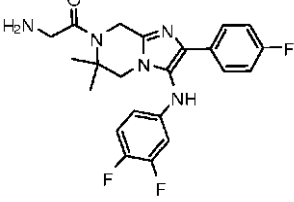
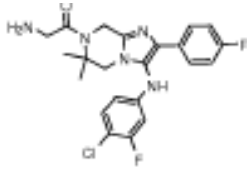
540		375,2 (M+1) RMN ¹ H: (300Hz, CD ₃ OD) δ 7,74- 7,69 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,19-3,97 (6H, m), 1,47 (9H, s)	8,42	9,807
541		369,2 (M+1)	0,01	0,01
542		369,2 (M+1)	0,002	0,003
543		405,2 (M+1)	0,17	0,305
544		383,2 (M+1) RMN ¹ H: MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,65-7,62 (m, 2H); 6,95-6,91 (m, 1H); 6,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H) 6,28-6,25 (m, 1H); 4,30 (s, 2H) 2,04 (s, 3H) 1,81 (s, 6H).	0,02	0,037
545		382,2 (M+1)	3,38	5,618

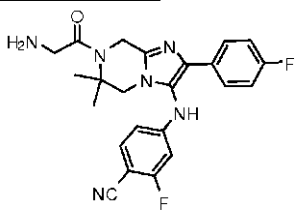
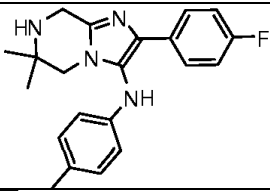
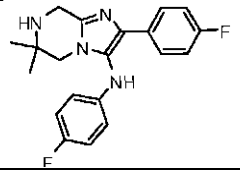
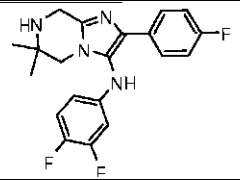
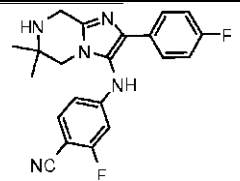
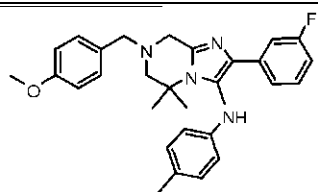
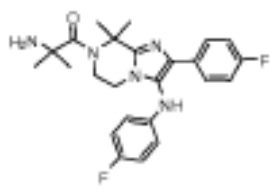
546		<p>399,1 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-Cl₄, 400 Hz) δ 7,60-7,56 (m, 2H); 7,09-7,05 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 2H); 6,46 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,0 Hz, 1H); 4,44 (s, 2H) 2,13 (s, 3H) 1,71 (s, 6H).</p>	0,03	0,052
547		366,2 (M+1)	1,82	4,662
548		410,0 (M+1).	2,63	5,549
549		399,1 (M+1).	1,7	3,261
550		417,1 (M+1).	2,56	3,6
551		421,0 (M+1).	0,04	0,098

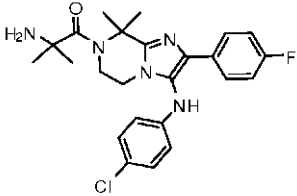
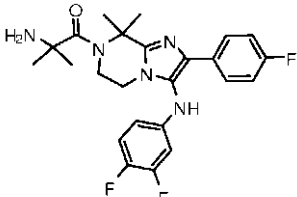
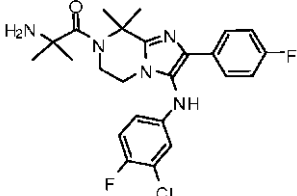
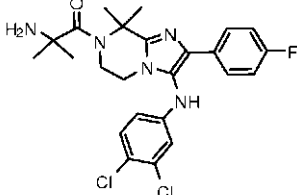
552		487,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,27-7,67 (m, 4H); 7,2 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 6,8 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,86 (t, J=4,4 Hz, 2H); 2,88 (s, 3H); 2,1 (s, 6H).	2,52	4,482
553		451,2 (M+1)	2,37	4,658
554		448,0 (M+1).	0,0	0,007
555		391,2 (M+1)	0,01	0,016
556		385,2 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,72-7,69 (m, 2H); 7,19-7,15 (4H, m); 6,67 (2H, J= 9,2 Hz, d); 4,64 (s, 2H); 4,64 (s, 2H); 3,99 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).	0,06	0,075

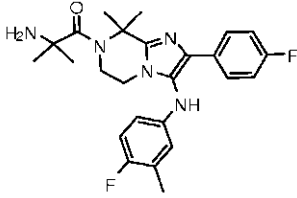
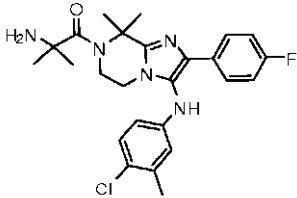
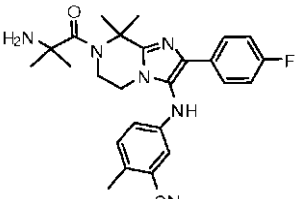
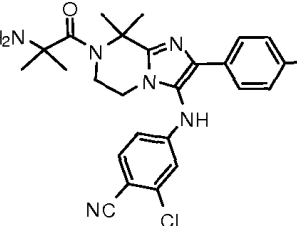
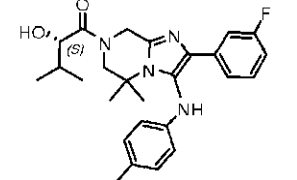
557		<p>428,2 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-Cl₄, 400 Hz) 87,74 (m, 2H); 7,19- 7,15(m, 2H); 6,69 (d, J =8,8 Hz, 2H); 4,88 (s, 2H); 4,08 (s, 2H); 3,99 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,54 (s, 6H).</p>	0,02	0,02
558		<p>371,1 (M+1) RMN ¹H: (CDCl₃), 400 Hz) δ 7,75-7,71 (m, 2H); 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 6,99 (t, J= 8,8 Hz, 2H); 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 5,37 (s, NH); 4,15 (s, 2H); 3,49 (s, NH); 3,42 (s, 2H); 1,22 (s, 6H).</p>	0,06	0,089
559		<p>389,0 (M+1).</p>	0,53	0,642
560		<p>369,2 (M+1)</p>	3,61	5,219
561		<p>386,2 (M+1)</p>	7,17	4,403
562		<p>417,2 (M+1)</p>	4,82	6,293

563		371,0 (M+1).	0,31	0,445
564		389,0 (M+1).	0,25	0,359
565		371,0 (M+1).	0,07	0,105
566		402,2 (M+1)	5,48	4,463
567		429,2 (M+1)	6,46	8,458
568		449,0 (M+1).	>8,04	>11,3
569		463,3 (M+1).	9,27	7,916

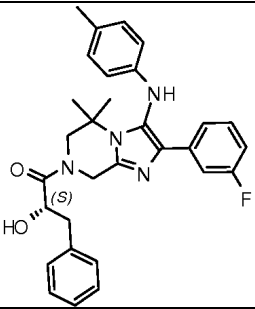
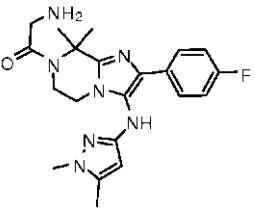
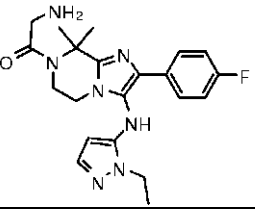
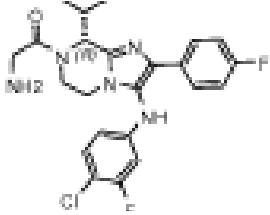
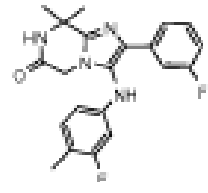
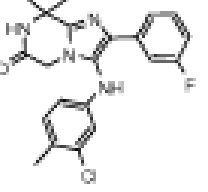
570		472,2 (M+1)	5,68	5,562
571		492,1 (M+1).	6,2	7,48
572		435,1 (M+1).	11,18	8,73
573		408,2 (M+1)	0,04	0,055
574		412,1 (M+1)	0,08	0,111
575		430,2 (M+1)	0,08	0,081
576		446,2 (M+1)	0,2	0,234

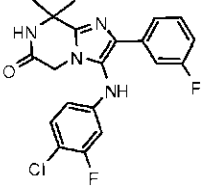
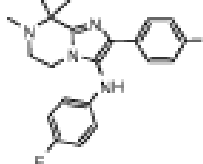
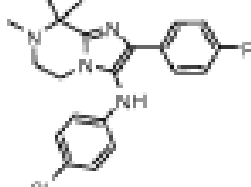
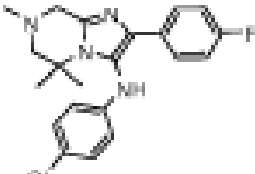
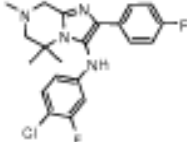
577		437,1 (M+1).	0,63	0,611
578		351,2 (M+1)	0,25	0,339
579		355,2 (M+1)	0,18	0,146
580		373,2 (M+1)	0,15	0,169
581		380,2 (M+1)	0,65	0,668
582		471,1 (M+1).	5,56	5,919
583		440,1 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,66- (dd, J = 5,2 Hz, J = 9,2 Hz, 2H); 7,11(t, J = 8,8 Hz, 2H); 6,81 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 6,72- 6,68(m, 2H); 4,04-3,99 (m, 4H); 2,01 (s, 6H); 1,66 (s, 6H).	0,01	0,009

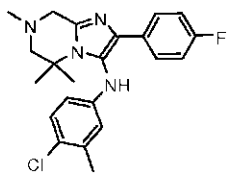
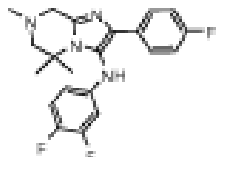
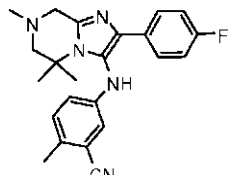
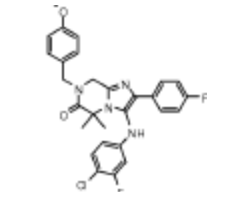
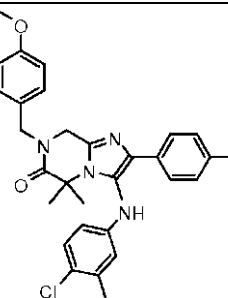
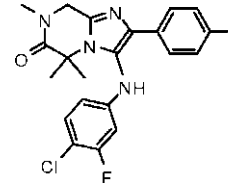
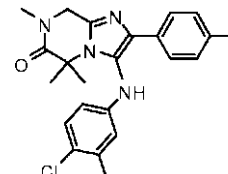
584		456,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,60-7,59 (m, 2H); 7,16-7,09 (m, 4H); 6,7(d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,01 (m, 4H); 2,01 (s, 6H); 1,65 (s, 6H).	0,02	0,021
585		458,1 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,63-7,60 (m, 2H); 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 7,01 (dd, J = 8,8 Hz, J = 18,8 Hz, 1H); 6,68-6,63 (1H, 1H); 6,5 (m, 1H); 4,03 (m, 2H); 4,01 (m, 2H); 2,01 (s, 6H); 1,66 (s, 6H).	0,01	0,007
586		474,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,63-7,59 (m, 2H); 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 6,97 (t, J = 9,2 Hz, 1H); 6,84 (t, J = 3,6 Hz, 1H); 4,03 (m, 2H); 4,01 (m, 2H); 2,01 (s, 6H); 1,66 (s, 6H).	0,01	0,007
587		491,2 (M+1)	0,01	0,012

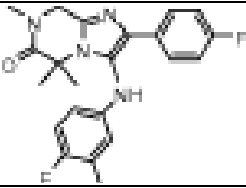
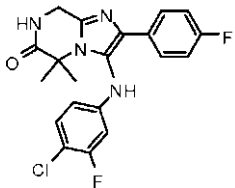
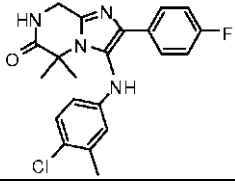
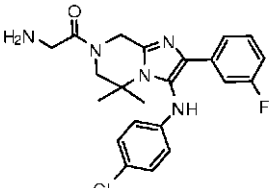
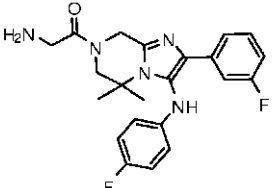
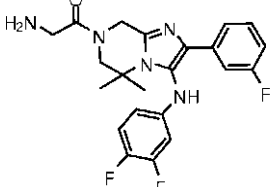
588		<p>454,2 (M+1) RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,73-7,70 (m, 2H); 7,21 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,87 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,68 (m, 1H); 4,12 (m, 4H); 2,17 (s, 3H); 2,15 (s, 6H); 1,76 (s, 6H).</p>	0,01	0,004
589		<p>470,2 (M+1) RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,62-7,59 (m, 2H); 7,16-7,06 (m, 3H); 6,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,50 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H); 3,99 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); 2,01 (s, 6H); 1,65 (s, 6H).</p>	0,01	0,006
590		<p>461,2 (M+1) RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,32-7,59 (m, 2H); 7,14 (m, 3H); 6,97 (m, 2H); 4,01 (m, 4H), 2,29 (s, 3H); 2,02 (s, 6H); 1,81 (s, 6H).</p>	0,03	0,018
591		481,0 (M+1)	0,06	0,046
592		451,2 (M+1)	6,01	5,256

593		436,2 (M+1)	5,06	3,937
594		408,2 (M+1) RMN ¹ H: CMeOH-Cl ₄ , 400 Hz) δ 7,58-7,40 (m, 3H); 7,13 (t, J= 8,4 Hz, 1H); 6,99 (m, 2H); 6,61 (d, J=8,0 Hz, 2H); 5,17-5,14 (m, 2H); 4,28-3,92 (m, 4H); 2,20 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).	0,02	0,032
595		460,2 (M+1)	0,34	0,485
596		432,2 (M+1)	0,03	0,029
597		432,2 (M+1)	0,03	0,024
598		383,2 (M+1)	0,04	0,074

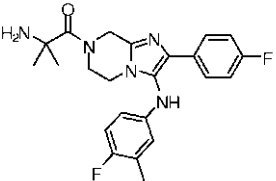
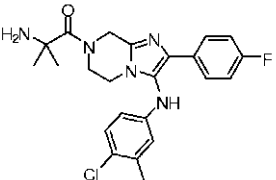
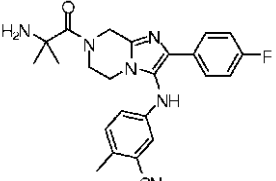
599		499,3 (M+1)	0,12	0,134
600		412,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7,76- (dd, J = 5,2 Hz, J = 8,8 Hz, 2H); 7,29 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 4,26 (s, 2H); 4,16 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 1,92 (s, 6H); 2,14 (s, 6H).	0,07	0,05
601		412,2 (M+1).	3,96	4,117
602		460,2 (M+1)	0,17	0,204
603		383,2 (M+1)	0,05	0,073
604		399,2 (M+1)	0,04	0,049

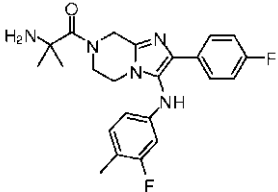
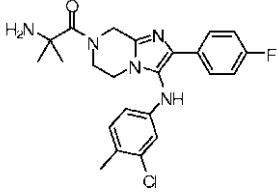
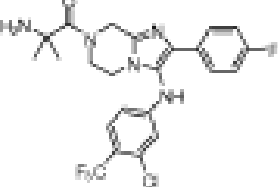
605		<p>403,0 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-Cl₄, 400 Hz) δ 7,43 (td, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz 1H); 7,38-7,34 (m, 1H); 7,24-7,18 (m, 1H, 7,11 (t, J = 8,40 Hz, 1H); 6,87-6,8 (m, 1H); 6,37 (dd, J = 11,2 Hz, J = 2,40 Hz 1H); 6,33-6,30 (m, 1H); 4,33 (s, 2H), 1,62 (s, 6H).</p>	0,04	0,057
606		<p>369,1 (M+1) RMN ¹H: (MeOH-Cl₄, 400 Hz) δ 7,63-7,59 (m, 2H); 7,11 (t, J = 8,40 Hz, 2H); 6,85 (t, J = 8,40 Hz, 2H); 6,7-6,68 (1H, 2H); 4,3 (m, 2H); 3,87 (m, 2H); 3,01 (s, 3H); 1,97 (s, 6H).</p>	0,02	0,028
607		385,2 (M+1)	0,03	0,048
608		385,1 (M+1)	6,91	5,562
609		403,2 (M+1)	7,02	4,929

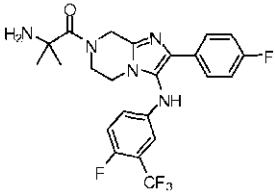
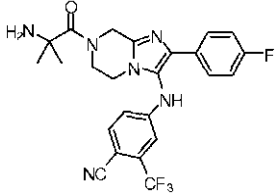
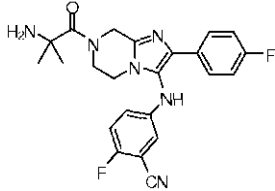
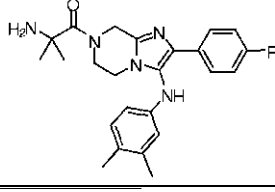
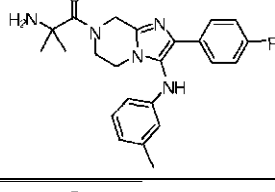
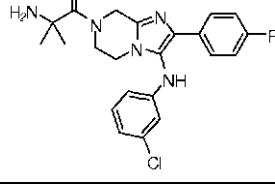
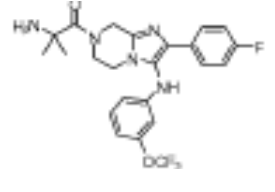
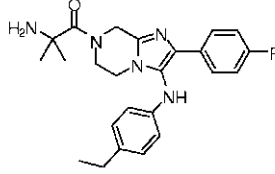
610		399,1 (M+1)	6,25	4,903
611		387,1 (M+1)	7,67	5,762
612		390,2 (M+1)	6,9	6,082
613		523,2 (M+1)	6,27	5,711
614		519,2 (M+1)	5,02	4,524
615		417,0 (M+1)	6,41	5,609
616		413,2 (M+1)	5,72	4,562

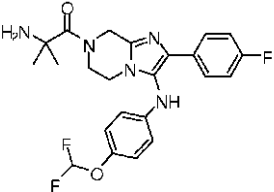
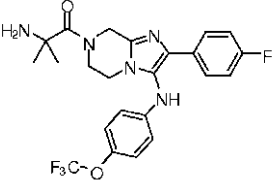
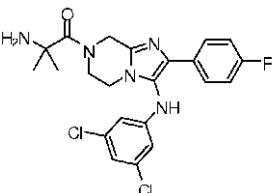
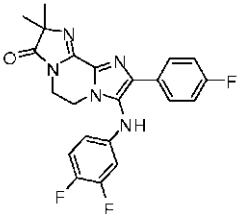
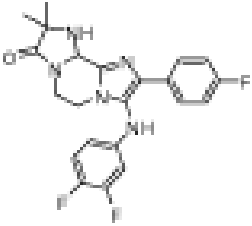
617		397,2 (M+1)	6,33	6,878
618		403,8 (M+1)	2,13	2,887
619		399,2 (M+1)	0,57	0,713
620		428,0 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,48-7,41 (m, 3H); 7,16-7,14 (m, 3H); 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,17-5,14 (m, 2H); 4,28-3,92 (m, 4H); 1,71 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).	0,04	0,041
621		412,2 (M+1)	0,04	0,045
622		430,2 (M+1)	0,1	0,121

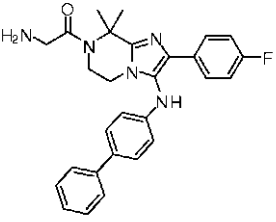
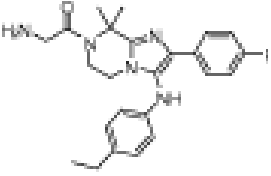
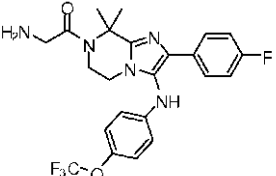
623		446,2 (M+1)	0,03	0,032
624		446,2 (M+1)	0,1	0,167
625		426,2 (M+1)	0,17	0,194
626		442,0 (M+1) RMN ¹ H: (MeOH-d ₄ , 400 Hz) δ 7,47-7,39 (m, 2H); 7,19-7,11 (1H, 2H); 6,67 (s, 1H); 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,27-3,91 (m, 2H); 2,24 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).	0,02	0,017
627		403,2 (M+1)	0,17	0,194

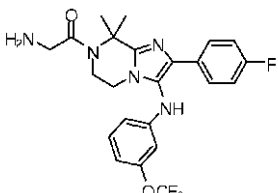
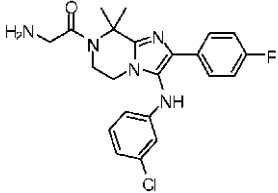
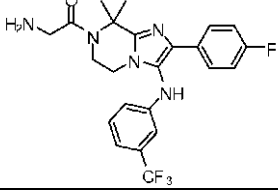
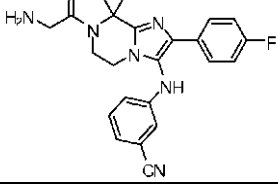
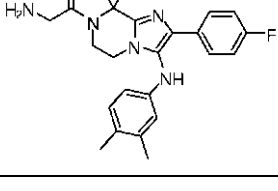
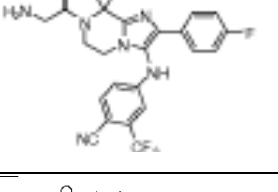
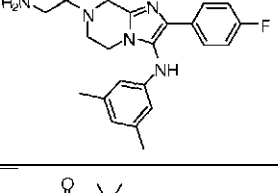
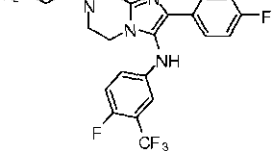
628		<p>426,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,69-7,73 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62-6,63 (m, 1H), 6,51-6,55 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,21 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,75 (s, 6H).</p>	0,033	0,04
629		<p>442,1 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,70-7,73 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).</p>	0,017	0,023
630		433,3 (M+1).	0,035	0,085

631		<p>426,3 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,72-7,76 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (t, J =</p> <p>8,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 6,53-6,54 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,27 (t, J = 4,8 Hz, 2H),</p> <p>4,09 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,79 (s, 6H).</p>	0,049	0,062
632		<p>442,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,71-7,74 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,27 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).</p>	0,015	0,016
633		496,1 (M+1).	0,528	0,331

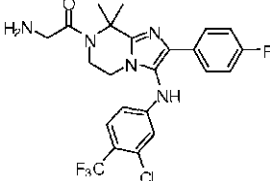
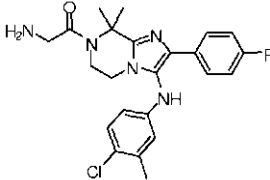
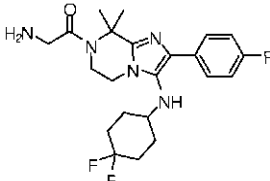
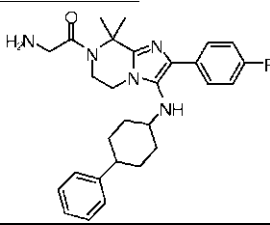
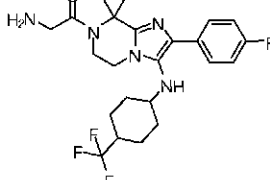
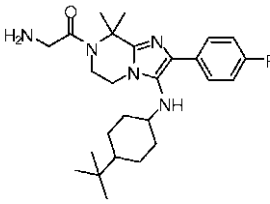
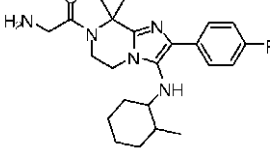
634		480,1 (M+1).	0,467	0,447
635		487,1 (M+1).	0,94	1,758
636		437,2 (M+1)	0,21	0,183
637		422,3 (M+1).	0,027	0,026
638		408,3 (M+1)	0,065	0,068
639		428,2 (M+1)	0,082	0,093
640		478,2 (M+1)	3,95	4,51
641		422,2 (M+1)	0,799	1,285

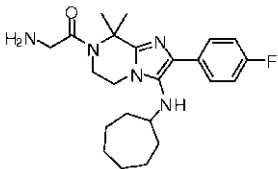
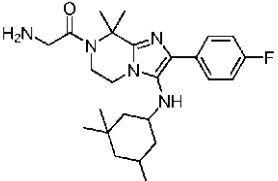
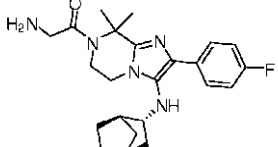
642		460,2 (M+1)	2,01	2,497
643		478,2 (M+1)	2,798	2,171
644		462,1 (M+1).	0,31	0,49
645		426,1 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,75-7,78 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 3H), 6,44-6,50 (m, 1H), 6,32-6,36 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 1,6/6,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).	5,13	7,6
646		428,1 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,59-7,63 (m, 2H), 7,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 1H), 6,34-6,38 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,33 (dd, J = 4,4, 14 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)	5,68	6,13

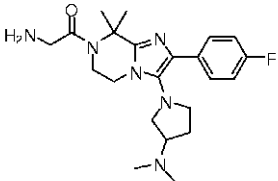
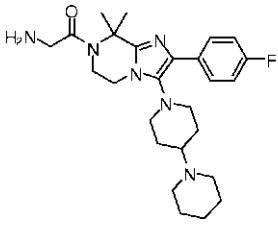
647		<p>470,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,72-7,76 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 4H), 7,39 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J=</p> <p>8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,07-4,10 (m, 4H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H),</p> <p>2,09 (s, 6H).</p>	0,279	0,25
648		<p>422,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,76-7,71 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,05-4,08 (m, 4H), 3,83-3,85 (m, 2H), 2,55 (q, J=7,6 Hz, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,18 (t, J= 7,6 Hz, 3H)</p>	0,009	0,008
649		478,1 (M+1).	0,024	0,018

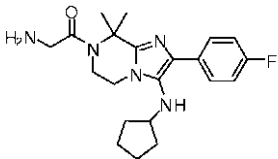
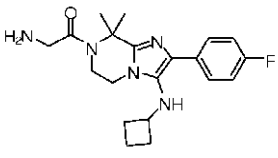
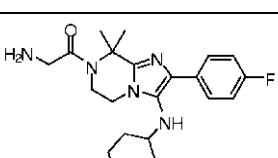
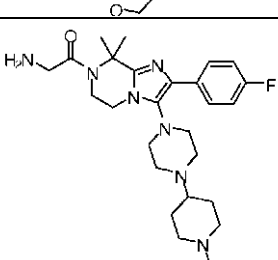
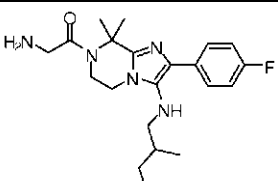
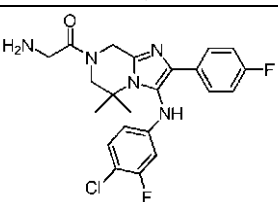
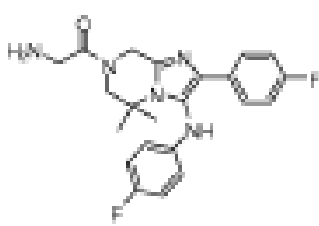
650		478,1 (M+1).	0,012	0,009
651		428,1 (M+1).	0,008	0,005
652		462,1 (M+1).	0,019	0,012
653		419,1 (M+1).	0,006	0,009
654		422,2 (M+1)	0,005	0,006
655		487,1 (M+1).	0,017	0,02
656		422,1 (M+1).	0,006	0,007
657		480,1 (M+1).	0,618	1,086

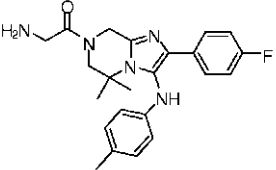
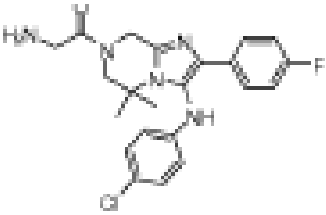
ES 2 477 940 T3

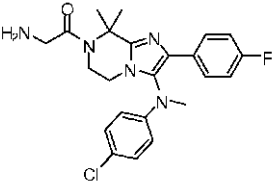
658		496,0 (M+1)	0,005	0,006
659		442,6 (M+1)	4,39	5,28
660		436,1 (M+1).	0,003	0,006
661		476,2 (M+1)	0,339	0,52
662		468,1 (M+1).	0,038	0,033
663		456,2 (M+1)	1,062	1,658
664		414,2 (M+1)	3,69	4,08

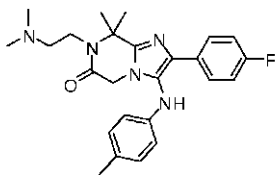
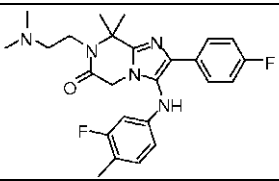
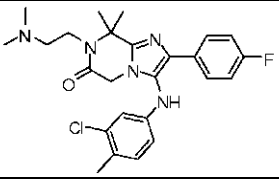
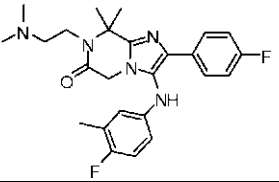
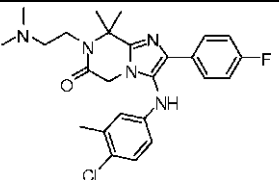
665		<p>414,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,71-7,74 (m, 2H), 7,29 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,20 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,86 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,02-3,09 (m, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 4H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H)</p>	0,102	0,069
666		442,2 (M+1)	>10	4,97
667		412,2 (M+1)	0,104	0,082

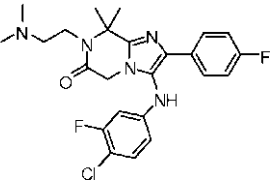
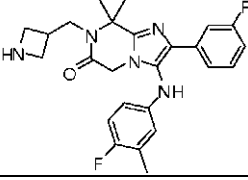
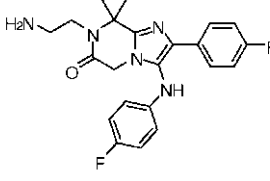
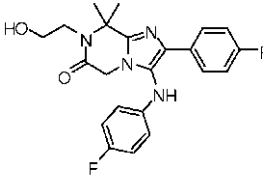
668		<p>415,7 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59-7,63 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,88 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,23-2,28 (m, 1H), 2,01 (s, 6H).</p>	3,43	>10
669		<p>469,7 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,47-7,51 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,42 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,90 (dd, J = 10,8, 22,4 Hz, 4H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,68-1,87 (m, 6H), 1,37 - 1,47 (m, 1H);</p>	3,98	>10

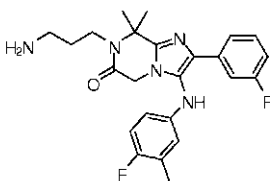
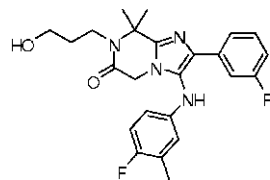
670		386,6 (M+1)	0,402	0,711
671		372,3 (M+1)	1,286	1,087
672		402,3 (M+1)	9,84	7,14
673			8,87	>8,72
674			6,28	6,31
675		446,5 (M+1)	0,014	0,021
676		415,7 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,59-7,63 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 4,8 Hz, 2H) 4,13 (s, 2H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,88 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,23-2,28 (m, 1H), 2,01 (s, 6H),	0,032	0,031

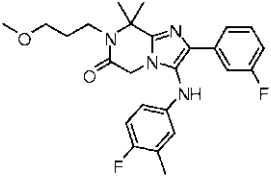
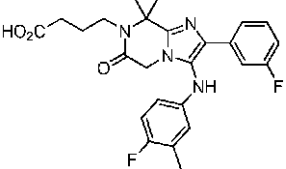
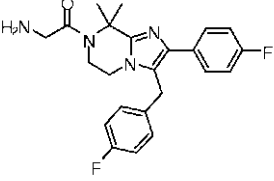
677		<p>469,7 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,47-7,51 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,42 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,90 (dd, J = 10,8, 22,4 Hz, 4H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,68-1,87 (m, 6H), 1,37 - 1,47 (m, 1H);</p>	0,08	0,076
678		<p>415,7 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59-7,63 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,88 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,23-2,28 (m, 1H), 2,01 (s, 6H)</p>	0,053	0,047

679		<p>469,7 (M+1) RMN ¹H (400, MHz, CD₃OD): δ 7,47-7,51 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,42 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,90 (dd, J = 10,8, 22,4 Hz, 4H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,68-1,87 (m, 6H), 1,37 - 1,47 (m, 1H);</p>	0,173	0,153
-----	---	--	-------	-------

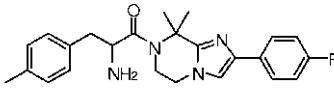
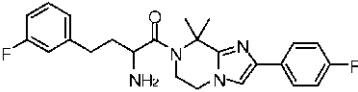
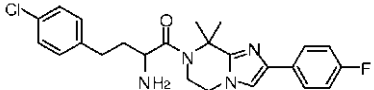
680		<p>415,7 (M+1) RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,59-7,63 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,23-2,28 (m, 1H), 2,01 (s, 6H).</p>	0,085	5,173
681		454,1 (M+1).	0,272	0,196
682		470,1 (M+1).	0,124	0,111
683		454,1 (M+1).	0,125	0,112
684		470,1 (M+1).	0,03	0,017

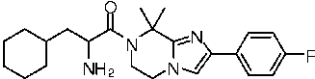
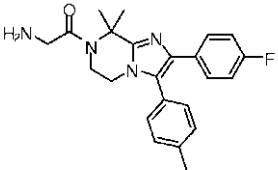
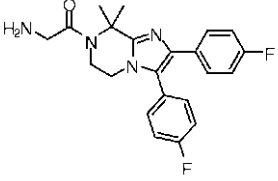
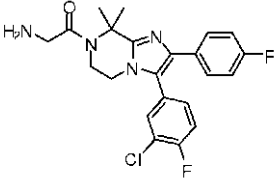
685		474,1 (M+1).	0,173	0,131
686		452,2 (M+1)	0,628	0,524
687		412,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,70-7,74 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,77 (s, 6H).	3,42 (NF54)	3,35
688		413,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,67-7,71 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,71-6,76 (m, 2H), 4,57-4,63 (dm, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,68-3,70 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,84 (s, 3H)	0,106 (NF54)	0,134

689		<p>440,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,33-7,42 (m, 3H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,70 (t, J= 9,2 Hz, 2H), 6,69-6,71 (m, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,66 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 2,89 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,77 (s, 6H).</p>	0,512	0,295
690		<p>441,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,51-7,54 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,86 (dt, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 6,57-6,61 (m, 1H), 6,47-6,53 (m, 1H), 4,58 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,64-3,72 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,17 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,89 (s, 3H)</p>	0,866	0,76

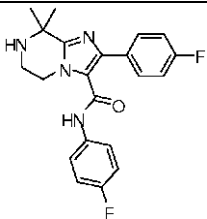
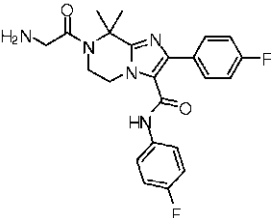
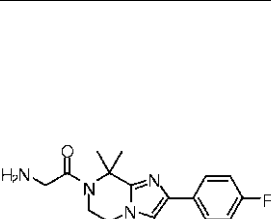
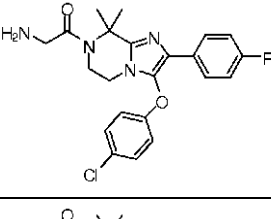
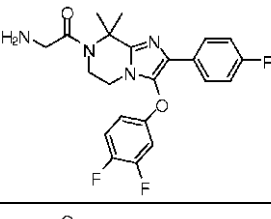
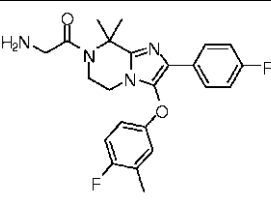
691		<p>455,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,37-7,43 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,97 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,71-6,73 (m, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,36 (br, 5H), 3,34 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 3H), 1,79 (s, 6H).</p>	0,068	0,06
692		469,2 (M+1)	6,45	5,34
693		<p>411,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,58-7,62 (m, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 5,6, 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,06-4,09 (m, 4H), 3,83 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,05 (s, 6H).</p>	0,008	0,008

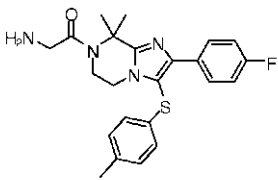
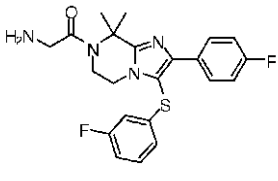
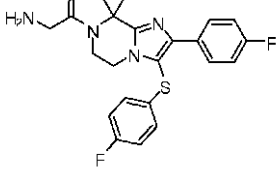
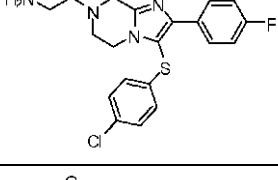
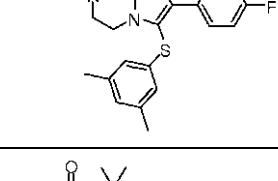
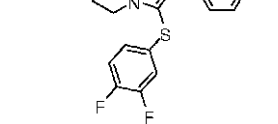
694		<p>407,3 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59-7,62 (m, 2H), 7,29 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,04-4,08 (m, 4H), 3,80 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (s, 6H).</p>	0,011	0,007
695		423,1 (M+1).	0,017	0,019
696		429,2 (M+1)	0,02	0,022
697		411,1 (M+1).	0,362	0,256
698		415,3 (M+1)	8,81	9,02
699		399,3 (M+1)	0,678 (NF54)	ND

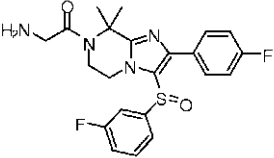
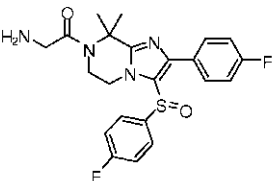
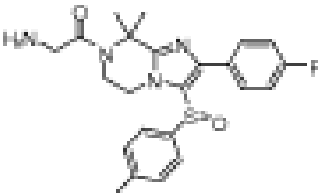
700		<p>407,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,73-7,77 (m, 3H), 7,21-7,30 (m, 6H), 4,82-4,86 (m, 1H), 4,13-4,18 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H)</p>	>9,51	7,0
701		<p>425,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,76-7,79 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,28 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,06 (dt, J = 10, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,84-3,98 (m, 2H), 2,79-2,87 (m, 2H),</p>	8,27	7,35
702		<p>2,14-2,20 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) 441,2 (M+1)</p>	6,03	5,85

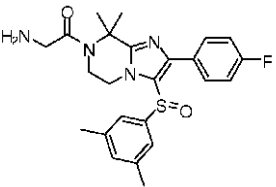
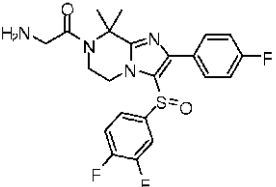
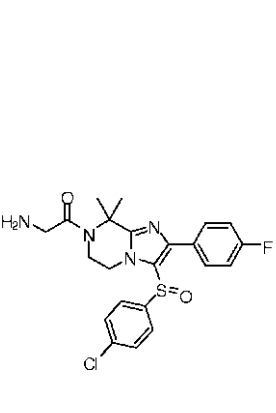
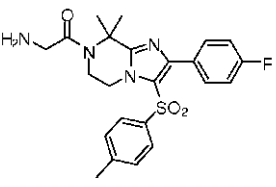
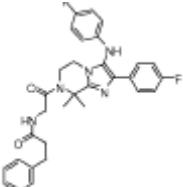
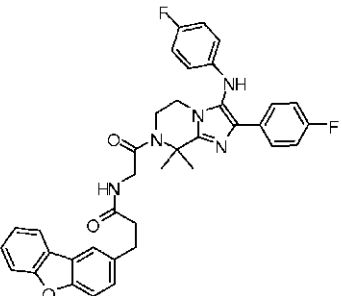
703		<p>399,3 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): □ 7,81 (s, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,60-4,64 (m, 2H), 4,40-4,43 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,70-1,83 (m, 6H), 1,49-1,53 (m, 1H), 1,20-1,42 (m, 4H), 0,99-1,35 (m, 2H)</p>	8,57	8,29
704		<p>393,3 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,42-7,46 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,09-4,12 (m, 4H), 3,82 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).</p>	0,236	0,232
705		397,3 (M+1)	1,241	0,76
706		431,2 (M+1)	0,252	0,237

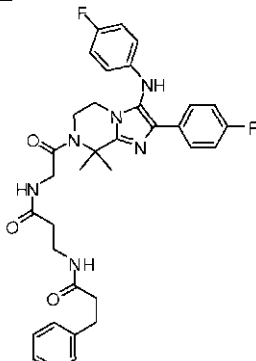
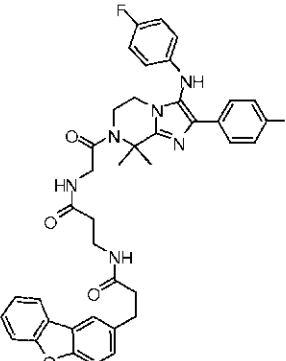
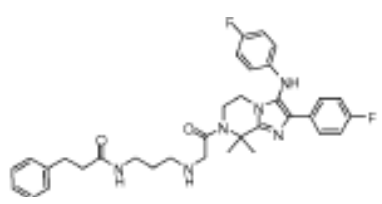
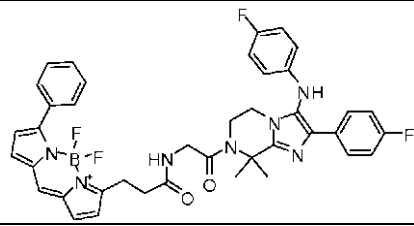
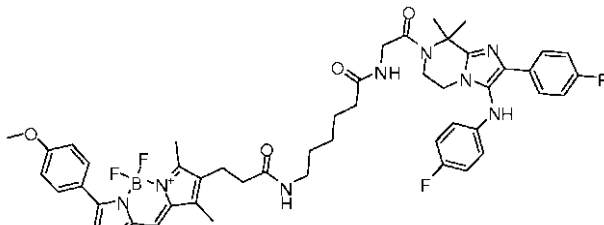
ES 2 477 940 T3

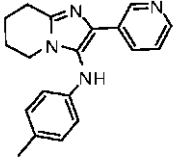
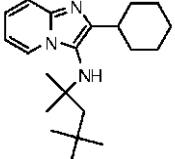
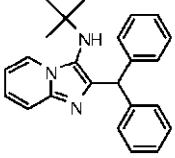
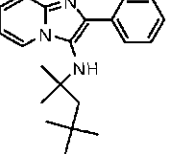
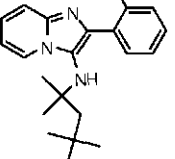
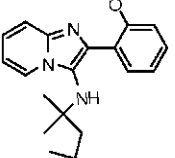
707		383,1 (M+1).	6,54	>10
708		440,1 (M+1).	0,809	1,134
709		413,1 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,67-7,71 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 6H), 4,06 (s, 2H), 4,02 (t, J= 4,8 Hz, 2H), 3,80 (t, J= 4,8 Hz, 2H), 2,04 (s, 6H).	0,003	0,008
710		429,1 (M+1).	0,028 (NF54)	ND
711		431,1 (M+1).	0,034 (NF54)	ND
712		427,2 (M+1)	0,019 (NF54)	ND

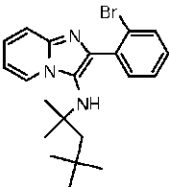
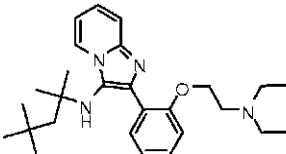
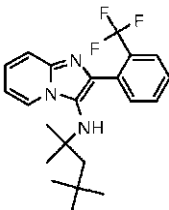
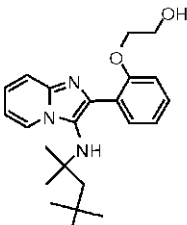
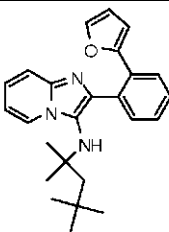
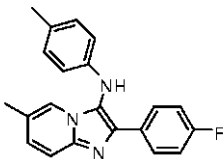
713		<p>425,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ</p> <p>7,83-7,87 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,83 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (s, 6H).</p>	0,008	ND
714		429,2 (M+1)	0,007	0,004
715		429,1 (M+1).	0,006	0,006
716		445,1 (M+1).	0,002	0,001
717		439,2 (M+1)	0,026	0,016
718		447,1 (M+1).	0,008	0,006

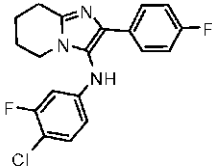
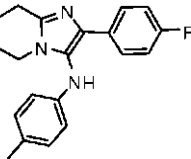
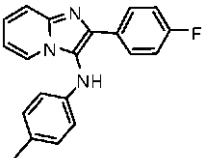
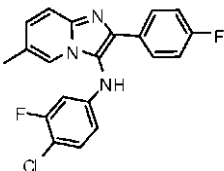
719		<p>445,1 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ</p> <p>7,58-7,62 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 1,67 (s, 6H).</p>	0,481	0,361
720		<p>445,1 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ</p> <p>7,60-7,63 (m, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,75-6,80 (m, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 6,50 (br, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).</p>	0,07	0,069
721		<p>441,0 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ</p> <p>7,78-7,82 (m, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,77-3,92 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (s, 3H),</p>	0,042	ND

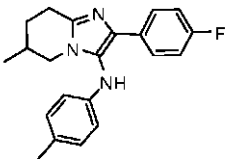
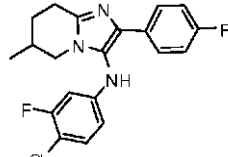
722		455,1 (M+1).	0,381	0,281
723		463,1 (M+1).	0,089	0,068
724		461,1 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,70-7,74 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,77 (s, 6H).	0,509	0,287
725		457,1	5,21 (NF54)	ND
726		544,3 (M+1)	1,925	1,48
727		634,3 (M+1)	6,56	2,969

728		615,3 (M+1)	5,4	1,485
729		705,3 (M+1)	>10	6,29
730		601,2 (M+1)	1,365	0,474
731		734,2 (M+1)	2,27 (NF54)	5,61
732		905,4 (M+1)	1,223 (NF54)	1,438

737		305,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): □ 9,27 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (br, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,02 (s, 4H)	7,85	4,09
738		328,5 (M+1)	3,24	1,555
739		412,6 (M+1)	0,768	0,881
740		367,2 (M+1)	9,33	8,73
741		404,6 (M+1)	5,25	4,83
742		388,2 (M+1)	6,43	11,6

743		401,2 (M+1)	2,675	3,003
744		437,6 (M+1)	5,24	2,813
745		390,2 (M+1)	3,57	4,23
746		382,2 (M+1)	>10	6,94
747		388,2 (M+1)	2,234	4,48
748		332,2 (M+1) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): □ 8,09 (s, 1H), 7,75-7,79 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93(d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 3H)	3,44	4,15

749		<p>360,8 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,64-7,67 (m, 2H), 7,20-7,29 (m, 3H), 6,64 (dd, <i>J</i> = 2,8, 11,2 Hz, 1H), 6,55-6,58 (m, 1H), 3,90 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,05-2,12 (m, 4H)</p>	1,053	0,814
750		322,2 (M+1)	477	4,96
751		<p>318,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,89-8,02 (m, 4H), 7,47 (dt, <i>J</i> = 1,2/6,8 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H)</p>	1,792	4,55
752		370,8 (M+1)	1,619	2,381

753		<p>336,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,65-7,68 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 2,0/6,4 Hz, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,12-2,21 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H)</p>	0,376	0,592
754		374,8 (M+1)	0,104	0,19

Ensayos

5 Los compuestos de la invención se pueden ensayar para medir su capacidad de inhibir la proliferación de la parasitemia en eritrocitos infectados. La proliferación se cuantifica por adición del colorante SYBR Green I (INVITROGEN)[®] que tienen una elevada afinidad por el ADN bicatenario.

10 El siguiente ensayo ilustra la invención sin limitar de forma alguna el alcance de la invención. Este ensayo de proliferación de parásitos mide el aumento en el contenido de ADN de parásito usando un colorante de intercalación en el ADN, SYBR Green[®].

15 La cepa 3D7 de *P. falciparum* se hizo crecer en un medio de cultivo completo hasta que la parasitemia alcanzó de 3 % al 8 % en eritrocitos humanos O+. 20 µl del medio de cribado se dispensó en placas de ensayo de 384 pocillos. 50 nl de los compuestos de la invención (en DMSO), incluyendo los controles antipalúdicos (mefloquina, pirimetamina y artemisinina), se transfirieron a continuación a las placas de ensayo, así como el DMSO solo para servir como control negativo de la inhibición. A continuación una suspensión de 30 µl de eritrocitos infectados con *P. falciparum* 3d7 en medio de selección se dispensaron a las placas de ensayo de forma que el hematocrito final es 2,5 % con una parasitemia final de 0,3 %. Las placas se colocaron en una incubadora a 37 °C durante 72 horas en un entorno con bajo contenido en oxígeno que contiene una mezcla de gases de N₂ al 93 %, CO₂ al 4 %, y O₂ al 3 %. 10 µl de tampón de lisis (saponina, triton-X, EDTA) que contenía una solución 10X de SYBR Green I[®] en medio RPMI se dispensó a las placas. Las placas se taparon y se mantuvieron a temperatura ambiente durante toda la noche para la lisis de los eritrocitos infectados. Se midió la intensidad de la fluorescencia (excitación 425 nm, emisión 530 nm) usando el sistema Envision[™] (Perkin Elmer). El porcentaje de inhibición del 50 %, CE₅₀, se calcula para cada compuesto.

25 Los compuestos de la invención tienen un valor de CE₅₀ de 10 µM o menos, preferentemente menos de 1 µM, 750 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM y 50 nM. Los compuestos de la invención pueden retrasar significativamente el aumento de la parasitemia.

Los compuestos de la invención se pueden ensayar para medir su capacidad de inhibir la proliferación del parásito quinetoplástico *Trypanosoma brucei*. La proliferación se cuantifica por adición de Cell Titer Glo (Promega®), un ensayo luminiscente de viabilidad celular que mide el número de células viables en un cultivo, según la cuantificación de la cantidad de ATP celular, que es un indicador de células metabólicamente activas.

5 El siguiente ensayo ilustra la invención sin limitar de forma alguna el alcance de la invención. Este ensayo de proliferación de parásitos mide el aumento en el crecimiento de parásitos usando un ensayo que mide la actividad del ATP, Cell Titer Glo®.

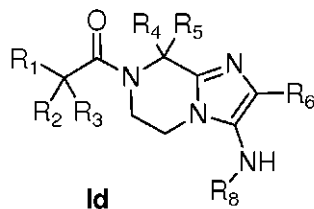
10 La cepa 427 de *Trypanosoma brucei* Lister se hace crecer en medio de tripanosomas específico de la forma *T. brucei* sanguínea. 30 µl del medio HIMI-9 se dispensó en placas de ensayo de 384 pocillos. 200 nl de los compuestos de la invención (en DMSO), incluyendo los controles contra el tripanosoma (Pentamidina y suramín) se transfirieron a continuación a las placas de ensayo, así como el DMSO solo para servir como control negativo de la inhibición. A
15 continuación se dispensaron 25 µl de una suspensión de cultivo de *T. brucei* en medio HIMI-9 se dispensó a las placas de ensayo. La concentración final de los parásitos en el cultivo se corresponde a 1,7 % de la actividad de ATP 0,5 µM con Cell Titer Glo® en medio HMI-9. Las placas se colocaron en una incubadora a 37 °C durante 48 horas en un entorno atmosférico que contenía CO₂ al 5 %. 40 µl de Cell Titer Glo® se dispensó a las placas. A continuación, las placas se leyeron para determinar su luminiscencia. El porcentaje de inhibición del 50 %, CE₅₀, se calcula para cada compuesto.

20 Los compuestos de la invención tienen un valor de CE₅₀ de 10 µM o menos, preferentemente menos de 1 µM, 750 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM y 50 nM. Los compuestos de la invención pueden retrasar significativamente la proliferación de *T. brucei*. Por ejemplo, 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona
25 (ejemplo 412) y 2-amino-1-(3-(3,4-difluorofenilamino)-2-(4-fluor-fenil)-5,6-dihidroimidazo [1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-ona (Ejemplo 29) tienen un valor de CI₅₀ de 10 µM y de 7 µM, respectivamente.

30 Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en el presente documento son solo a fines ilustrativos y que las personas expertas en la materia sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula Id:



5

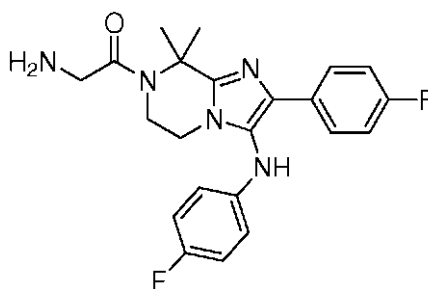
en los que:

- 10 R₁ es -NH₂; R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;
 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;
 R₆ es fenilo sustituido con flúor; y
 R₈ es un fenilo sustituido con de 1 a 2 radicales seleccionados independientemente entre cloro y flúor;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

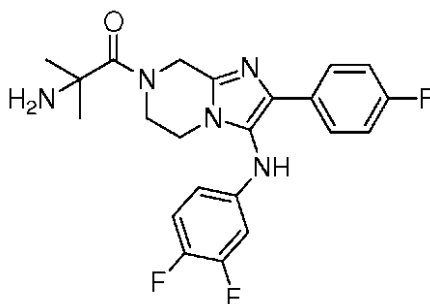
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilamino)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona, que tiene la fórmula:



20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 2-amino-1-(3-(3,4-difluorofenilamino)-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-ona, que tiene la fórmula:

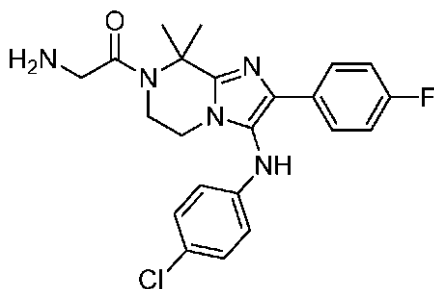


30

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 2-amino-1-(3-(3,4-clorofenilamino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanona, que tiene la fórmula:

35



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(2-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 10 (2S)-2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-propan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 15 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 20 2-amino-1-[3-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 25 2-amino-1-[3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 30 2-amino-1-[3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(3,4-diclorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 35 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 40 2-amino-1-[3-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 45 2-amino-1-[3-[(3,4-diclorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-ona;
 2-amino-1-[(8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 50 2-amino-1-[(8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 2-amino-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-ona;
 (2R)-2-amino-1-[3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-propan-1-ona;
 55 -ona;

2-amino-1-(3-((3,4-difluorofenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-ona;

2-amino-1-(3-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-ona;

5 2-amino-1-(3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-ona;

2-amino-1-(3-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-ona; y

2-amino-1-(3-[(3-clorofenil)amino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)etan-1-ona;

10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con Plasmodium, donde el compuesto está opcionalmente combinado con un segundo agente.

20

8. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad relacionada con Plasmodium, donde el compuesto está opcionalmente combinado con un segundo agente.

25

9. El compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con Plasmodium de la reivindicación 7 o el uso de la reivindicación 8, donde la enfermedad relacionada con Plasmodium es malaria.

30

10. El compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con Plasmodium de la reivindicación 7 o el uso de la reivindicación 8, donde el segundo agente se selecciona entre un inhibidor de quinasa, un fármaco antipalúdico y un agente antiinflamatorio.

35

11. El compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con Plasmodium o el uso de la reivindicación 10, donde el agente antipalúdico se selecciona entre proguanilo, clorproguanilo trimetoprim, cloroquina, mefloquina, lumefantrina, atovaquona, pirimetamina-sulfadoxina, pirimetamina-dapsona, halofantrina, quinina, quinidina, amodiaquina, amopiroquina, sulfonamidas, artemisinina, artefleno, artemether, artesunato, primaquina y pironaridina.

40

12. El compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con Plasmodium o el uso de la reivindicación 11, donde, durante el tratamiento, el compuesto se administra antes de, simultáneamente con o después del segundo agente.