

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO No. 2 451 814

"IMMIDAZOLI FUSI E COMPOSIZIONI CHE LI COMPRENDONO PER IL TRATTAMENTO DI MALATTIE PARASSITARIE, COME AD ESEMPIO LA MALARIA".

IRM LLC,

con sede a Hamilton (Bermuda).

* * * * *

DESCRIZIONE

RIFERIMENTO INCROCIATO A DOMANDE CORRELATE

La presente domanda rivendica il beneficio di priorità della domanda di brevetto provvisoria U.S. No. 61/224.433, depositata il 9 Luglio 2009.

SFONDO DELL'INVENZIONE

Campo dell'invenzione

L'invenzione fornisce una classe di composti, composizioni farmaceutiche comprendenti tali composti e metodi d'uso di tali composti per trattare o prevenire la malaria.

Sfondo

La malaria è una malattia infettiva provocata da quattro parassiti protozoici: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, e Plasmodium malaria. Questi quattro parassiti sono tipicamente trasmessi dalla puntura di una zanzara femmina Anopheles infetta. La malaria è un problema in molte parti del mondo e negli ultimi alcuni decenni la diffusione della malaria è andata stabilmente aumentando. Si stima che 1-3 milioni di persone muoiano ogni anno a causa della malaria - in modo principale bambini di età

inferiore ai 5 anni. L'aumento nella mortalità da malaria è dovuto in parte al fatto che il *Plasmodium falciparum*, che è il parassita più mortale della malaria, ha acquisito resistenza contro quasi tutti i farmaci antimalarici disponibili, con l'eccezione dei derivati di artemisinina.

La leishmaniosi è provocata da una o più di 20 varietà di protozoi parassitari che appartengono al genere *Leishmania*, ed è trasmessa dalla puntura dei flebotomi femmina. La leishmaniosi è endemica in circa 88 paesi, tra cui molte aree tropicali e sub-tropicali.

Vi sono quattro forme principali di leishmaniosi. La leishmaniosi viscerale, pure chiamata kala-azar, è la forma più seria ed è provocata dal parassita *Leishmania donovani*. I pazienti che sviluppano la leishmaniosi viscerale possono morire entro mesi a meno che essi non ricevano un trattamento. Le due terapie principali per la leishmaniosi viscerale sono i derivati di antimonio sodio stibogluconato (Pentostam®) e meglumina antimoniato (Glucantim®). Il sodio stibo-gluconato è stato usato per circa 70 anni, e la resistenza a questo farmaco rappresenta un problema crescente. In aggiunta, il trattamento è relativamente lungo e doloroso, e può provocare effetti collaterali indesiderabili.

La "Human African Trypanosomiasis" o tripanosomiasi africana umana, pure nota come malattia del sonno, è una malattia parassitaria portata da vettori. I parassiti interessati sono protozoi appartenenti al genere *Trypanosoma*. Essi sono trasmessi agli esseri

umani da punture di mosche tsetse (genere Glossina) che hanno acquisito la propria infettività da esseri umani o da animali ospitanti i parassiti patogeni umani.

La malattia di Chagas (pure chiamata tripanosomiasi americana) è un'altra malattia parassitaria umana che è endemica tra le popolazioni povere del continente americano. Tale malattia è provocata dal parassita protozoico Trypanosoma cruzi, che è trasmesso agli esseri umani da insetti ematofagi. La malattia umana si verifica in due stadi: lo stadio acuto che si verifica poco dopo l'infezione e lo stadio cronico, che può svilupparsi nell'arco di molti anni. Le infezioni croniche provocano vari disturbi neurologici, tra cui la demenza, danno al muscolo cardiaco e talvolta dilatazione del tratto digestivo, come pure dimagrimento. Se non trattata, la malattia cronica risulta spesso fatale.

I farmaci correntemente disponibili per trattare la malattia di Chagas sono Nifurtimox e il benznidazolo. Tuttavia, problemi con queste terapie correnti includono i loro vari effetti collaterali, la lunghezza del trattamento e il requisito di supervisione medica durante il trattamento. Inoltre, il trattamento è in realtà solamente efficace quando impartito durante lo stadio acuto della malattia. La resistenza ai due farmaci di prima linea si è già verificata. L'agente antifungino Amfotericina B è stato proposto come farmaco di seconda linea, ma questo farmaco è costoso ed è relativamente tossico.

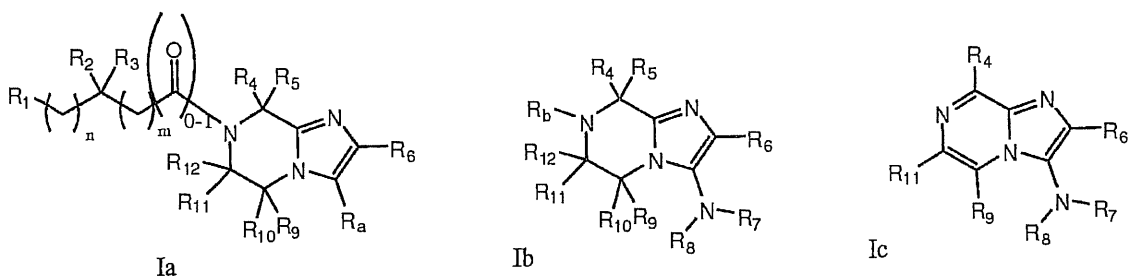
In vista di quanto precede, è desiderabile sviluppare nuovi

composti come agenti antiparassitari.

WO 2004/058266 A1, Kercher et al., Journal of Combinatorial Chemistry, 9(6), 2007, pagg. 1177-1187, EP 1 382 607 A2, WO 2003/004498 A1 e WO 2002/053558 A1 descrivono composti fusi di tetraidroimidazopirazina. US 2008/242862 A1 descrive composti fusi di imidazopirazina.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

In un aspetto, la presente invenzione fornisce composti secondo la rivendicazione 1. Sono pure qui descritti composti rappresentati dalla Formula Ia, Ib e Ic:



in cui:

n è selezionato da 0, 1, 2, 3 e 4;

m è selezionato da 0, 1, 2, 3 e 4;

R_a è selezionato da idrogeno, alo, $-X_3NR_7R_8$, $-X_3OR_8$, $-X_3S(O)_{0-2}R_8$, $-X_3C(O)NR_7R_8$, $-X_3R_8$, benzile e C_{6-10} arile opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, C_{1-4} alchile, alo-sostituito- C_{1-4} alchile, C_{1-4} alcossi e alo-sostituito- C_{1-4} alcossi; in cui X_3 è selezionato da un legame e C_{1-4} alchilene;

R_b è selezionato da idrogeno e C_{1-4} alchile;

R_1 è selezionato da alo, $-OR_{13}$, $-C(O)OR_{13}$, $-NR_{13}R_{14}$, C_{6-10} arile e un

saturo, insaturo o parzialmente insaturo anello eterociclico a 4-9 membri contenente sino a tre atomi di azoto; in cui R_{13} è selezionato da idrogeno, C_{1-6} alchile, alo-sostituito- C_{1-6} alchile, idrossi-sostituito C_{1-6} alchile, C_{6-10} aril- C_{0-4} alchile, C_{3-8} cicloalchil- C_{0-4} alchile, $-X_1NHC(O)R_{15}$, $-X_1C(NH)NHR_{15}$, $-X_1C(O)NHR_{15}$, $-X_1NHR_{15}$, $-X_1OR_{15}$, $-C(O)R_{15}$ e $-C(O)OR_{15}$; in cui X_1 è selezionato da un legame e C_{1-4} alchilene; R_{15} è selezionato da idrogeno, C_{1-6} alchile, alo-sostituito- C_{1-6} alchile e benzile; e R_{14} è selezionato da idrogeno, C_{1-6} alchile e idrossi-sostituito- C_{1-6} alchile; in cui un qualsiasi arile o eterociclico di R_1 è opzionalmente sostituito con 1-3 radicali indipendentemente selezionati da alo, C_{1-6} alchile e alo-sostituito- C_{1-6} alchile, C_{1-6} alcossi e alo-sostituito- C_{1-6} alcossi;

R_{13} e R_{14} assieme all'atomo di azoto a cui R_{13} e R_{14} sono fissati formano un saturo, insaturo o parzialmente insaturo anello eterociclico a 5-9 membri contenente sino a tre eteroatomi selezionati da N, NR_{30} , $S(O)_{0-2}$ e O; in cui R_{30} è selezionato da idrogeno e C_{1-6} alchile; in cui detto anello eterociclico formato dalla combinazione di R_{13} e R_{14} è opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali, indipendentemente selezionati da alo, idrossi, C_{1-6} alchile, ammino-sostituito- C_{1-6} alchile e alo-sostituito- C_{1-6} alchile;

R_2 è selezionato da idrogeno, C_{1-6} alchile, ammino, C_{3-8} cicloalchil- C_{0-4} alchile, C_{6-10} aril- C_{0-4} alchile, alo-sostituito- C_{1-6} alchile, idrossi-sostituito- C_{1-6} alchile e eterocicclil- C_{0-4} alchile; in cui detto eterocicclile è un saturo, insaturo o parzialmente insaturo anello eterociclico a 5-9 membri contenente sino a 3 eteroatomi

selezionati da N, NR₃₀, S(O)₀₋₂ e O; in cui R₃₀ è selezionato da idrogeno e C₁₋₆alchile; in cui detto C₆₋₁₀arile o eterociclico di R₂ è opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, idrossi, ciano, nitro, -NHR₁₇, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R₁₇, C₁₋₆alchile, alo-sostituito-C₁₋₆alchile, ammino-sostituito-C₁₋₆alchile e C₁₋₆alcossi; in cui R₁₇ è selezionato da idrogeno e C₁₋₆alchile; R₃ è selezionato da idrogeno, C₁₋₆alchile, C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alchile, -X₂C(O)OR₁₆, -X₂S(O)₀₋₂R₁₆, -X₂OR₁₆, -X₂C(O)NHR₁₆ e -X₂NHC(O)R₁₆; in cui X₂ è selezionato da un legame e C₁₋₄alchilene; e R₁₆ è selezionato da idrogeno, C₁₋₆alchile e C₆₋₁₀aril-C₀₋₄alchile; in cui detto arile di R₁₆ è opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, C₁₋₆alchile, alo-sostituito-C₁₋₆alchile, C₁₋₆alcossi e alo-sostituito-C₁₋₆alcossi;

o R₂ e R₃ assieme all'atomo di carbonio a cui R₂ e R₃ sono fissati formano C₃₋₈cicloalchile;

o R₂ e R₁₃ assieme agli atomi a cui R₂ e R₁₃ sono fissati formano un anello selezionato da C₃₋₈cicloalchile e un saturo, insaturo o parzialmente insaturo anello eterociclico mono o fuso a 5-9 membri contenente sino a 3 eteroatomi o gruppi selezionati da N, C(O), NR₃₀, S(O)₀₋₂ e O; in cui R₃₀ è selezionato da idrogeno e C₁₋₆alchile; in cui detta forma eterociclica della combinazione di R₂ e R₁₃ è opzionalmente sostituita con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, idrossi, C₁₋₆alchile e alo-sostituito-C₁₋₆alchile;

R₄ è selezionato da idrogeno e C₁₋₆alchile;

R_5 è selezionato da idrogeno e C_{1-6} alchile; o R_4 e R_5 assieme con l'atomo di carbonio a cui R_4 e R_5 sono fissati formano C_{3-8} cicloalchile;

R_6 è selezionato da C_{6-10} arile, C_{3-8} cicloalchile e un saturo, insaturo o parzialmente insaturo anello eterociclico mono o fuso a 5-9 membri contenente sino a 3 eteroatomi o gruppi selezionati da N, C(O), NR_{30} , S(O)₀₋₂ e O; in cui R_{30} è selezionato da idrogeno e C_{1-6} alchile; in cui detto arile o eterociclico di R_6 è opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, idrossi, C_{1-6} alchile e C_{1-6} alcossi;

R_7 è selezionato da idrogeno e C_{1-3} alchile;

R_8 è selezionato da C_{1-10} alchile (lineare o ramificato); C_{6-10} aril- C_{0-4} alchile, C_{3-8} cicloalchile e un saturo, insaturo o parzialmente insaturo anello eterociclico mono o fuso a 5-9 membri contenente sino a 3 eteroatomi o gruppi selezionati da N, C(O), NR_{30} , S(O)₀₋₂ e O; in cui R_{30} è selezionato da idrogeno e C_{1-6} alchile; in cui detto arile o eterociclico di R_8 è opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, ciano, idrossi, C_{1-6} alchile, alo-sostituito- C_{1-6} alchile, alo-sostituito- C_{1-6} alcossi, C_{1-6} alcossi, $-C(O)R_{18}$, $-S(O)_{0-2}R_{18}$, $-C(O)NHR_{18}$, $-NHS(O)_{0-2}R_{18}$, fenile e un saturo, insaturo o parzialmente insaturo anello eterociclico a 5-6 membri contenente sino a 3 eteroatomi o gruppi selezionati da N, C(O), NR_{30} , S(O)₀₋₂ e O; in cui R_{30} è selezionato da idrogeno e C_{1-6} alchile; in cui detto sostituyente arile o eterociclico di R_8 è opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali indipendentemente

selezionati da alo, ciano, idrossi, C₁₋₆alchile, alo-sostituito-C₁₋₆alchile e alo-sostituito-C₁₋₆alcossi; in cui R₁₈ è selezionato da idrogeno e C₁₋₆alchile;

R₉ è selezionato da idrogeno e C₁₋₆alchile;

R₁₀ è selezionato da idrogeno e C₁₋₆alchile;

R₁₁ è selezionato da idrogeno e C₁₋₆alchile;

R₁₂ è selezionato da idrogeno e C₁₋₆alchile; o R₁₁ e R₁₂ si combinano per formare C(O); e individuali isomeri e miscela di isomeri di essi; e i farmaceuticamente accettabili sali e solvati (ad esempio idrati) di questi componenti, a patto che i composti seguenti siano esclusi dall'invenzione: 2-ammino-1-(3-(benzo[d][1,3]diossol-5-ilammino)-2-fenil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone; 2-(2-metossifenil-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina; 2-fenil-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo-[1,2-a]piridin-3-ammina; 2-(piridin-3-il)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina; e 2-(4-fluorofenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina.

E' pure qui descritta una composizione farmaceutica contenente un composto selezionato dalla Formula Ia, Ib e Ic o un derivato N-ossido, individuali isomeri e miscela di isomeri di esso; o un farmaceuticamente accettabile sale di esso, in miscela con uno o più eccipienti adatti.

In un terzo aspetto, è qui descritto un metodo per il trattamento di una malattia in un animale in cui un composto dell'invenzione può prevenire, inibire o migliorare la patologia e/o

la sintomatologia di una malattia provocata da un parassita come, ad esempio, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malaria, Tripanosoma cruzi o un parassita del genere Leishmania come, per esempio, Leishmania donovani, il quale metodo o procedimento comprende il somministrare all'animale una quantità terapeuticamente efficace di un composto selezionato dalla Formula Ia, Ib e Ic o un derivato N-ossido, individuali isomeri e miscela di isomeri di esso; o un farmaceuticamente accettabile sale di esso.

E' pure descritto l'uso di un composto selezionato dalla Formula Ia, Ib e Ic nella produzione di un medicinale per trattare una malattia provocata da un parassita in un animale. La malattia può essere la malaria, la leishmaniosi e/o la malattia di Chagas.

In un quinto aspetto, è qui descritto un processo per preparare composti selezionati dalla Formula Ia, Ib e Ic e i derivati N-ossidi, i derivati profarmaci, individuali isomeri e miscela di isomeri di essi, e i farmaceuticamente accettabili sali di essi.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Definizioni

"Alchile" come un gruppo e come un elemento strutturale di altri gruppi, ad esempio, alo-sostituito-alchile e alcossi, può essere o a catena lineare o ramificata. C₁₋₄-alcossi include metossi, etossi e simili. Alo-sostituito alchile include trifluorometile, pentafluoro-etile, e simili.

"Arile" significa un complesso monociclico o fuso ad anello aromatico biciclico contenente da 6 a 10 atomi di carbonio

dell'anello. Ad esempio, arile può essere fenile o naftile, preferibilmente fenile. "Arlene" significa un radicale bivalente derivato da un gruppo arile.

"Eteroarile" è come definito per arile in cui uno o più dei membri dell'anello sono un eteroatomo selezionato da N, O, C(O) e S(O)₀₋₂. Ad esempio, eteroarile a 5-10 membri include piridile, indolile, indazolile, chinossalinile, chinolinile, benzofuranile, benzopirane, benzotiopirane, benzo[1,3]diossolo, imidazolile, benzo-imidazolile, pirimidinile, furanile, ossazolile, isossazolile, triazolile, tetrazolile, pirazolile, tienile, ecc.

"Cicloalchile" significa un complesso ad anello saturo o parzialmente insaturo, monociclico, biciclico fuso o policiclico collegato a ponte contenente il numero di atomi di anello indicato. Ad esempio, C₃₋₁₀cicloalchile include ciclopropile, ciclobutile, ciclo-pentile, cicloesile, ecc.

"Eterociclico" significa cicloalchile, come definito nella presente domanda, a patto che uno o più degli atomi di carbonio dell'anello indicati siano sostituiti da una frazione selezionata da -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, in cui R è idrogeno, C₁₋₄ alchile o un gruppo proteggente azoto. Ad esempio, un etero-cicloalchile a 3-8 membri come usato nella presente domanda per descrivere composti dell'invenzione include morfolino, pirrolidinile, piperazinile, piperidinile, piperidinilone, 1,4-diossa-8-azaspiro[4.5]-dec-8-ile, ecc.

"Alogeno" (o alo) rappresenta cloro, fluoro, bromo o iodio.

"Trattare", "trattante", o "trattamento" si riferiscono a un metodo o procedimento per alleviare o ridurre una malattia e/o i suoi sintomi associati. Nella presente descrizione, il termine "trattamento" include sia trattamento profilattico o trattamento preventivo come pure un trattamento curativo o soppressivo della malattia includente trattamento di pazienti a rischio di contrarre la malattia o che si sospetta abbiano contratto la malattia come pure i pazienti malati. Questo termine include inoltre il trattamento per il ritardo della progressione della malattia.

DESCRIZIONE DELLE FORME DI REALIZZAZIONE PREFERITE

L'invenzione fornisce una nuova classe di composti, composizioni farmaceutiche comprendenti tali composti, e procedimenti d'uso di tali composti per trattare o prevenire malattie o disturbi associati con un parassita. In particolare, i composti possono essere usati per trattare la malaria, la leishmaniosi e/o la malattia di Chagas.

In alcuni composti di Formula Ia, Ib e Ic: R_1 è selezionato $-OR_{13}$, $-C(O)R_{13}$, $-NR_{13}R_{14}$, fenile, piridinile, indolile, azetidinite, 1H-indazolile, piperidinile e pirimidinile; in cui R_{13} è selezionato da idrogeno, metile, etile, propile, butile, pentile, ciclopropile, fenile, benzile, ammino-butile, idrossi-etile, metossietile, butossi-etile, metossi-propile, $-C(O)R_{15}$, $-C(O)OR_{15}$, $-X_1OR_{15}$, $-X_1C(NH)NHR_{15}$, $-X_1NHC(O)R_{15}$ e $-X_1C(O)NHR_{15}$, in cui X_1 è selezionato da un legame e C_{1-4} alchilene; e R_{15} è selezionato da idrogeno, metile, etile, propile, butile, t-butile, trifluorometile e trifluorometil-carbonile; R_{14} è selezionato da idrogeno, metile, etile, propile, butile, pentile,

isobutile, idrossi-etile, difluoroetile e isobutile; in cui qualsiasi fenile, benzile o eterociclico di R_1 è opzionalmente sostituito con 1-3 radicali indipendentemente selezionati da alo, metile, etile, trifluorometossi e trifluorometile; o R_{13} e R_{14} assieme all'azoto a cui R_{13} e R_{14} sono fissati formano pirrolidinile, morfolino, tiomorfolino e piperidinile; in cui detta forma eterociclica della combinazione di R_{13} e R_{14} è opzionalmente sostituita con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, trifluorometile, idrossi e ammino-etile.

In altri composti, R_2 è selezionato da idrogeno, metile, etile, isopropile, propile, isobutile, butile, t-butile, trifluorometile, trifluoro-etile, fenile, benzile, fenetile, ciclobutil-metile, ciclopentile, cicloesile, cicloesil-metile, idrossi-metile e 1-idrossi-etile; in cui detto fenile, benzile o fenetile di R_2 è opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, metossi, trifluorometile, idrossi, ammino, nitro, ciano, ammino-metile, metilsolfonil-etile, metil-carbonil-ammino, $-NHR_{17}$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R_{17}$ e $-NHC(O)R_{17}$, in cui R_{17} è selezionato da idrogeno, etile, propile, butile e pentile.

In altri composti, R_3 è selezionato da idrogeno, metile, metil-carbonil-ammino-butile, propil-ammino-carbonil-metile, carbossi-metile, propil-ammino-carbonil-metile, butil-ammino-carbonil-metile, pentil-ammino-carbonil-metile, propil-ammino-carbonil-etile, trifluorometil-carbonil-ammino-butile, fenile, benzil-solfanil-metile, benzossi-carbonil-metile, metil-solfonil-metile, 1-(benzilossi)etile,

benzossi-carboniletile e benzossi-carbonil-ammino.

In altri composti, R_2 e R_3 assieme all'atomo di carbonio a cui R_2 e R_3 sono fissati formano ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile o cicloesile.

In altri composti, R_2 e R_{13} assieme agli atomi a cui R_2 e R_{13} sono fissati formano piperidinile, ciclobutile, pirrolidinile, morfolino, piperidinile, tetraidrofuranile, tetraidro-2H-piran-4-ile, 4-osso-azetidin-2-ile, indolile, 2,6-diosso-1,2,3,6-tetraidropirimidin-4-ile, 1,2,3,4-tetraidroisochinolin-3-ile, ossopiperidin-3-ile o 4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ile.

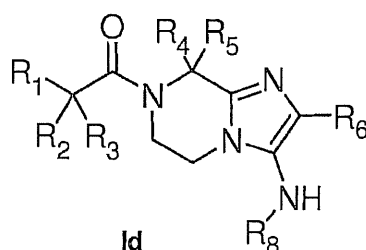
In altri composti, R_4 , R_5 , R_9 e R_{10} sono indipendentemente selezionati da idrogeno e metile; R_{11} e R_{12} sono entrambi idrogeno, o R_{11} e R_{12} si combinano per formare C(O).

In altri composti, R_6 è selezionato da fenile, cicloesile e piridinile; in cui detto fenile o piridinile di R_6 è opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, pentile, idrossi, metile e metossi.

In altri composti, R_7 è selezionato da idrogeno, metile, etile e isopropile; e R_8 è selezionato da fenile, benzile, benzo[d][1,3]-diossol-5-ile, ciclobutile, ciclopentile, cicloeptile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptile, tetraidro-2H-piranile, piridinile, piperidinile, piperazinile, chinolinile, pirrolidinile e pirazolile; in cui detti fenile, benzile, benzo[d][1,3]diossol-5-ile, ciclobutile, ciclopentile, cicloeptile, cicloesile, biciclo[2.2.1]eptile, tetraidro-2H-piranile, piridinile, piperidinile, piperazinile, chinolinile,

pirrolidinile e pirazolile di R_8 è opzionalmente sostituito con da 1 a 3 radicali indipendentemente selezionati da alo, ciano, metile, etile, t-butile, trifluorometile, trifluorometossi, dimetilammino, difluorometossi, carbossi, metossi-carbonile, metil-solfonil-ammino, metil-solfonile, metil-ammino-carbonile, fenile, piperidinile, piperidinil-metile, piperazinile e piperazinil-metile.

In un'altra forma di realizzazione vi è un composto di Formula Id:



in cui: R_1 è $-NH_2$; R_2 e R_3 sono indipendentemente selezionati da idrogeno e metile; R_4 e R_5 sono indipendentemente selezionati da idrogeno e metile; R_6 è fenile sostituito con un fluoro; e R_8 è un fenile sostituito con da 1 a 2 radicali indipendentemente selezionati da cloro e fluoro.

In un'ulteriore forma di realizzazione vi sono composti selezionati da:

2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone;

2-ammino-1-(3-(3,4-difluorofenilammino)-2-(4-fluorofenil)-5,6-diidroimidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-one; e

2-ammino-1-(3-(4-clorofenilammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-

5,6-diidroimidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone.

Sono pure descritti composti selezionati da:

2-ammino-1-{3-[(3,5-dimetilfenil)ammino]-2-fenil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(2H-1,3-benzodiossol-5-ilammino)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[3-(ciclopentilammino)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(ciclopentilammino)-2-fenil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-2-metil-1-[2-fenil-3-(fenilammino)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

metil 4-{[7-(2-ammino-2-metilpropanoil)-2-fenil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzoato;

2-ammino-1-[2-(2-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-fluorofenil)ammino]-2-fenil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-fluorofenil)ammino]-2-(2,4,6-trifluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3,5-difluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,

7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-fluorofenil)ammino]-2-(4-pentilfenil)-5H, 6H, 7H,

8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-(2-cicloesil-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-(piridin-3-ilammino)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenilammino)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

4-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-fenilpropan-1-one;

(2R)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-fenilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-bromofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-(dimetilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(benzilammino)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazina;

N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossoetil}acetammide;

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

2-ammino-1-[3-(cicloesilammino)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

N,2-bis(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2,3-bis(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilammino)etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-one;

3-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenilammino)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(morfolin-4-il)etan-1-one;

4-{2-(2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-ossoetil}-1⁶,4-tiomorfolin-1,1-dione;

2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-one;

7-[(1-amminociclopropil) carbonil]-N,2-bis(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-{1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metil-1-ossopropan-2-il}acetammide;

2-ammino-1-[2-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

7-benzil-N-2-bis(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

benzil N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossoetil}carbammato;

2-ammino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluoro-2-idrossifenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-fluorofenil)ammino]-2-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-fluorofenil)ammino]-2-[4-metossifenil]-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-bromofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-clorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluoro-
fenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(4-fluoropiperidin-1-il)etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]etan-1-one;

2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluoro-
fenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-

imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(3-idrossipiperidin-1-il)etan-1-one;

2-[(2,2-difluoroetil)ammino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,5-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,5-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-(ciclopropilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(2-metilpropil)ammino]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-{[4-(trifluorometil)fenil]ammino}-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-{[4-(trifluorometil)fenil]ammino}-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilammino)etan-1-one;

1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imimidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etan-1-one;

1-{3-[(4-clorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(metilammino)etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-
5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(2,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,
6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(2,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,
6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossipropan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-feniletan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H,
6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2R)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H,
6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H,
6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-{ [(3R)-piperidin-3-il]-
carbonil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-{ [(3S)-piperidin-3-il]-
carbonil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

7-[2-(dietilammino)etil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,
6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

7-{ [(2S)-azetidid-2-il]carbonil}-2-(4-fiuorofenil)-N-(4-metil-

fenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[(2R)-pirrolidin-2-il]-carbonil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[(2S)-pirrolidin-2-il]-carbonil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[(2S)-piperidin-2-il]-carbonil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[(2R)-piperidin-2-il]-carbonil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[(3R)-pirrolidin-3-il]-carbonil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[[(3S)-pirrolidin-3-il]-carbonil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2R)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-feniletan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-feniletan-1-one;

1-{[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil}ciclopropan-1-olo;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-3-metilbutan-1-one;

N-[(5S)-5-ammino-6-[2-(4-(fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-ossoesil]acetammide;

N-[(5S)-5-ammino-6-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-ossoesil]-2,2,2-trifluoroacetammide;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossipropan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(1S,2S)-2-{[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il] carbonil}ciclopentan-1-olo;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-{(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-fenilpropan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossibutan-1-one;

(2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-fenilpropan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3,3-dimetilbutan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-fenilpropan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2,2-difeniletan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]-pirazin-3-ammina;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-(trifluorometil)butan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-metilpropan-1-one;

1-{[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil}ciclopentan-1-olo;

1-{[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil}cicloesan-1-olo;

(2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-4-fenilbutan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-2,2-dimetil-3-(4-metilfenil)propan-1-one;

4,4,4-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,
6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-cicloesil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-(4-metossifenil)etan-1-one;

2-(3,5-difluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-
ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metossi-2-feniletan-1-one;

2-(4-bromofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-

5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-[4-(trifluorometil)fenil]etan-1-one;

3, 3, 3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,
6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metossi-2-fenilpropan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-(3-idrossifenil)etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-(4-idrossifenil)etan-1-one;

2-(2-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-
5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-one;

2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metil-
fenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-
1-one;

2-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-
5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossietan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-4-metil-pentan-1-one;

(3S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-3-fenilpropan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-feniletan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-2-feniletan-1-one;

7-[(1-amminociclobutil) carbonil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metil-fenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

7-[(1-amminociclopentil) carbonil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metil-fenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

7-[(1-amminocicloesil) carbonil]-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metil-fenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-4,4,4-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-3-metilpentan-1-one;

2-ammino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]piazin-7-ilpropan-1-one;

(2S)-3-cicloesil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossipropan-1-one;

2-(benzilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-(dipropilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)etan-1-one;

(2S)-2-(dipropilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo{1,2-a]pirazin-7-ilpropan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-(metilammino)-3-fenilpropan-1-one;

benzil (4S)-4-[[(t-butossi) carbonil] ammino]-5-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-5-ossopentanoato;

benzil (3S)-3-[(t-butossi) carbonil]ammino)-4-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-ossobutanoato;

t-butil N-[(5S)-5-[(benzilossi) carbonil]ammino)-6-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-ossoesil]carbammato;

2-(ciclopropilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

N-[4-({2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossoetil)ammino)butil]acetammide;

2-(4-fluorofenil)-7-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etil}-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2,6-diammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]esan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-(4-amminofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

N-[(5S)-5-ammino-6-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-ossoesil]butanammide;

N-[(5S)-5-ammino-6-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-6-ossoesil]-1-(5-{2-ossoesaidro-1H-tieno[3,4-d]imidazolidin-4-il}pentanamido)-3,6,9,12-tetraossapentadecan-15-ammidide;

N-[4-[(2S)-2-ammino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-ossopropil]fenil]acetammide;

2-[bis(2-idrossietil)ammino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

(4S)-4-{[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil}azetidina-2-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossipropan-1-one;

2,2,2-trifluoro-N-[(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-1-ossopropan-2-il]acetammide;

6-{[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil}-1,2,3,4-tetraidropirimidin-2,4-dione;

{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossietil}urea;

1-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossietil}guanidina;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(fenilammino)etan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3,3-dimetilbutan-1-one;

(3S)-3-ammino-4-(4-bromofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-one;

(3S)-3-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-one;

2-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

2-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenilpropan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-7-{[(6S)-1H, 4H, 5H, 6H, 7H-immidazo[4,5-c]piridin-6-il]carbonil}-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2-(dimetilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-fenilpropan-1-one;

2-[4-(2-amminoetil)piperidin-1-il]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-7-[(4-metansolfonilfenil)metil]-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-{[4-(morfolin-4-il)fenil]metil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]metil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

7-{[4-(dietilammino)fenil]metil}-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

7-((4-[3-(dimetilammino)propossil]fenil)metil)-2-(4-fluorofenil)-

N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-{[4-(piridin-4-il)fenil]-metil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1.2-a]pirazin-3-ammina;

t-butil N-[(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-osso-3-(4-propanammidofenil)-propan-2-il]carbammato;

t-butil N-[(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-osso-3-(propilcarbammoil)propan-2-il]carbammato;

N-{4-[(2S)-2-ammino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-ossopropil]fenil}-propanammide;

(4S)-4-ammino-5-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-5-osso-N-propilpentanammide;

(3S)-3-ammino-4-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-osso-N-propilbutanammide;

3-ammino-4,4,4-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-one;

2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

7-{[(1S,2R)-2-amminociclopentil]carbonil}-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-

5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-one;

(2R)-2-ammino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

N-{4-[(2S)-2-ammino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-ossopropil]fenil}butanamamide;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metossipropan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-{[(2R)-ossolan-2-il]carbonil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-{[(2S)-ossolan-2-il]carbonil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenossibutan-1-one;

1-[2-(4-fluorofemil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenossipropan-1-one;

2-(3-clorofenossi)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(pirimidin-4-il)etan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-imidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metil-2-(2-metilfenossi)butan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[(ossan-4-il)carbonil]-5H,
6H, 7H, 8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2-etossi-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,
6H, 7H, 8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-idrossifenil)propan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-imidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(ossolan-2-il)etan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-[(ossolan-3-il)carbonil]-
5H, 6H, 7H, 8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2-ammino-3-[4-(amminometil)fenil]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-
[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-propan-
1-one;

2-(1-etil-piperidin-4-il)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-
ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-imidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(ossolan-3-il)etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-imidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(ossan-2-il)etan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-imidazo-
1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-({4-[(2S)-2-ammino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-
5H, 6H, 7H, 8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-ossopropil]fenil}metil)-

butanammide;

N-({4-[(2S)-2-ammino-3-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-ossopropil]fenil}metil)-propanammide;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(piperidin-4-il)etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3,3,3-trifluoropropan-1-one;

(2R)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-fenilpropan-1-one;

(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-fenilpropan-1-one;

(2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenilbutan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-fenilbutan-1-one;

2-ciclopentil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-feniletan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(piridin-4-il)etan-1-one;

2-ammino-1-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)etan-1-one;

2-ammino-1-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-one;

2-(3,5-diclorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-

5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metil-2-fenilbutan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(4-metilfenil)etan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-idrossi-3-metilbutan-1-one;

1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-3-metilbutan-1-one;

benzil (3S)-3-{[(t-butossi)carbonil]ammino}-4-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-ossobutanoato;

benzil (3S)-3-{[(t-butossi)carbonil]ammino}-4-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-ossobutanoato;

t-butil N-[(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-nitrofenil)-1-ossopropan-2-il]carbammato;

t-butil N-[(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-nitrofenil)-1-ossopropan-2-il]carbammato;

acido (3S)-3-{[(t-butossi)carbonil]ammino}-4-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]-

pirazin-7-il)-4-ossobutanoico;

acido (3S)-3-{[(t-butossi) carbonil]ammino}-4-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-ossobutanoico;

t-butyl N-[(2S)-3-(4-amminofenil)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)-ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-1-ossopropan-2-il]carbammato;

t-butyl N-[(2S)-3-(4-amminofenil)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-ossopropan-2-il]carbammato;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-2,2-dimetilpropan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-2-(idrossimetil)-2-metilpropan-1-one;

t-butyl N-[(2S)-3-(3-amminofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-ossopropan-2-il]carbammato;

t-butyl N-[(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-1-osso-3-(propilcarbammatoil)-propan-2-il]carbammato;

t-butyl N-[(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-osso-3-(propilcarbammatoil)-propan-2-il]carbammato;

4-{[2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-ammino}benzonitrile;

t-butil N-[(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-osso-3-(fenilcarbammoil)-propan-2-il]carbammato;

1-{[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-ammina;

t-butil N-[(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-1-osso-3-(4-pentanammidofenil)propan-2-il]carbammato;

t-butil N-[(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-1-osso-3-(4-propanammidofenil)propan-2-il]carbammato;

t-butil N-[(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-osso-3-(4-pentanammidofenil)propan-2-il]carbammato;

(3S)-3-ammino-4-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4-osso-N-propilbutanamamide;

(3S)-3-ammino-4-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-osso-N-propilbutanamamide;

(3S)-3-ammino-4-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-osso-N-pentilbutanamamide;

N-{4-[(2S)-2-ammino-3-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ossopropil]-fenil}pentanamamide;

N-{4-[(2S)-2-ammino-3-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-

fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-ossopropil]-fenil}propanammide;

N-{4-[(2S)-2-ammino-3-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)-ammino]5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-ossopropil]fenil}-pentanamamide;

N-{4-[(2S)-2-ammino-3-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)-ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-ossopropil]fenil}-propanammide;

N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]-pirazin-3-ammina;

4-{[7-(2-ammino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

4-{[7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1, 2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

4-{[2-(4-fluorofenil)-7-(3-idrossi-3-metilbutanoil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

2-(3-metilfenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]-pirazin-3-ammina;

t-butil N-[(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-1-osso-3-[4-(pentilammino)fenil]-propan-2-il]carbammato;

2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-osso-1-feniletilpropanoato;

2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-osso-1-feniletilbutanoato;

2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-osso-1-feniletilpentanoato;

2-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-1-(4-fluorofenil)etan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-[4-(pentilammino)fenil]propan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-{[4-(3-metilpiperidin-1-il)-piperidin-1-il]carbonil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-7-{[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-7-{[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil}-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

etil 1-{[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil}piperidin-3-carbossilato;

N-[2-(dietilammino)etil]-2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-carbossammide;

2-(3,4-difluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(3-clorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(2,4-difluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[(2-idrossipropil)ammino]-3-

fenilpropan-1-one;

(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[(2-metossietil)ammino]-3-fenilpropan-1-one;

3-[(5R, 8S)-2,8-dibenzil-3-metil-5-(2-feniletil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]carbonil}piridina;

(2R)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammina]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossipropan-1-one;

(2R, 3S)-2-ammino-1-{2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-idrossibutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-metansolfonilbutan-1-one;

acido (3R)-3-ammino-4-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-ossobutanoico;

(2R)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metansolfonilpropan-1-one;

(5R, 8R)-2,8-dibenzil-3-metil-5-(2-feniletil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

N-[(1S)-2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-osso-1-feniletil]propanammide;

N-[(1S)-2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-osso-1-feniletil]butanammide;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)(metil)ammino]-2-(4-fluoro-

fenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) (metil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

(2S)-2-(butilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-feniletan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(pentilammino)-2-feniletan-1-one;

N-t-butyl-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-[(1S)-2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-osso-1-fenilettil]-1-(5-{2-ossoesaidro-1H-tieno[3,4-d]imidazolidin-4-il}pentanamido)-3,6,9,12-tetra-ossapentadecan-15-ammido;

3-ammino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]-pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metossipropan-1-one;

1-{3-{(4-cloro-3-fluorofenil) ammino}-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(piridin-4-il)etan-1-one;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(1H-indol-1-il)etan-1-one;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(1-etilpiperidin-4-il)etan-1-one;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(fenilammino)etan-1-one;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(1H-indazol-3-il)etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(propilammino)etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(pentilammino)etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(2-metossietil)ammino]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(3-metossipropil)ammino]etan-1-
one;

(2R)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluoro-
fenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-fenilpropan-1-one;

(2S,3S)-2-ammino-3-(benzilossi)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)-
ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-
butan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluoro-
fenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluoro-
fenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluoro-
fenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(1,3-tiazol-4-il)-
propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-fluorofenilpropan-1-one;

(2S, 3S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilpentan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(3,4-difluorofenil)-propan-1-one;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metil-2-(metilammino)propan-1-one;

7-{ [(2S)-azetidin-2-il] carbonil}-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4-metilpentan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[(morfolin-3-il)-carbonil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-fenilpropan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ciclobutilpropan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3,3-dimetilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-one;

4-[(2S)-2-ammino-3-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ossopropil]benzonitrile;

2-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(2,5-difluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-fenil-2-(fenilammino)etan-1-one;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[2-(trifluorometossi) feniletan-1-one];

(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-idrossi-3-fenilpropan-1-one;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[4-fluoro-3-(trifluorometil) feniletan-1-one];

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-fenossietan-1-one;

5-({3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}carbonil)piperidin-2-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-{[(2S)-pirrolidin-

2-il] carbonil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

3-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-
5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4,4,4-trifluorobutan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-{ [(3S)-pirrolidin-
3-il] carbonil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluoro-
fenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-metilfenil)propan-
1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-7-[(2,3-diidro-1H-isoindol-1-il) carbonil]-
2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-7-{ [(2S)-2,3-diidro-1H-indol-2-il]-
carbonil}-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-
ammina;

(3S)-3-ammino-4-(4-bromofenil)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-
2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}butan-1-one;

(2R)-2-ammino-4-(4-bromofenil)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-
2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluoro-
fenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-{ [(4-metossifenil)-
metil]solfanil}propan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-{ [(3R)-1,2,3,4-
tetraidroisochinolin-3-il] carbonil}-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-
3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-
5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4,4,4-trifluorobutan-1-one;

2-(2-butoossietossi)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-etossi-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(2-metossietossi)etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

5-{[7-(2-ammino-2-metilpropanoil)-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-fluorobenzonitrile;

N-(4-metilfenil)-2-(piridin-4-il)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]-pirazin-3-ammina;

2-{[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ammino}-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilbutan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-{[(2R)-ossolan-2-il] carbonil}-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(1-metil-1H-indol-3-il)etan-1-one;

(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-idrossi-4-metilpentan-1-one;

1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(2-fluorofenil)propan-1-one;

(2R)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

2-[(3-clorofenil)ammino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(4-metilfenil)ammino]etan-1-one;

2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(4-metossifenil)ammino]-2-metil-propan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-one;

2-ammino-3,3,3-trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[(morfolin-2-il)-carbonil]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-[4-(trifluorometil)fenil]-etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(4-clorofenil)etan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[(chinolin-6-il)-carbonil]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(4-metilfenil)ammino]-2-feniletan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-[(4-metilmorfolin-

2-il) carbonil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(2-fluorofenil)ammino]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metil-2-(fenilammino)propan-1-one;

2-ammino-1-(3-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]ammino}-2-(3-
fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-
1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metil-2-(metilammino)butan-1-one;

(2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-metil-2-(metilammino)pentan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-
immidazo [1,2-a]pirazin-7-il]-4-metil-2-(metilammino)pentan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H,
7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-[(2,6-dimetilfenil)ammino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metil-
fenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

2-ammino-1-[2-(2-metossifenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-(3-[(4-metilfenil)ammino]-2-(piridin-4-il)-5H, 6H, 7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3-clorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-[(2,4-dimetilfenil)ammino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metil-

fenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metil-2-[(4-metilfenil) ammino]propan-1-one;

2-ammino-1-[2-(2,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

(2S)-2-[benzil (metil) ammino]-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilammino)esan-1-one;

1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(4-metilfenil)etan-1-one;

(2R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilammino)pentan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}butan-1-one;

(2R)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4-metilpentan-1-one;

2-ammino-1-[2-(2,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilbutan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3-clorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-2-metil-1-{3-[(4-metilfenil)ammino]-2-(piridin-4-il)-5H,
6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-one;

2-(t-butilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

(2S)-3-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-
ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-(metilammino)propan-
1-one;

(2S)-2-ammino-3-ciclopropil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metil-
fenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2R)-2-(benzilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-
ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-(benzilammino)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-
ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-2-ciclopropil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-
ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-(3,4-difluorofenil)-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-
[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-
propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-7-il]-2-[(4-metilfenil)ammino]propan-1-one;

2-ammino-1-[2-(2,5-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)ammino]-

5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-diclorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H,

7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

N-(3,4-diclorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-8,8-dimetil-5H, 6H-7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-etil-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metil-2-(metilammino)butan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{2-(2,5-difluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

4-{[7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

4-{[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluoro-5-metossifenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-ciclobutil-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-one;

(2R)-1-(3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-metilfenil)propan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-(3,4-difluorofenil)-1-{3-[(3,4-difluorofenil)-ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(4-fluorofenil)etan-1-one;

(2S)-2-ammino-2-ciclopropil-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-ciclopropil-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4-metilpentan-1-one;

(2S)-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

7-{[(2S)-azetidin-2-il]carbonil)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S,3S)-2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilpentan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-fluorofenil)propan-1-one;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-N-(propan-2-il)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-etil-N-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-ciclopropiletan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ciclopropilpropan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ciclobutilpropan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-4-metilpentan-1-one;

(2S,3S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-metilpentan-1-one;

(2S)-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(2R)-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(4-fluorofenil)etan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil) -5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-fluorofenil)propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil) -5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(4-metilfenil)propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil) -5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(3,4-difluorofenil)propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil) -5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-1-one;

7-{ [(2S)-azetidin-2-il] carbinol}-N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil) -5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3,3-dimetilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-2-ciclopropil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-ciclopropil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-ciclobutil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-metilpentan-1-one;

(2S, 3S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-

5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilpentan-1-one;

(2S)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(2R)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)-ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

(2S)-2-ammino-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-metilfenil)propan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-(3,4-difluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-1-one;

7-{[(2S)-azetidina-2-il]carbonil}-N-2-bis(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3,3-dimetilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-ciclobutil-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)-ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-4-metilpentan-1-one;

(2S, 3S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-metilpentan-1-one;

(2S)-2-ammino-2-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-metilfenil)propan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-3-(3,4-difluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-ciclopropiletan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3-ciclopropilpropan-1-one;

(2S)-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-(4-fluorofenil)etan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-

5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-3,3-dimetilbutan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)}-

5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

N-2-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]-
pirazin-3-ammina;

2-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1, 2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(4-fluoro-3-metilfenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)}-
8, 8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-metilfenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)}-
8, 8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(3-metilfenil) ammino]-
5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-{[3-(trifluorometil) fenil] ammino}-
5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil) ammino]-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

(2S)-2-ammino-3-(4-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metil-
fenil) ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-
1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H, 6H, 7H,

8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2,4-dimetilpentan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H,

6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-2-metilpropan-1-one;

(2R)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H,

6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-idrossi-2-metilpropan-1-one;

3-[(3,4-diclorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,

7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil) ammino]-5H,6H,7H,

8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-clorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,

8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(3,4-difluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,

6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

4-([2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-osso-5H,6H,7H,8H-immidazo-

[1,2-a]pirazin-3-il] ammino) benzonitrile;

3-[(4-cloro-3-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-

5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,

8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(3-cloro-4-fluorofenil) ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-

5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

N-(3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-

immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-N-[3-(trifluorometil) fenil]-5H,6H,

7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2,2,2-trifluoro-1-[2-(4-fluoropenil)-3-[(3-fluoropenil) ammino]-
8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-(2-(3-cloro-4-fluoropenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-cloro-3-fluoropenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-cloro-3-fluoropenil)-3-[(4-metilfenil) ammino]-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

5-{[7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluoropenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-fluorobenzonitrile;

acido 2-fluoro-5-{[2-(4-fluoropenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-im-
midazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzoico;

2-fluoro-5-{[2-(4-fluoropenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

5-{[7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluoropenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-metilbenzonitrile;

acido 5-{[2-(4-fluoropenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo-
[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-metilbenzoico;

5-{[2-(4-fluoropenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo-[1,2-a]-
pirazin-3-il]ammino}-2-metilbenzonitrile;

2,2,2-trifluoro-1-[2-(4-fluoropenil)-8,8-dimetil-3-{[3-(trifluoro-

metil) fenil}ammino)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

t-butil N-{1-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metil-1-ossopropan-2-il}carbammato;

2-ammino-1-[3-(cicloesilammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-fluoro-4-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

4-{[7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-clorobenzonitrile;

5-{[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-osso-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]-pirazin-3-il]ammino}-2-metilbenzonitrile;

N,2-bis(4-fluorofenil)-5,5,7,8,8-pentametil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-fluoro-5-{[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-osso-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

2-(4-fluorofenil)-5,5,7,8,8-pentametil-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-5,5,7,8,8-pentametil-N-(4-metilfenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

t-butil N-{2-[2-(4-fluorofenil)-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]-pirazin-7-il]-2-ossoetil}carbammato;

N-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(3,4,5-trifluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-3-[(6-metossipiridin-3-il)ammino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(3-cloro-4-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilpiridin-2-il)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-cloro-4-{[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-osso-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

(8R)-3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

(8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3,4-difluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

N-(3-{[7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}fenil)metansolfonammide;

3-{[7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,

8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-N-metilbenzammide;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(3,4,5-trifluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-N-(3,4,5-trifluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6,6,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

(8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-([(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil)ammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

(8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

(8S)-3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

(8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

(8R)-3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(chinolin-3-ilammino)-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metansolfonilfenil)ammino]-8,8-dimetil-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-
ammino}-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-({3-[(4-metilpiperazin-1-il)-metil]-
fenil}ammino)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metansolfonilfenil)ammino]-
8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-([4-(4-metilpiperazin-
1-il)fenil]ammino)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-N-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-[(4-metilfenil)-
ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-6,6-
dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-6,6-
dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

5-{(7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-3-il)ammino}-2-fluorobenzonitrile;

2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo-

[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N,2-bis(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]-
pirazin-3-ammina

N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-
imidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-fluoro-5-{[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo-
[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

2-(3-fluorofenil)-7-[(4-metossifenil)metil]-5,5-dimetil-N-(4-
metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-8,8-
dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-
dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

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

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-
one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-diclorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-
dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-
one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-

one;

5-{[7-(2-ammino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-metilbenzonitrile;

4-{[7-(2-ammino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-clorobenzonitrile;

(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-metilbutan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[(8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[(8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[(8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

3-[(3-fluoro-4-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

(2S)-1-[2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-idrossi-3-fenilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[(8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

3-[(3-fluoro-4-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(3-cloro-4-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

N,2-bis(4-fluorofenil)-7,8,8-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7,8,8-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(4-cloro-3-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

5-{[2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-metilbenzonitrile;

3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-7-[(4-metossi-fenil)metil]-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-cloro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-7-[(4-metossi-fenil)metil]-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-cloro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-cloro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-

5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-

5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7,8,8-trimetil-5H,6H,
7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina;

2-ammino-1-{3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

5-{[7-(2-ammino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-metilbenzonitrile;

2-ammino-1-{3-[(3-fluoro-4-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-(3-{[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ammino}-2-(4-
fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-
one;

2-ammino-1-(3-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ammino}-2-(4-
fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-
1-one;

4-{[7-(2-ammino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-(trifluorometil)benzonitrile;

5-{[7-(2-ammino-2-metilpropanoil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-fluorobenzonitrile;

2-ammino-1-{3-[(3,4-dimetilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,
7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,
8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,
8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-([3-(trifluorometossi)fenil]-
ammino)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-etilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,
8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-(difluorometossi)fenil)ammino]-2-(4-fluoro-
fenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-one;

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

2-ammino-1-{3-[(3,5-diclorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,
6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-2-metilpropan-1-one;

10-[(3,4-difluorofenil)ammino]-11-(4-fluorofenil)-4,4-dimetil-3,
6,9,12-tetraazatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodeca-1(12),2,10-trien-5-one;

10-[(3,4-difluorofenil)ammino]-11-(4-fluorofenil)-4,4-dimetil-3,
6,9,12-tetraazatriciclo[7.3.0.0{2,6}]dodeca-1(12),10-dien-5-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-fenilfenil)ammino]-
5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-etilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-
5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-(trifluorometossi)-

fenil]ammino}-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-{[3-(trifluorometossi)-
fenil]ammino}-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-
dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-{[3-(trifluorometil)-
fenil]ammino}-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

3-{[7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}benzonitrile;

2-ammino-1-{3-[(3,4-dimetilfenil)amminol-2-(4-fluorofenil)-8,8-
dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

4-{[7-(2-amminoacetil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-
immidazo[1,2-a]pirazin-3-il]ammino}-2-(trifluorometil)benzonitrile;

2-ammino-1-{3-[(3,5-dimetilfenil)amminol-2-(4-fluorofenil)-8,8-
dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-(3-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ammino}-2-(4-
fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-
etan-1-one;

2-ammino-1-(3-{[3-cloro-3-(trifluorometil)fenil]ammino}-2-(4-
fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-
etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4,4-difluorocicloesil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-fenilcicloesil)-ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-{[4-(trifluorometil)-cicloesil]ammino}-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-t-butilcicloesil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(2-metilcicloesil)-ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(cicloetilammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(3,3,5-trimetilcicloesil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]eptan-2-ilammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[3-(dimetilammino)pirrolidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[4-(piperidin-1-il)-piperidin-1-il]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(ciclopentilammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(ciclobutilammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(ossan-4-ilammino)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(2-metilbutil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)(metil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

7-[2-(dimetilammino)etil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

7-[2-(dimetilammino)etil]-3-[(3-fluoro-4-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(3-cloro-4-metilfenil)ammino]-7-[2-(dimetilammino)etil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

7-[2-(dimetilammino)etil]-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-cloro-3-metilfenil)ammino]-7-[2-(dimetilammino)etil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-7-[2-(dimetilammino)etil]-2-(4-

fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

7-(azetidina-3-ilmetil)-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

7-(2-amminoetil)-2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

2-(4-fluorofenil)-1-[(4-fluorofenil)ammino]-7-(2-idrossietil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

7-(3-amminopropil)-3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-7-(3-idrossipropil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-7-(3-metossipropil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-6-one;

acido 4-{3-[(4-fluoro-3-metilfenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-oss-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}butanoico;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)metil]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)-metil]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-metossifenil)metil]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)metil]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(cicloesilmetil)-2-[4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-3-(4-metilfenil)propan-1-one;

2-ammino-4-(3-fluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-one;

2-ammino-4-(4-clorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]butan-1-one;

2-ammino-3-cicloesil-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2,3-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

N-2-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-3-carbossammide;

7-(2-amminoacetil)-N-2-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazine-3-carbossammide;

2-ammino-1-[3-(4-fluorofenossi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(4-clorofenossi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,

6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(3,4-difluorofenossi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-

5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[3-(4-fluoro-3-metilfenossi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-

dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilfenil)-

solfanil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)solfanil]-8,8-

dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)solfanil]-8,8-

dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)solfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-

dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,5-dimetilfenil)solfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-

dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)solfanil]-2-(4-fluorofenil)-

8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-fluorobenzene)solfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-

dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-fluorobenzene)solfanil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-

dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilbenzen)-

solfanil]-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,5-dimetilbenzene)solfanil]-2-(4-fluorofenil)-

8,8-dimetil-5H, 6H, 7H, 8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorobenzene) solfinil]-2-(4-fluorofenil)-
8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorobenzene) solfinil]-2-(4-fluorofenil)-8,8-
dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)etan-1-one; e

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-[(4-metilbenzen)-
solfonil]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il)etan-1-one.

Sono pure descritti composti selezionati da

N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-8,8-dimetil-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossoetil}-3-fenilpropan-
ammide;

N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-8,8-dimetil-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossoetil}-3-{8-ossatriciclo-
[7.4.0.0{2,7}]-trideca-1(9),2,4,6,10,12-esaen-4-il)propanammide;

N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-8,8-dimetil-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossoetil}-3-(3-fenilpropan-
ammido)propanammide;

N-{2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-8,8-dimetil-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossoetil}-3-{8-ossatriciclo-
[7.4.0.0{2,7}]-trideca-1(9),2,4,6,10,12-esaen-4-il)propanammido)-
propanammide;

N-[3-({2-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil) ammino]-8,8-dimetil-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-ossoetil)ammino)propil]-3-
fenilpropanammide;

5,5-difluoro-3-(3-(2-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-
8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-ossoetilammino)-

3-ossopropil)-7-fenil-5H-dipirrolo[1,2-c:1',2'-f][1,3,2]diazaborinin-4-io-5-uide; e

5,5-difluoro-2-(3-(6-(2-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-5,6-diidroimmidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-ossoetilammino)-6-ossoesilammino)-3-ossopropil)-7-(4-metossifenil)-1,3-dimetil-5H-dipirrolo-[1,2-c:1',2'-f][1,3,2]diazaborinin-4-io-5-uide.

Sono pure descritti composti selezionati da:

N-(4-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]-piridin-3-ammina;

2-cicloesil-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)immidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

2-(difenilmetil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)immidazo[1,2-a]-piridin-3-ammina;

2-(2-nitrofenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)immidazo[1,2-a]-piridin-3-ammina;

2-[2-(tiofen-2-il)fenil]-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)immidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

2-[2-(difluorometossi)fenil]-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)immidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

2-(2-bromofenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)immidazo[1,2-a]-piridin-3-ammina;

2-{2-[2-(dietilammino)etossi]fenil}-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-immidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

2-[2-(trifluorometil)fenil]-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)immidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

2-(2-{3-[(2,4,4-trimetilpentan-2-il)ammino]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}fenossi)etan-1-olo;

2-[2-(furan-2-il)fenil]-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

2-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

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

2-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(4-metilfenil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6-metil-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina;

8-(3,4-difluorofenilammino)-9-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5,6-diidrodiimidazo[1,2-a:2',1'-c]pirazin-3(2H)-one; e

8-(3,4-difluorofenilammino)-9-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,2,5,6-tetraidrodiimidazo[1,2-a:2',1'-c]pirazin-3(10bH)-one.

In un'ulteriore forma di realizzazione dell'invenzione vi è un metodo per trattare una malattia correlata a Plasmodium in un soggetto per prevenire, inibire o migliorare la patologia e/o la

sintomatologia della malattia correlata a Plasmodium comprendente il somministrare a un soggetto, *in vivo* o *in vitro*, una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione da solo oppure in combinazione con un secondo agente.

E' pure qui descritto un procedimento per il trattamento di una malattia correlata a Plasmodium in un soggetto per prevenire, inibire o migliorare la patologia e/o la sintomatologia della malattia correlata a Plasmodium comprendente il somministrare a un soggetto, *in vivo* o *in vitro*, una quantità terapeuticamente efficace di un composto da solo o in combinazione con un secondo agente, in cui il composto è selezionato da: 2-ammino-1-(3-(benzo[d][1,3]diossol-5-il-ammino)-2-fenil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone; 2-(2-metossifenil-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina; 2-fenil-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo-[1,2-a]piridin-3-ammina; 2-(piridin-3-il)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina; e 2-(4-fluorofenil)-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina.

In una ulteriore forma di realizzazione, la malattia correlata a Plasmodium è la malaria.

In una ulteriore forma di realizzazione, il secondo agente è selezionato da un inibitore di chinasi, un farmaco anti-malaria e un agente antinfiammatorio. Il farmaco anti-malaria è selezionato da proguanile, clorproguanile, trimetoprim, cloroquina, meflochina, lumefantrina, atovaquone, pirimetamina-solfadossina, pirimetamina-dapsone, alofantrina, chinina,

chinidina, amodiachina, amopirochina, solfonammidi, artemisinina, arteflene, artemetere, artesunato, primachina, e pironaridina.

In una ulteriore forma di realizzazione, i composti dell'invenzione possono essere somministrati prima del, simultaneamente col o dopo il secondo agente.

In una ulteriore forma di realizzazione, il soggetto è un essere umano.

Farmacologia ed utilità

I composti dell'invenzione sono utili nel trattamento e/o nella prevenzione di infezioni come quelle provocate da Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, e Plasmodium malaria, trypanosoma cruzi e parassiti del genere Leishmania, come, ad esempio, Leishmania donovani.

La malaria è una malattia infettiva provocata da quattro parassiti protozoici: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, e Plasmodium malaria.

Questi quattro parassiti sono tipicamente trasmessi dalla puntura della zanzara Anopheles femmina infetta. La malaria è un problema in molte parti del mondo e negli ultimi alcuni decenni la diffusione della malaria è andata rapidamente aumentando. Si stima che 1-3 milioni di persone muoiano ogni anno a causa della malaria - principalmente bambini di età inferiore ai 5 anni. Questo aumento della mortalità da malaria è dovuto in parte al fatto che il Plasmodium falciparum, che è il parassita più mortale della malaria,

ha acquisito resistenza contro quasi tutti i farmaci antimalarici disponibili, con l'eccezione dei derivati di artemisinina.

La leishmaniosi è causata da una o più di 20 varietà di protozoi parassitari che appartengono al genere *Leishmania*, ed è trasmessa dalla puntura dei flebotomi femmina. La leishmaniosi è endemica in circa 88 paesi, tra cui molte aree tropicali e sub-tropicali.

Vi sono quattro forme principali di leishmaniosi. La leishmaniosi viscerale, pure chiamata kala-azar, è la forma più seria ed è provocata dal parassita *Leishmania donovani*. I pazienti sviluppati leishmaniosi viscerale possono morire entro mesi a meno che essi non ricevano un trattamento. Le due terapie principali per la leishmaniosi viscerale sono i derivati di antimonio sodio stibogluconato (Pentostam®) e meglumina antimoniato (Glucantim®). Il sodio stibo-gluconato è stato usato per circa 70 anni, e la resistenza a questo farmaco è un problema crescente. In aggiunta, il trattamento è relativamente lungo e doloroso, e può provocare effetti collaterali indesiderabili.

La "Human African Trypanosomiasis" o tripanosomiasi africana umana, pure nota come malattia del sonno, è una malattia parassitaria portata da vettori. I parassiti interessati sono protozoi appartenenti al genere *Trypanosoma*. Essi sono trasmessi agli esseri umani da punture delle mosche tsetse (genere *Glossina*) che hanno acquisito la propria infezione da esseri umani o da animali ospitanti i parassiti patogeni umani.

La malattia di Chagas (pure chiamata tripanosomiasi americana) è

un'altra malattia parassitaria umana che è endemica tra le popolazioni povere nel continente americano. Tale malattia è provocata dal parassita protozoico *Trypanosoma cruzi*, che è trasmesso ad esseri umani da insetti ematofagi. La malattia umana si verifica in due stadi: lo stadio acuto che si verifica poco dopo l'infezione e lo stadio cronico, che può svilupparsi in molti anni. Le infezioni croniche provocano vari disturbi neurologici, tra cui la demenza, danno al muscolo cardiaco e talvolta dilatazione del tratto digerente, come pure dimagrimento. Se non trattata, la malattia cronica è spesso fatale.

I farmaci correntemente disponibili per il trattamento della malattia di Chagas sono Nifurtimox e il benznidazolo. Tuttavia, problemi associati a queste terapie correnti includono i loro diversi effetti collaterali, la lunghezza del trattamento e il requisito di supervisione medica durante il trattamento. Inoltre, il trattamento è in realtà solamente efficace quando impartito durante lo stadio acuto della malattia. Resistenza ai due farmaci di prima linea si è già verificata. L'agente antifungino Amfotericina B è stato proposto come farmaco di seconda linea, ma tale farmaco è costoso e relativamente tossico.

Il filum, Apicomplexa, contiene molti membri che sono agenti patogeni umani o animali tra cui, senza essere limitati a questi, *Plasmodium spp.* (malaria), *Toxoplasma gondii* (difetti neurologici congeniti in esseri umani), *Eimeria spp.* (agenti patogeni del pollame e dei bovini), *Cyptosporidia* (agenti patogeni opportunistici umani e

animali), *Babesia* (parassiti dei bovini) e *Theileria* (parassiti dei bovini). La patogenesi associata con queste malattie parassitarie è dovuta a ripetuti cicli di invasione delle cellule dell'ospite, replicazione intracellulare e lisi delle cellule dell'ospite. Perciò, la comprensione della proliferazione parassitaria è essenziale per lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini, ad esempio, per trattare la malaria.

In ospiti vertebrati, il parassita subisce due fasi di sviluppo principali, cioè le fasi epatocitica ed eritrocitica, ma è la fase eritrocitica del suo ciclo vitale che provoca una patologia grave. Durante la fase eritrocitica, il parassita passa attraverso una complessa ma ben sincronizzata serie di stadi, suggerenti l'esistenza di percorsi di segnalazione strettamente regolati.

Il calcio serve come un messaggero intracellulare per controllare la sincronizzazione e lo sviluppo nella fase di vita eritrocitica. I genomi di *Plasmodium* spp. rivelano molte identità di sequenze, con motivi di proteine leganti/di rilevazione di calcio che includono Pf39, calmodulina, e proteine chinasi calcio-dipendenti (CDPK). E' stato trovato che *Plasmodium* CDPK, *Plasmodium* CDPK3 e 4, sono interessati nell'infezione da zanzare. E' stato dimostrato che CDPK4 è essenziale per la riproduzione sessuale nell'intestino medio della zanzara, trasformando il segnale di calcio in risposta cellulare e regolando la progressione del ciclo cellulare nel gametocita maschile. CDPK3 regola motilità di scorrimento e la penetrazione dello strato coprente l'epitelio dell'intestino medio

degli ookineti. *P. falciparum* CDPK1 (pfCDPK1) è espresso durante la tarda schizogonia dello stadio sanguigno e nello stadio degli sporozoiti infettivi ed è secreto nel vacuolo parassitaporoso da un meccanismo dipendente da acilazione. Esso può essere miristoilato ed è abbondantemente reperibile in frazioni di membrana resistenti ai detergenti isolate da parassiti della fase schizogonica. Analisi di identificazione di configurazione a base ontologica rivela che pfCDPK1 è raggruppato con geni associati o con l'uscita dei parassiti o con l'invasione degli eritrociti. L'inibizione diretta di pfCDPK1 può arrestare la progressione del ciclo vitale eritrocitico del parassita nella tarda fase schizogonica.

Perciò, l'attività chinasi è distribuita in tutti gli stadi della maturazione del parassita *P. falciparum* e inibitori di chinasi della presente invenzione possono essere usati per trattare malattie correlate al Plasmodium. In particolare, inibitori di chinasi della presente invenzione possono essere una via per trattare la malaria mediante inibizione della chinasi pfCDPK1. L'analisi cellulare *in vitro*, in seguito descritta, può essere usata per valutare l'attività di composti dell'invenzione contro una varietà di ceppi parassitici malarici.

I composti dell'invenzione sono inattivi contro la proteina chinasi 2 attivata da chinasi proteica attivata da mitogeni (MapKap2 o MK-2). Ad esempio, 2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8)-il)etanone (Esempio 412) e 2-ammino-1-(3-(3,4-difluorofenilammino)-2-(4-fluoro-

fenil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8)-il)-2-metilpropan-1-one (Esempio 29) manifestano una inibizione di solamente 7% e 15%, rispettivamente, in una concentrazione di singoli punti su questo enzima.

I composti dell'invenzione sono relativamente inattivi contro il recettore di cannabinoidi 1 (CB1). Ad esempio, 2-ammino-1-(2-(4-fluoro-fenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-5,6-diidroimida-zo[1,2-a]pirazin-7(8)-il)etanone (Esempio 412) e 2-ammino-1-(3-(3,4-difluorofenilammino)-2-(4-fluoro-fenil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pi-razin-7(8)-il)-2-metil-propan-1-one (Esempio 29) hanno una IC_{50} di 24 μM e superiore a 30 μM , rispettivamente.

Secondo quanto precede, è pure descritto un metodo per prevenire o trattare la malaria in un soggetto richiedente tale trattamento, il quale metodo comprende somministrare a detto soggetto una quantità terapeuticamente efficace di un composto selezionato dalla Formula Ia, Ib e Ic o un sale farmaceuticamente accettabile di esso. Il dosaggio richiesto varierà in dipendenza dal modo di somministrazione, dalla particolare condizione che deve essere trattata e dall'effetto desiderato.

Somministrazione e composizioni farmaceutiche

In generale, composti dell'invenzione saranno somministrati in quantità terapeuticamente efficaci attraverso uno degli usuali ed accettabili modi noti nel campo, o singolarmente oppure in combinazione con uno o più agenti terapeutici. Una quantità terapeuticamente efficace può variare ampiamente in dipendenza dalla

gravità della malattia, dall'età e dallo stato di salute relativo del soggetto, dalla potenza del composto usato e da altri fattori. In generale, risultati soddisfacenti sono indicati come ottenuti sistemicamente a dosaggi giornalieri di da circa 0,03 a 2,5 mg/kg per peso corporeo. Un indicato dosaggio giornaliero nei mammiferi più grandi, ad esempio, gli esseri umani, è nel campo di da circa 0,5 mg a circa 100 mg, convenientemente somministrati, ad esempio, in dosi divise di sino a quattro volte al giorno in una forma ritardata. Forme di dosaggio unitarie adatte per la somministrazione orale comprendono da circa 1 a 50 mg di ingrediente attivo.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati come composizioni farmaceutiche mediante una qualsiasi convenzionale via, in particolare entericamente, ad esempio oralmente, ad esempio sotto forma di compresse o capsule o parenteralmente, ad esempio sotto forma di soluzioni o sospensioni iniettabili, topicamente, ad esempio sotto forma di lozioni, gel, unguenti o creme, o in una forma nasale o di supposte. Composizioni farmaceutiche comprendenti un composto della presente invenzione in forma libera o in una forma salina farmaceuticamente accettabile con almeno un veicolante o diluente farmaceuticamente accettabile possono essere prodotte in una maniera convenzionale mediante metodi di miscelazione, granulazione o rivestimento. Ad esempio, composizioni orali possono essere compresse o capsule di gelatina comprendenti l'ingrediente attivo assieme con a) diluenti, ad esempio lattosio, destrosio, saccarosio, mannitolo, sorbitolo, cellulosa e/o glicina; b) lubrificanti, ad esempio silice,

talco, acido stearico, suoi sali di magnesio o calcio e/o polietilene glicole; per compresse pure c) leganti, ad esempio, magnesio, alluminio silicato, pasta di amido, gelatina, gomma adragante, metilcellulosa, sodio carbossimetilcellulosa e/o polivinilpirrolidone; se desiderato d) agenti disintegranti, ad esempio, amidi, agar, acido alginico o suo sale sodico, o miscele effervescenti; e/o e) assorbenti, coloranti, aromi e dolcificanti, composizioni iniettabili potendo essere soluzioni o sospensioni isotoniche acquose, e supposte potendo essere preparate da emulsioni o sospensioni grasse. Le composizioni possono essere sterilizzate e/o contenere adiuvanti, come agenti conservanti, stabilizzanti, bagnanti o emulsionanti, promotori della soluzione, sali per regolare la pressione osmotica e/o tamponi. In aggiunta, esse possono pure contenere altre sostanze terapeuticamente utili. Formulazioni adatte per applicazioni transdermiche includono una quantità efficace di un composto della presente invenzione con un veicolante. Un veicolante può includere solventi farmacologicamente accettabili assorbibili per favorire il passaggio attraverso la pelle dell'ospite. Ad esempio, dispositivi transdermici sono sotto forma di un bendaggio comprendente un elemento di supporto, un serbatoio contenete il composto opzionalmente con veicolanti, opzionalmente una barriera di controllo della velocità per erogare il composto alla pelle dell'ospite a una controllata e predeterminata velocità in un periodo di tempo prolungato, e mezzi per fissare il dispositivo alla pelle. Formulazioni transdermiche di matrice possono pure essere usate.

Formulazioni adatte per l'applicazione topica, ad esempio a pelle e occhi, sono preferibilmente soluzioni acquose, unguenti, creme o gel ben noti nel campo. Questi possono contenere agenti solubilizzanti, stabilizzanti, miglioratori di tonicità, tamponi e conservanti.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati in quantità terapeuticamente efficaci in combinazione con uno o più agenti terapeutici (combinazione farmaceutica). Esempi non limitativi di composti che possono essere usati in combinazione con composti dell'invenzione sono farmaci antimalarici noti, ad esempio proguanile, clorproguanile, trimetoprim, cloroquina, meflochina, lumefantrina, atovaquone, pirimetamina-solfadossina, pirimetamina-dapsone, alofantrina, chinina, chinidina, amodiachina, amopirochina, solfonammidi, artemisinina, arteflene, artemetere, artesunato, primachina, pironaridina, ecc.

Quando i composti dell'invenzione sono somministrati in unione con altre terapie, i dosaggi dei composti co-somministrati varieranno naturalmente in dipendenza dal tipo di co-farmaco impiegato, dallo specifico farmaco impiegato, dalla condizione che viene trattata e così via.

L'invenzione fornisce pure una combinazione farmaceutica, ad esempio un kit, comprendente a) un primo agente che è un composto dell'invenzione come qui descritto, in forma libera o in una forma di sale farmaceuticamente accettabile, e b) almeno un co-agente. Il kit può comprendere istruzioni per la sua somministrazione.

I termini "co-somministrazione" o "somministrazione combinata" o

simili come qui utilizzati intendono racchiudere somministrazione di agenti terapeutici selezionati a un singolo paziente e intendono includere regimi di trattamento in cui gli agenti non sono necessariamente somministrati mediante la medesima via di somministrazione o nel medesimo tempo.

Il termine "combinazione farmaceutica" come qui usato significa un prodotto che deriva dalla miscelazione o combinazione di più di un ingrediente attivo e include combinazioni sia fisse che non fisse degli ingredienti attivi. Il termine "combinazione fissa" significa che gli ingredienti attivi, ad esempio, un composto di Formula I e un co-agente sono entrambi somministrati a un paziente simultaneamente sotto forma di una singola entità o singolo dosaggio. Il termine "combinazione non fissa" significa che gli ingredienti attivi, ad esempio un composto di Formula I e un co-agente sono entrambi somministrati a un paziente come entità separate o simultaneamente, contemporaneamente o sequenzialmente senza alcun limite temporale specifico, in cui tale somministrazione fornisce livelli terapeuticamente efficaci dei due composti nel corpo del paziente. Quest'ultima cosa è pure applicabile a una terapia a cocktail, ad esempio la somministrazione di tre o più ingredienti attivi.

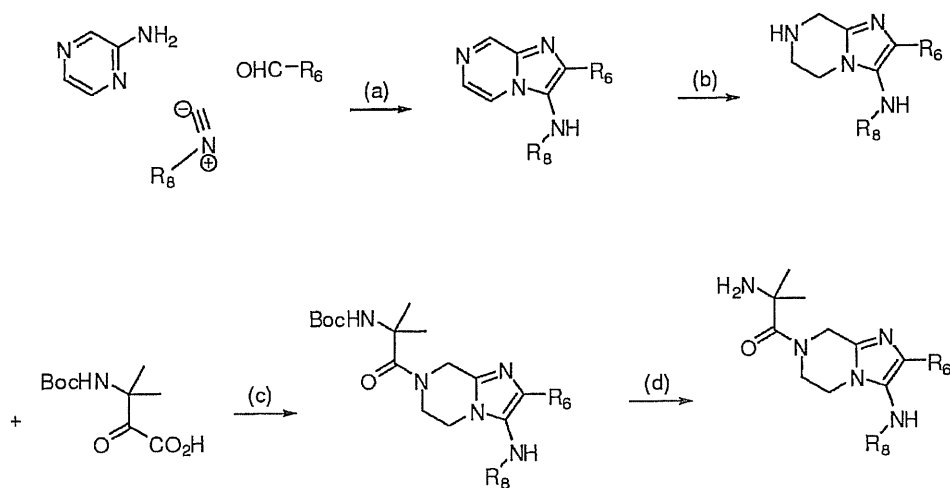
Processi per preparare composti dell'invenzione

Vengono qui descritti processi per la preparazione di composti dell'invenzione. Nelle reazioni descritte, può essere necessario proteggere gruppi funzionali reattivi, ad esempio gruppi idrossi, ammino, immino, tio o carbossi, quando questi siano desiderati nel

prodotto finale, per evitare la loro indesiderata partecipazione nelle reazioni. Gruppi proteggenti convenzionali possono essere usati conformemente alla pratica standard, vedere ad esempio T.W. Greene e P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Composti di Formula I possono essere preparati procedendo come negli schemi di reazione 1-5; R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} sono come definiti nel sommario dell'invenzione. I seguenti schemi di reazione vengono forniti come descrizioni illustrative e non limitative della sintesi di composti dell'invenzione.

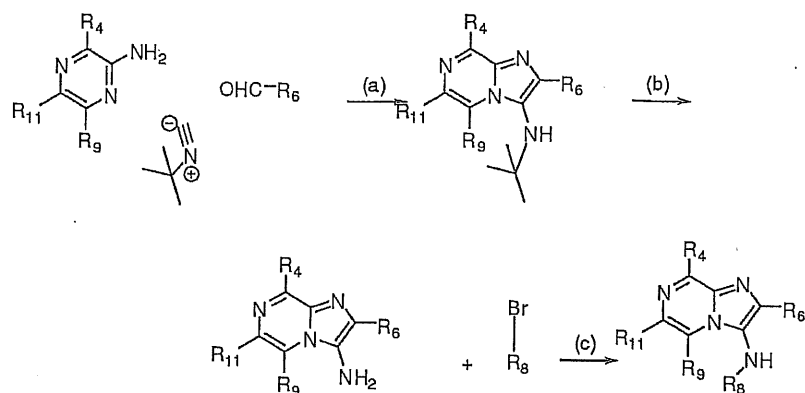
Schema di reazione 1: Via sintetica generale mediante reazione Ugi a tre componenti



Reagenti e condizioni: (a) HClO_4 , MeOH, t.a. o temperatura ambiente; (b) Pd/C (o PtO_2), H_2 , MeOH, t.a.; (c) HATU, DIEA, DMF, t.a.; (d) TFA, DCM, t.a..

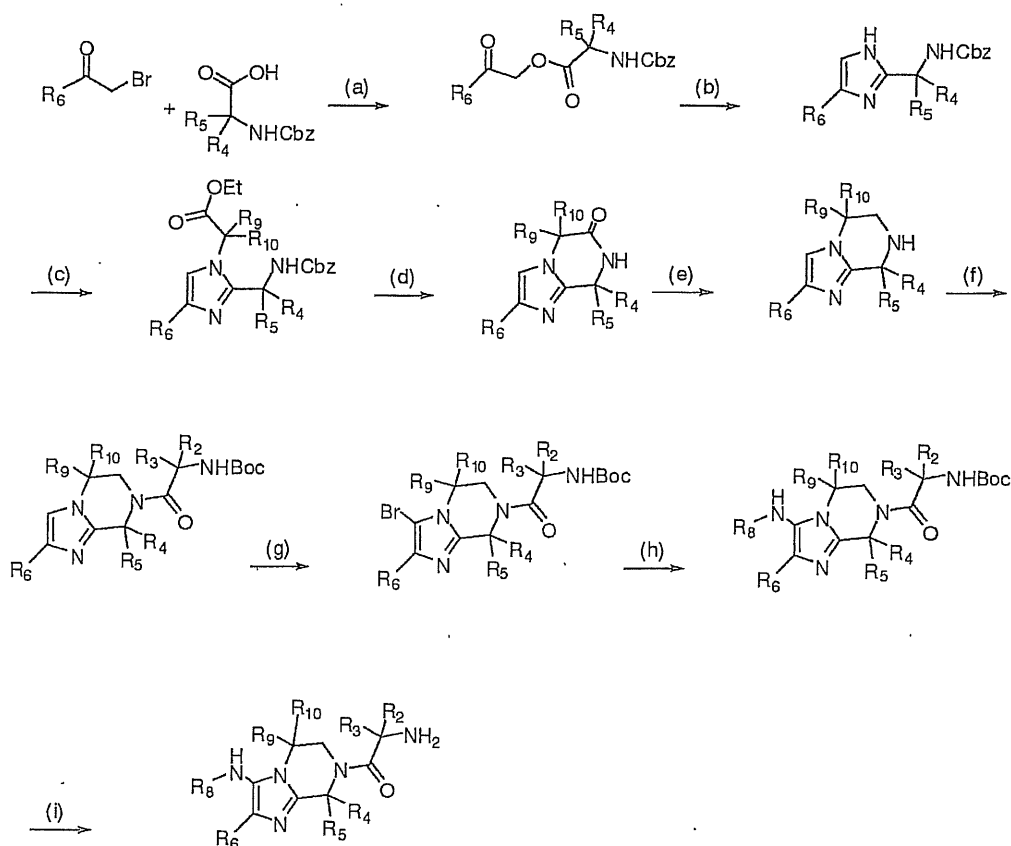
Schema di reazione 2: Via sintetica alternativa mediante amminazione

per ottenere un nucleo



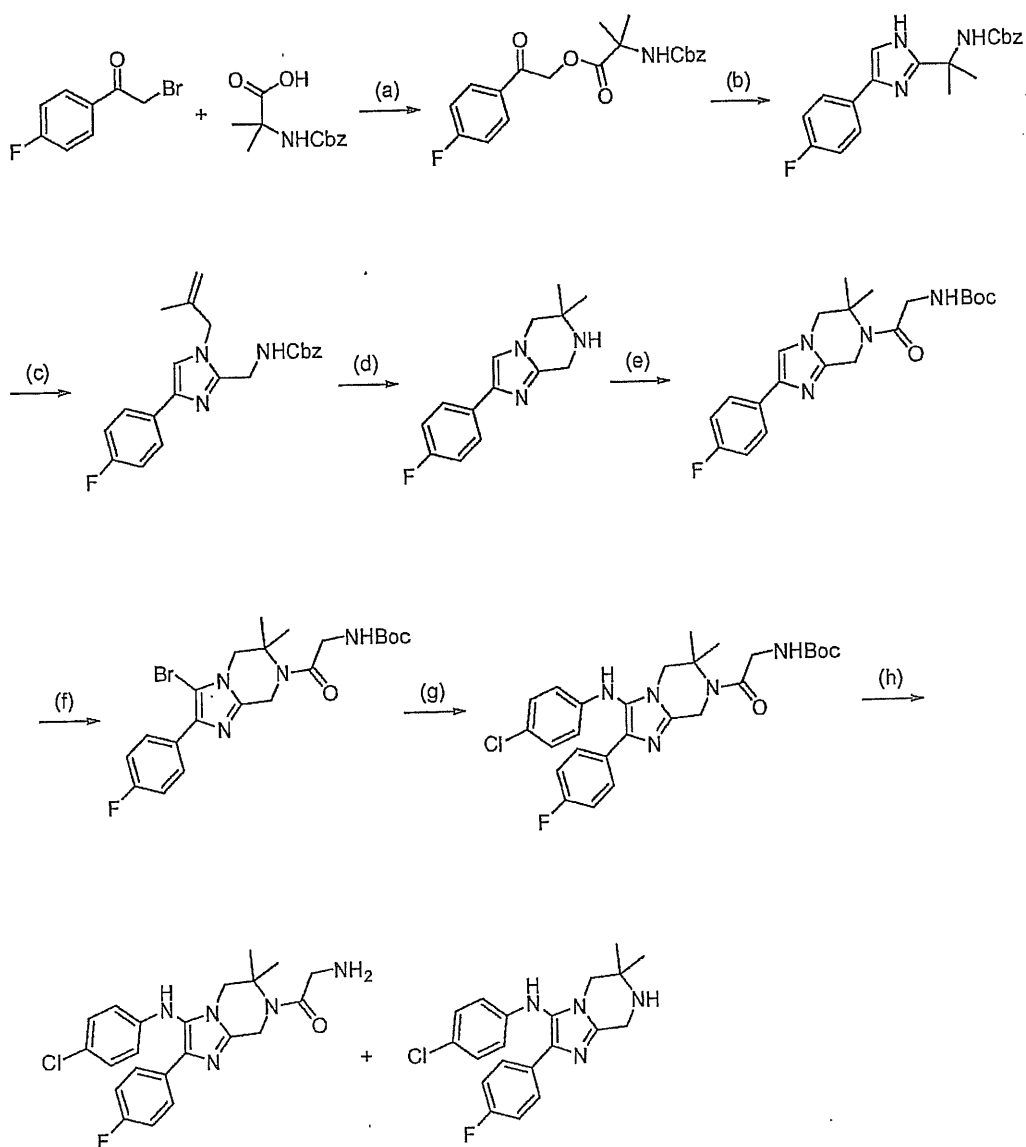
Reagenti e condizioni: (a) HClO_4 , MeOH, t.a.; (b) TFA, DCM, t.a.; (c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XantPhos, Cs_2CO_3 , diossano, 140°C .

Schema di reazione 3: Via sintetica generale mediante formazione di imidazolo modifica con 8,8 dimetile



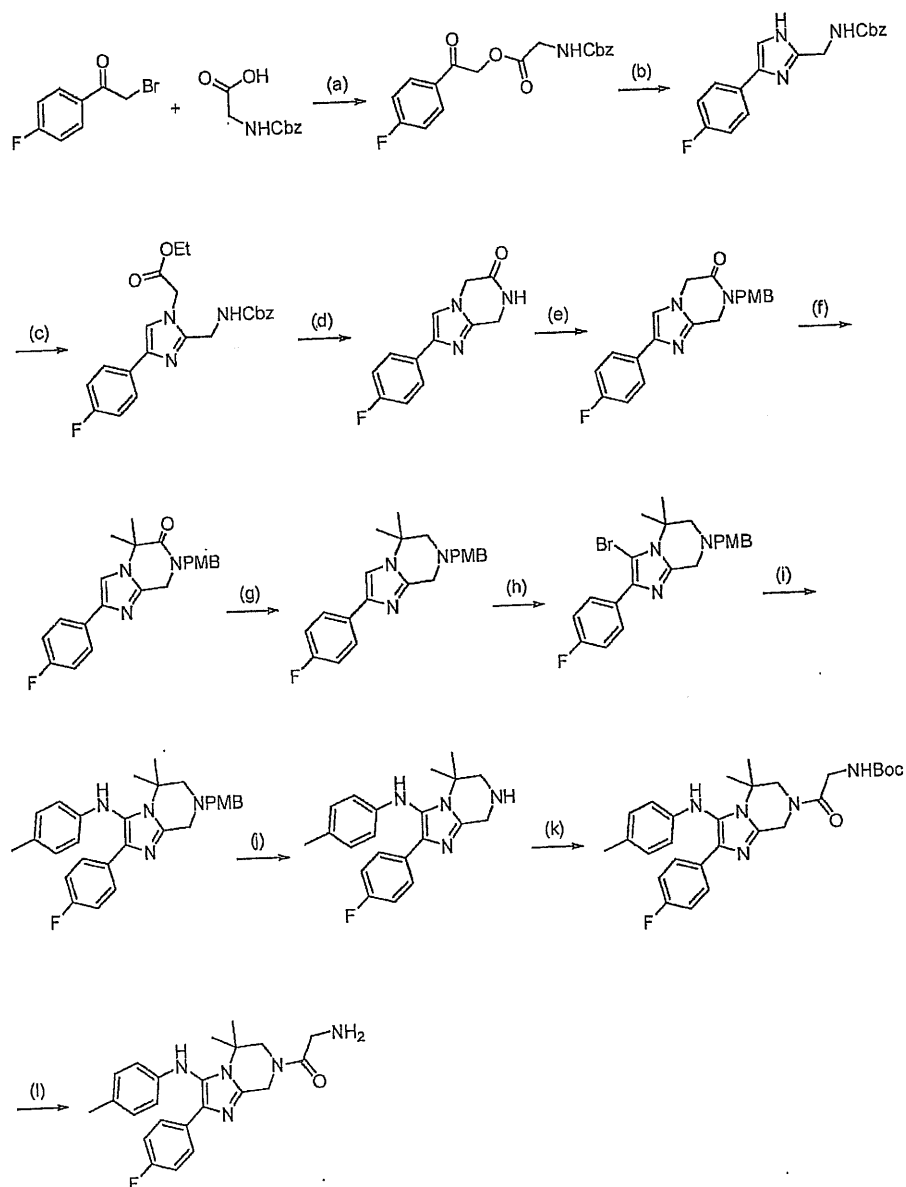
Reagenti e condizioni: (a) Cs_2CO_3 , DMF, t.a.; (b) NH_4OAc , Dean-Stark, toluene, riflusso; (c) etil 2-bromoacetato, Cs_2CO_3 , DMF, t.a.; (d) Pd/C , H_2 , MeOH, t.a.; (e) LAH o $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF, riflusso; (f) N-Boc-glicina, HATU, DIEA, DMF, t.a.; (g) Br_2 , DCM/AcOH, t.a.; (h) p-toluidina, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, Cs_2CO_3 , diossano, 140°C ; (i) TFA, DCM, t.a..

Schema di reazione 4: Via sintetica generale mediante formazione di imidazolo - modifica con 6,6 dimetile



Reagenti e condizioni: (a) Cs_2CO_3 , DMF, t.a.; (b) NH_4OAc , Dean-Stark, toluene, riflusso; (c) 3-bromo-2-metilprop-1-ene, Cs_2CO_3 , DMF, t.a.; (d) microonde, AcOH/MsOH , 210°C ; (e) N-Boc-glicina, HATU, DIEA, DMF, t.a.; (f) Br_2 , DCM/ AcOH , t.a.; (g) 4-cloroanilina, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, Cs_2CO_3 , diossano, 140°C ; (h) 6N HCl , diossano, riflusso.

Schema di reazione 5: Via sintetica generale mediante formazione di imidazolo modifica con 5,5 dimetile



Reagenti e condizioni: (a) Cs_2CO_3 , DMF, t.a.; (b) NH_4OAc , Dean-Stark, toluene, riflusso; (c) etil 2-bromoacetato, Cs_2CO_3 , DMF, t.a.; (d) Pd/C, H_2 , MeOH, t.a.; (e) PMBCl , KOH, THF, t.a.; (f) MeI, NaH, DMF, t.a.; (g) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF, riflusso; (h) Br_2 , DCM/AcOH, t.a.; (i) p-toluidina, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, Cs_2CO_3 , diossano, 150°C ; (j) TFA, 70°C ; (k) N-Boc-glicina, HATU, DIEA, DMF, t.a.; (l) TFA, DCM, t.a..

Descrizioni dettagliate della sintesi di composti della invenzione sono fornite in seguito negli Esempi.

Processi aggiuntivi per preparare composti dell'invenzione

Un composto dell'invenzione può essere preparato come un sale di addizione di acidi farmaceuticamente accettabile mediante reazione della forma della base libera del composto con un farmaceuticamente accettabile acido inorganico o organico. Alternativamente, un farmaceuticamente accettabile sale di addizione di basi di un composto dell'invenzione può essere preparato facendo reagire la forma di acido libera del composto con una farmaceuticamente accettabile base inorganica o organica. Alternativamente, le forme saline dei composti dell'invenzione, ad esempio sali fumarato, possono essere preparate usando sali dei materiali di partenza o prodotti intermedi.

Le forme di acidi liberi o di basi libere dei composti dell'invenzione possono essere preparate dal corrispondente sale di addizione di basi o sale di addizione di acidi, rispettivamente. Ad esempio, un composto dell'invenzione in una forma di sale di addizione di acidi può essere convertito alla corrispondente base

libera mediante trattamento con una base adatta (ad esempio, una soluzione di idrossido di ammonio, idrossido di sodio, e simili). Un composto dell'invenzione in una forma di sale di addizione di basi può essere convertito al corrispondente acido libero mediante trattamento con un acido adatto (ad esempio, acido cloridrico, ecc.).

Composti dell'invenzione in una forma non ossidata possono essere preparati da N-ossidi di composti dell'invenzione mediante trattamento con un agente riducente (ad esempio, zolfo, zolfo biossido, trifenilfosfina, litio boroidruro, sodio boroidruro, fosforo tricloruro, tribromuro o simili), in un adatto solvente organico inerte (ad esempio, acetonitrile, etanolo, diossano acquoso, o simili) da 0 a 80°C.

Derivati di profarmaci dei composti dell'invenzione possono essere preparati mediante metodi noti agli ordinari esperti del ramo (ad esempio, per ulteriori dettagli vedere Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Ad esempio, appropriati profarmaci possono essere preparati mediante reazione di un composto non derivatizzato dell'invenzione con un adatto agente carbammilante (ad esempio, 1,1-acilossialchilcarbancloridrato, para-nitrofenil carbonato, o simili).

Derivati protetti dei composti dell'invenzione possono essere preparati mediante mezzi noti agli ordinari esperti del ramo. Una descrizione dettagliata di tecniche applicabili alla creazione di gruppi proteggenti e la loro rimozione può essere trovata in T.W. Greene, "Protecting Groups Inorganic Chemistry", 3ª edizione, John

Wiley and Sons, Inc., 1999.

I composti della presente invenzione possono essere convenientemente preparati o formati durante il processo dell'invenzione come solvati (ad esempio, idrati). Idrati di composti della presente invenzione possono essere convenientemente preparati mediante ricristallizzazione da una miscela di solventi acquosi/organici usando solventi organici come diossina, tetraidrofurano o metanolo.

I composti dell'invenzione possono essere preparati come i loro individuali stereoisomeri facendo reagire una miscela racemica del composto con un agente risolvitore otticamente attivo per formare una coppia di composti diastereoisomerici, separare i diastereomeri e recuperare gli enantiomeri otticamente puri. Benché risoluzione di enantiomeri possa essere attuata impiegando derivati covalenti diastereomerici dei composti dell'invenzione, sono preferiti complessi dissociabili (ad esempio, sali diastereomerici cristallini). I diastereomeri hanno proprietà fisiche distinte (ad esempio, punti di fusione, punti di ebollizione, solubilità, reattività, ecc.) e possono essere facilmente separati sfruttando vantaggiosamente tali diversità. I diastereomeri possono essere separati mediante cromatografia o, preferibilmente, mediante tecniche di separazione/risoluzione basate su differenze di solubilità. L'enantiomero otticamente puro viene quindi recuperato, assieme all'agente risolvitore, mediante qualsiasi mezzo pratico non suscettibile di determinare racemizzazione. Una descrizione più

dettagliata delle tecniche applicabili alla risoluzione di stereoisomeri di composti dalla loro miscela racemica può essere trovata in Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Riassumendo, i composti di Formula I possono essere preparati mediante un processo, che comporta:

- (a) quello dello schema di reazione 1, 2, 3, 4 e/o 5; e
- (b) convertire opzionalmente un composto dell'invenzione in un sale farmaceuticamente accettabile;
- (c) convertire opzionalmente una forma salina di un composto dell'invenzione in una forma non salina;
- (d) convertire opzionalmente una forma non ossidata di un composto dell'invenzione in un N-ossido farmaceuticamente accettabile;
- (e) convertire opzionalmente una forma di N-ossido di un composto dell'invenzione nella sua forma non ossidata;
- (f) risolvere opzionalmente un individuale isomero di un composto dell'invenzione da una miscela di isomeri;
- (g) convertire opzionalmente un composto non derivatizzato dell'invenzione in un derivato di profarmaco farmaceuticamente accettabile; e
- (h) convertire opzionalmente un derivato di profarmaco di un composto dell'invenzione nella sua forma non-derivatizzata.

Anche se la produzione dei materiali di partenza non è particolarmente descritta, i composti sono noti o possono essere

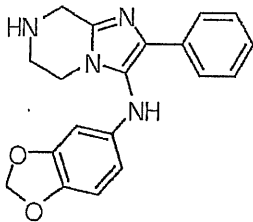
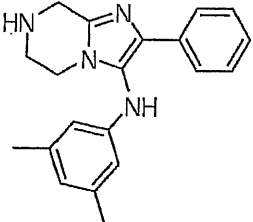
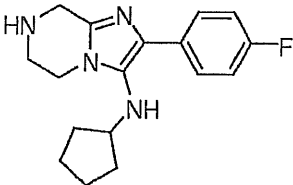
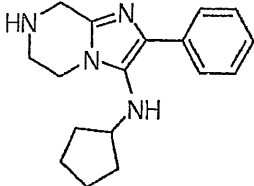
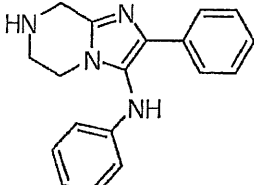
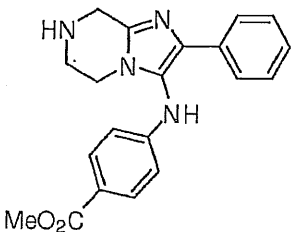
preparati analogamente a metodi noti nel campo o come descritti nei seguenti Esempi.

Un esperto del ramo comprenderà che le precedenti trasformazioni sono solamente rappresentative di metodi per la preparazione dei composti della presente invenzione, e che altri ben noti metodi o procedimenti possono essere similmente usati.

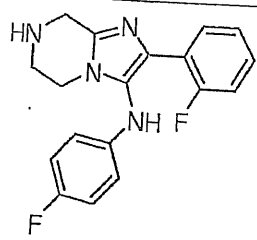
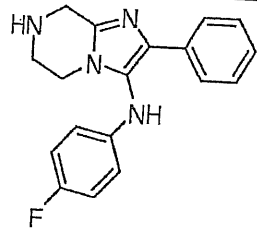
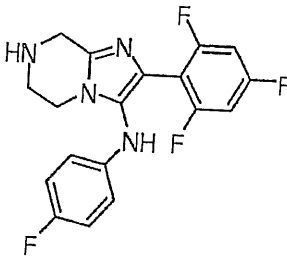
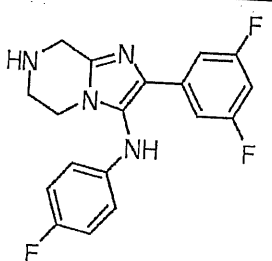
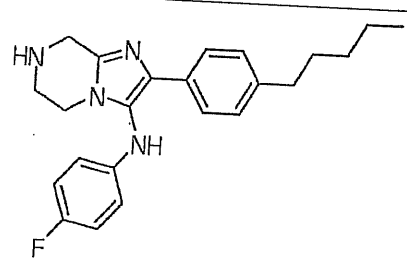
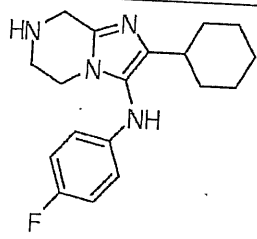
Esempi

La presente invenzione sarà ulteriormente esemplificata, senza limitazione, da alcuni dei seguenti Esempi (Tabella 2) e prodotti intermedi (Composti di Riferimento - Tabella 1) che illustrano la preparazione di composti qui descritti. Gli Esempi seguenti che non rientrano nell'ambito delle rivendicazioni sono Esempi di Riferimento.

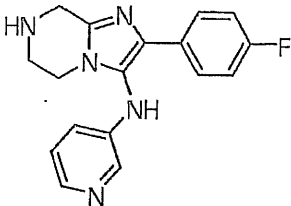
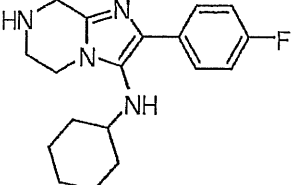
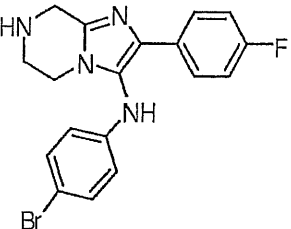
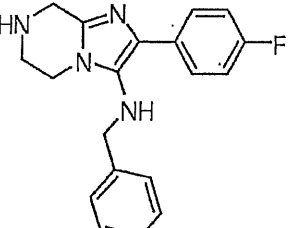
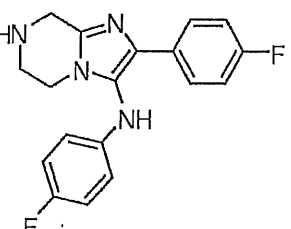
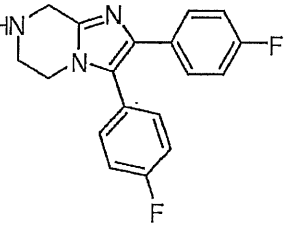
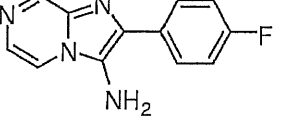
Tabella 1

Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ^1H NMR
Comp. di rif. 1		$[M+H] = 335.2$ ^1H NMR (CDCl_3 , 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).
Comp. di rif. 2 ¹		$[M+H] = 319.2$ ^1H NMR (CDCl_3 , 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. di rif. 3		$[M+H] = 301.2$
Comp. di rif. 4		$[M+H] = 283.2$
Comp. di rif. 5		$[M+H] = 291.2$
Comp. di rif. 6		$[M+H] = 349.2$

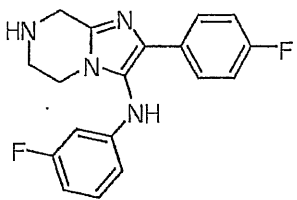
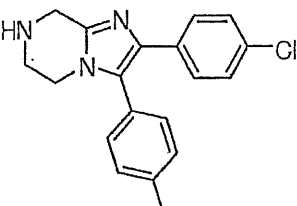
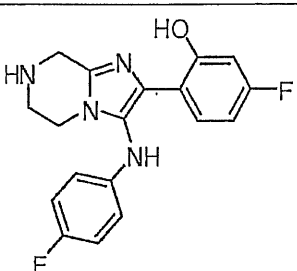
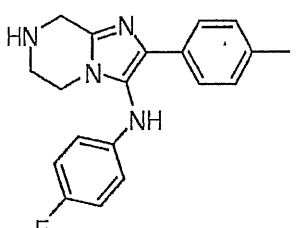
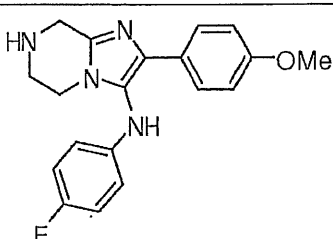
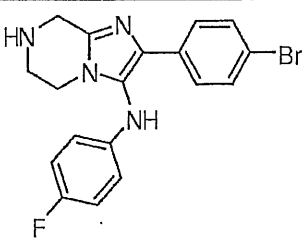
(continua)

Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ^1H NMR
Comp. di rif. 7		$[\text{M}+\text{H}] = 327.2$
Comp. di rif. 8		$[\text{M}+\text{H}] = 309.2$
Comp. di rif. 9		$[\text{M}+\text{H}] = 363.1$
Comp. di rif. 10		$[\text{M}+\text{H}] = 345.1$
Comp. di rif. 11		$[\text{M}+\text{H}] = 379.2$
Comp. di rif. 12		$[\text{M}+\text{H}] = 315.2$

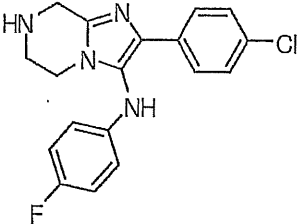
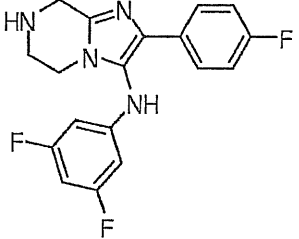
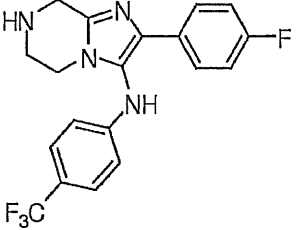
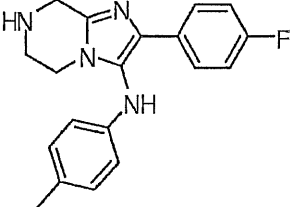
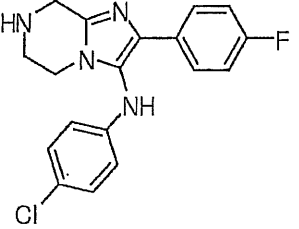
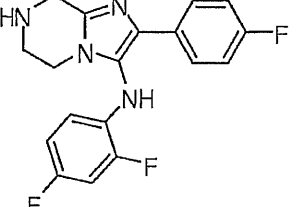
(continua)

Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ^1H NMR
Comp. di rif. 13		$[\text{M}+\text{H}] = 310.2$
Comp. di rif.. 14		$[\text{M}+\text{H}] = 315.0$
Comp. di rif. 15		$[\text{M}+\text{H}] = 387.1$
Comp. di rif. 16		$[\text{M}+\text{H}] = 323.2$
Comp. di rif.17		$[\text{M}+\text{H}] = 327$ ^1H NMR: (300 MHz, DMSO- d_6): 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. di rif.18		$[\text{M}+\text{H}] = 311.9$
Comp. di rif.19		$[\text{M}+\text{H}] = 229$ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.82 (s, 1H), 8.28 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 8.05-8.09 (m, 2H) 7.76 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H) 7.27-7.33 (m, 2H) 5.79 (s, 2H)

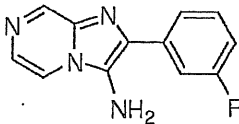
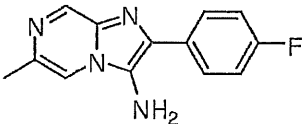
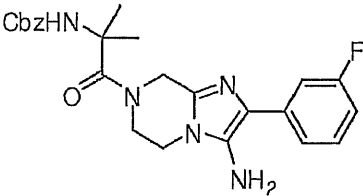
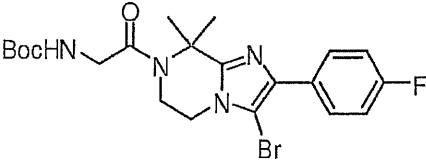
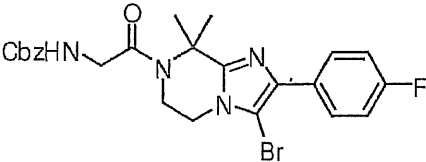
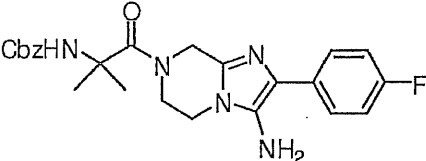
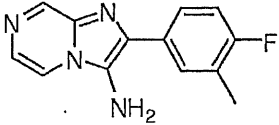
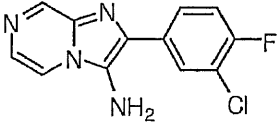
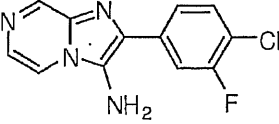
(continua)

Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ¹ H NMR
Comp. di rif. .20		[M+H] = 327.2
Comp. di rif.21		[M+H] = 324.3
Comp. di rif.22		[M+H] = 343.2
Comp. di rif.23		[M+H] = 323.2
Comp. di rif. 24		[M+H] = 339.1
Comp. di rif.25		[M+H] = 387.1

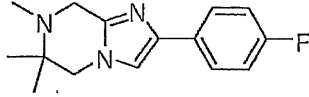
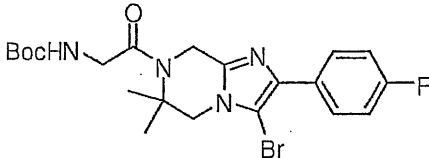
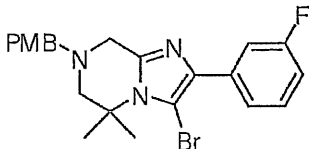
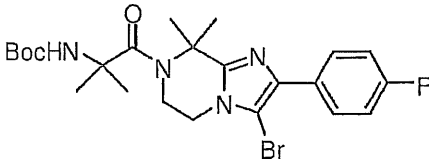
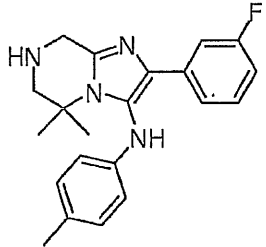
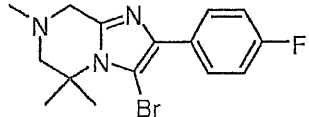
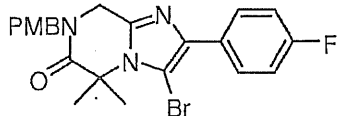
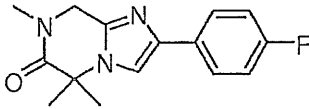
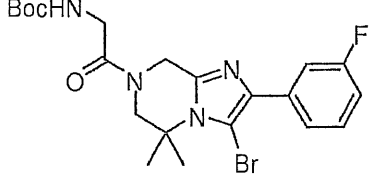
(continua)

Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ^1H NMR
Comp. di rif. 26		$[\text{M}+\text{H}] = 343.2$
Comp. di rif.27		$[\text{M}+\text{H}] = 345.1$
Comp. di rif.28		$[\text{M}+\text{H}] = 377.1$
Comp. di rif.29		$[\text{M}+\text{H}] = 323$ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.00-6.99 (m, 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).
Comp. di rif.30		$[\text{M}+\text{H}] = 343$ ^1H NMR-: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94(s, 1H), 7.80-7.74(m, 2H), 7.18-7.09(m, 4H), 6.56 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 3.87(s, 2H), 3.55(s, 2H), 3.02(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H).
Comp. di rif.31		$[\text{M}+\text{H}] = 341$ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.62(m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 6.92-6.76 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.23(s, 2H), 3.77(m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.25(s, 3H).

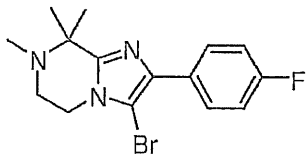
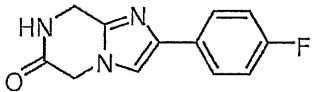
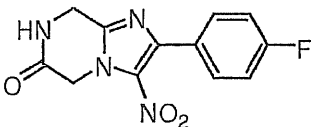
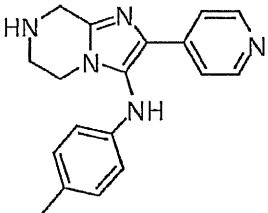
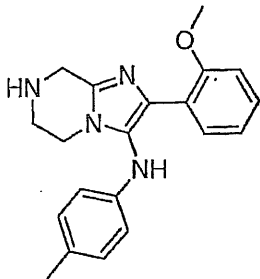
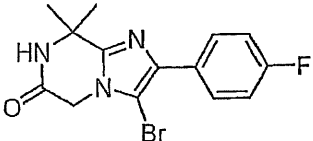
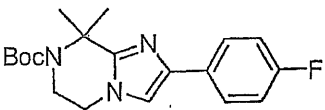
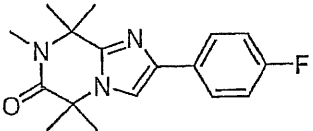
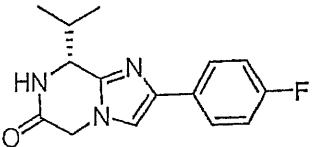
(continua)

Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ^1H NMR
Comp. di rif. 32		$[M+H] = 229$ ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 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. di rif.33		$[M+H] = 243.1$
Comp. di rif. 34		$[M+H] = 452.2$
Comp. di rif. 35		$[M+H] = 482$ ^1H -NMR: (400 MHz, CD_3OD) 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. di rif.36		$[M+H] = 515.0$
Comp. di rif.37		$[M+H] = 452.2$
Comp. di rif. 38		$[M+H] = 243$ ^1H NMR: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.29 (d, $J = 13.5$ Hz, 3H)
Comp. di rif.39		$[M+H] = 263$ ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.91 (s, 2H)
Comp. di rif.40		$[M+H] = 263$ ^1H NMR-: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.30-8.28 (1H, m), 7.99-7.88 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.01 (2H, s)

(continua)

Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ^1H NMR
Comp. di rif.41		$[\text{M}+\text{H}] = 260$ ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) 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. di rif. 42		$[\text{M}+\text{H}] = 481.0$
Comp. di rif.43		$[\text{M}+\text{H}] = 445.0$
Comp. di rif.. 44		^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 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. di rif.45		$[\text{M}+\text{H}] = 351.2$
Comp. di rif.46		$[\text{M}+\text{H}] = 338.0$
Comp. di rif.47		$[\text{M}+\text{H}] = 458.0$
Comp. di rif.48		^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) 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. di rif.49		$[\text{M}+\text{H}] = 481.1$

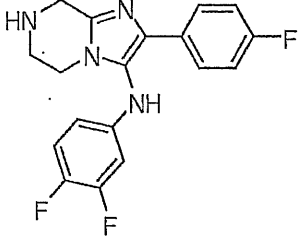
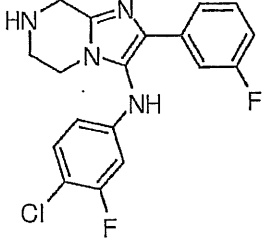
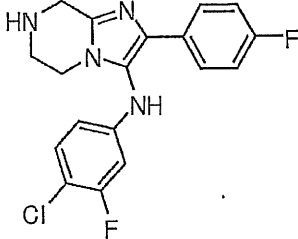
(continua)

Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ^1H NMR
Comp. di rif.50		^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) 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. di rif.51		[M+H] = 232 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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. di rif. 52		[M+H] = 277.0 ^1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ 7.12-7.07(m, 2H), 4.95 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 2.00 Hz, 2H).
Comp. di rif.53		[M+H] = 306 ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3): δ 8.44-8.46(m, 2H), 7.79(m, 2H), 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. di rif. 54		[M+H] = 335 ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3): 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. di rif.55		[M+H] = 338 ^1H NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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. di rif.56		^1H NMR: (400MHz, CD_3OD) 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. di rif.57		[M+H] = 302.2
Comp. di rif.58		[M+H] = 274 ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3): 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), 1.09-1.12(d, J = 6.9Hz, 3H), 0.87-0.91 (d, J = 6.9Hz, 3H)

3

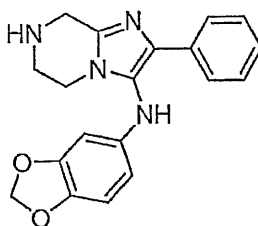
Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ¹ H NMR
Comp. di rif.59		[M+H] = 278 ¹ H NMR: (300MHz, CDCl ₃): δ 7.60-7.64 (m, 1H), 7.42-7.60(m, 1H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.72 (s, 2H)
Comp. di rif.60		¹ H NMR: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 4.62-4.73 (m, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.3Hz, 3H)
Comp. di rif.61		[M+H] = 274 ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃): 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. di rif. 62		[M+H] = 246 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 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, <i>J</i> = 6.3Hz, 3H,)
Comp. di rif.63		[M+H] = 496 ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) 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), 80.88-1.13(m, 3H),
Comp. di rif. 64		[M+H] = 467 ¹ H NMR: (300MHz, CDCl ₃) δ 7.88-7.92 (t, <i>J</i> = 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. di rif.65		[M+H] = 467
Comp. di rif.66		[M+H] = 496 ¹ H NMR: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 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. di rif.67		[M+H] = 338 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 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)

(continua)

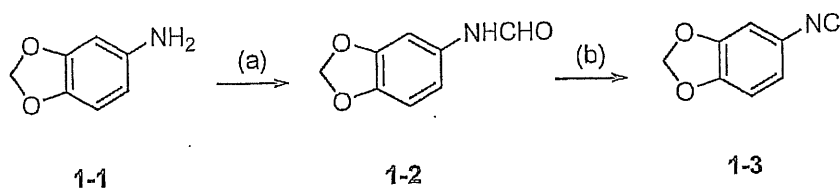
Composto	Struttura	Dati fisici. MS (m/z) e/o ^1H NMR
Comp. di rif. 68		[M+H] ⁺ = 345 ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.72 (m, 2H) 7.08-6.99 (m, 3H) 6.50-6.43 (m, 1H) 6.38-6.35 (m, 1H) 5.26 (s, 1H) 4.17 (s, 2H) 3.73-3.69 (m, 2H) 3.27-3.23 (m, 2H) 2.05 (s, 2H)
Comp. di rif. 69		[M+H] ⁺ = 361 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 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, $J=5.1\text{Hz}$, 2H)
Comp. di rif. 70		[M+H] ⁺ = 361 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.70 (m, 2H) 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.48-6.41 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.24 (m, 2H).

Composto di Riferimento 1

N-benzo[d][1,3]diossol-5-il)-2-fenil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]-
pirazin-3-ammina

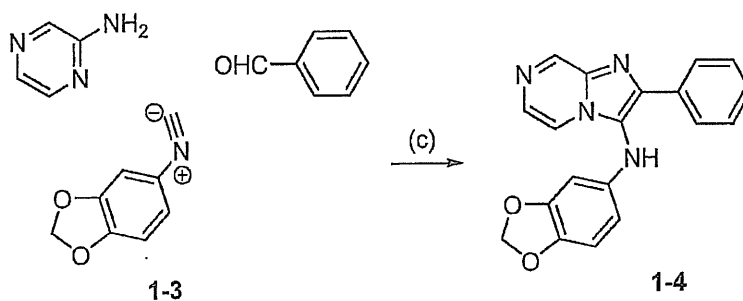


Il Composto di Riferimento 1 è stato preparato nel modo seguente:



Una soluzione agitata del **Composto 1-1** (685 mg, 10 mmoli) in 10 ml di etil formiato è stata riscaldata a 120°C per 2 ore in un forno a microonde. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da MS per fornire 728 mg del **Composto 1-2** come un olio marrone dopo neutralizzazione. A una soluzione del **Composto 1-2** (728 mg, 4,4 mmoli) in 20 ml di DCM sono stati aggiunti DIEA (2,30 ml, 13,2 mmoli) e POCl₃ (0,45 ml, 4,84 mmoli) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata alla medesima temperatura per 2 ore e a temperatura ambiente per 2 ore addizionali. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata o innescata da MS per fornire 281 mg del **Composto 1-3** come un materiale solido giallo dopo neutralizzazione.

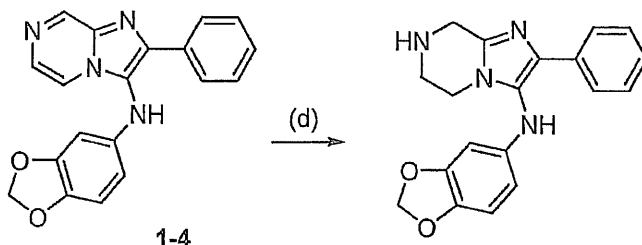
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.88 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H).



A una soluzione agitata del **Composto 1-3** (158 mg, 1,66 mmoli) in 10 ml di MeOH sono stati aggiunti benzaldeide (0,25 ml, 2,49 mmoli), 2-amminopirazina (281 mg, 1,91 mmoli), e seguiti da 1,0 N HClO₄ in MeOH (0,17 ml, 0,17 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata portata direttamente a purificazione HPLC avviata da massa. La

soluzione di MeCN/acqua raccolta è stata concentrata ed essiccata su un liofilizzatore per fornire 296 mg di **Composto 1-4** come un prodotto in polvere:

^1H NMR (CDCl_3 , 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).



A una soluzione agitata del **Composto 1-4** (181 mg, 0,54 mmoli) in 10 ml di MeOH è stato aggiunto Pd/C (58 mg, 0,054 mmoli). La miscela di reazione è stata evacuata e contro-riempita con H_2 . La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. NMR protonica a 400 MHz del prodotto grezzo provava che esso era il composto del titolo:

^1H NMR (CDCl_3 , 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).

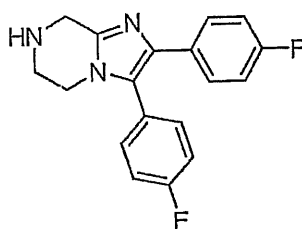
I seguenti Composti di Riferimento sono stati preparati mediante la medesima reazione Ugi a tre componenti usata per preparare il Composto di Riferimento 1, usando appropriati materiali di partenza, seguito da idrogenazione mediata da Pd/C: il **Composto di Riferimento 2** è stato preparato da 2-amminopiridina, benzaldeide e 1-isociano-3,5-dimetilbenzene; il **Composto di Riferimento 3** è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-fluorobenzaldeide e isocianociclopentano; il

Composto di Riferimento 4 è stato preparato da 2-amminopirazina, benzaldeide e isocianociclopentano; il Composto di Riferimento 5 è stato preparato da 2-amminopirazina, benzaldeide e isocianobenzene; il Composto di Riferimento 6 è stato preparato da 2-amminopirazina, benzaldeide e metil-4-isocianobenzoato; il Composto di Riferimento 7 è stato preparato da 2-amminopirazina, 2-fluorobenzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il Composto di Riferimento 8 è stato preparato da 2-amminopirazina, benzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il Composto di Riferimento 9 è stato preparato da 2-amminopirazina, 2,4,6-trifluorobenzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il Composto di Riferimento 10 è stato preparato da 2-amminopirazina, 3,5-difluorobenzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il Composto di Riferimento 11 è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-pentilbenzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il Composto di Riferimento 12 è stato preparato da 2-amminopirazina, cicloesancarbaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il Composto di Riferimento 13 è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-fluorobenzaldeide e 3-isocianopiridina; il Composto di Riferimento 14 è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-fluorobenzaldeide e isocianocicloesano; il Composto di Riferimento 15 è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-fluorobenzaldeide e 1-bromo-4-isocianobenzene; il Composto di Riferimento 16 è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-fluorobenzaldeide e (isocianometil)benzene; il Composto di Riferimento 17 è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-fluorobenzaldeide e (isocianofluoro)benzene; il Composto di Riferimento 22

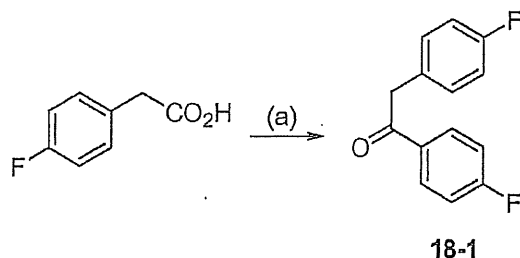
è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-2-idrossi-benzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il **Composto di Riferimento 23** è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-metilbenzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il **Composto di Riferimento 24** è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-metossibenzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il **Composto di Riferimento 25** è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-bromobenzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; il **Composto di Riferimento 26** è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-clorobenzaldeide e 1-fluoro-4-isocianobenzene; e il **Composto di Riferimento 29** è stato preparato da 2-amminopirazina, 4-fluorobenzaldeide e 1-metil-4-isocianobenzene.

Composto di Riferimento 18

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

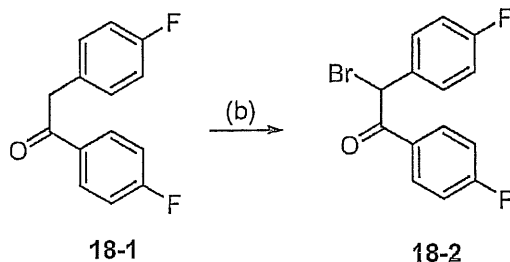


Il **Composto di Riferimento 18** è stato preparato nel modo seguente:



A una soluzione di acido 2-(fluorofenil)acetico (1,54 g, 10 mmoli) in 30 ml DCM anidro è stato aggiunto lentamente SOCl_2 (2,18 ml, 30 mmoli) e sono state aggiunte 2 gocce di DMF. La miscela di reazione è stata agitata a riflusso per 1 ora prima della rimozione del solvente. Il residuo è stato sciolto in 30 ml di DCM e AlCl_3 (2,67 g, 22 mmoli) è stato aggiunto a 0°C . La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. Fluorobenzene (0,94 ml, 10 mmoli) è stato aggiunto goccia a goccia a 0°C . La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione alla medesima temperatura per 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in una miscela di 30 ml di 0,1 M HCl e 50 g di ghiaccio frantumato. La miscela risultante è stata separata e lo strato acquoso è stato lavato con DCM. La soluzione di DCM combinata è stata essiccata e concentrata. Il residuo è stato sottoposto a purificazione flash cromatografica per fornire 983 mg di **Composto 18-1** come solido giallo chiaro: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,

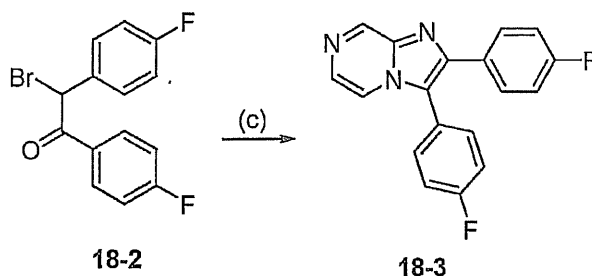
400 MHz) δ 8.04-8.08 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.26 (s, 2H).



A una soluzione del **Composto 18-1** (232 mg, 1,0 mmoli) in 6 ml di DCM è stato aggiunto Br_2 (61 μl , 1,2 mmoli) in 12 ml di acido

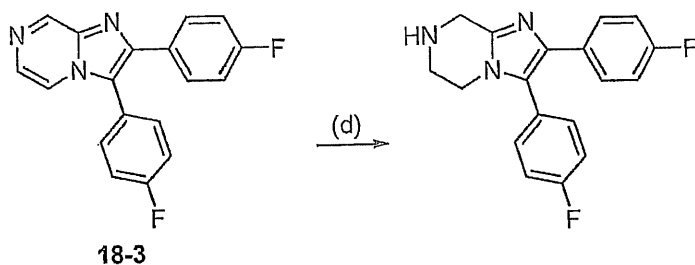
acetico. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato direttamente sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 181 mg di materiale solido giallo. La massa del prodotto desiderato su HPLC preparativa non evidenziava la configurazione di picchi caratteristica dei bromuri. Il picco era raccolto mediante quella massa e il composto era verificato essere la giusta massa sul HPLC analitica, e anche mediante NMR protonica a 400 MHz:

NMR: ^1H NMR (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).



Una soluzione di 2-amminopirazina (57 mg, 0,60 mmoli), **Composto 18-2** (156 mg, 0,50 mmoli) e K_2CO_3 (83 mg, 0,60 mmoli) in 5 ml di EtOH è stata agitata a 120°C per 3 ore. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato sottoposto a purificazione a HPLC innescata da MS. La soluzione di MeCN/acqua raccolta era neutralizzata. La soluzione organica era essiccata e concentrata per fornire il **Composto 18-3** come un olio giallo:

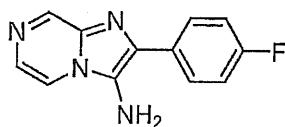
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.14 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H).



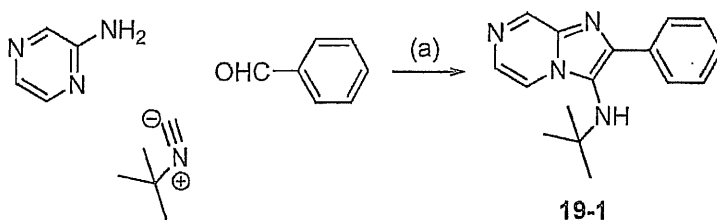
A una soluzione agitata del **Composto 18-3** (10 mg, 0,033 mmoli) in 6 ml di MeOH è stato aggiunto Pd/C (4 mg, 0,0033 mmoli). La miscela di reazione è stata evacuata e contro-riempita con H₂. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il prodotto è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata o innescata da massa per fornire il composto del titolo come un olio giallo dopo neutralizzazione.

Composto di Riferimento 19

2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina

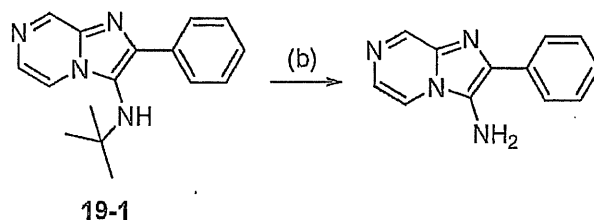


Il **Composto di Riferimento 19** è stato preparato nel modo seguente:



A una soluzione agitata di 2-amminopirazina (571 mg, 6,0 mmoli) in 10 ml di MeOH sono stati aggiunti 4-fluorobenzaldeide (0,97 ml, 9,0 mmoli), 2-isociano-2-metilpropano (0,78 ml, 6,9 mmoli), e seguiti da 1,0 N HClO₄ in MeOH (0,60 ml, 0,60 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato sottoposto a purificazione flash cromatografica per fornire il **Composto 19-1** come un materiale solido bianco: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

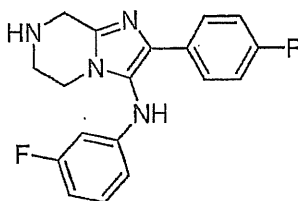
δ 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H).



Una soluzione del **Composto 19-1** (284 mg, 1,0 mmoli) in 10 ml di 4:1 DCM e TFA è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il solvente è stato rimosso e il prodotto è stato direttamente usato nella fase successiva dopo neutralizzazione.

Composto di Riferimento 20

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



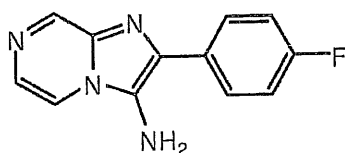
Il **Composto di Riferimento 20** è stato preparato nel modo seguente: a una soluzione del **Composto di Riferimento 19** (69 mg, 0,30 mmoli) in 6 ml di diossano sono stati aggiunti 1-bromo-3-fluorobenzene (66 µl, 0,60 mmoli), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0,009 mmoli), Xantphos (11 mg, 0,018 mmoli) e Cs_2CO_3 (196 mg, 0,60 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata degassificata e agitata a 120°C sotto N_2 per 5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stato filtrato via materiale solido. Il materiale filtrato risultante è stato concentrato. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire un olio giallo dopo neutralizzazione. A una soluzione agitata dell'addotto ottenuto (64 mg, 0,20 mmoli) in 5 ml di MeOH è stato aggiunto Pd/C (21 mg, 0,02 mmoli). La miscela di reazione è stata evacuata e contro-riempita con H_2 . La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC innescata o avviata da massa per fornire un materiale solido giallo.

Il **Composto di Riferimento 27** è stato preparato dal **Composto di Riferimento 19** mediante una reazione di amminazione con 1-bromo-3,5-difluorobenzene seguita da una idrogenazione mediata da Pd/C; il **Composto di Riferimento 28** è stato preparato dal **Composto di Riferimento 19** mediante una reazione di amminazione con 1-bromo-4-(trifluorometil)benzene seguita da una idrogenazione mediata da Pd/C; il **Composto di Riferimento 30** è stato preparato dal **Composto di**

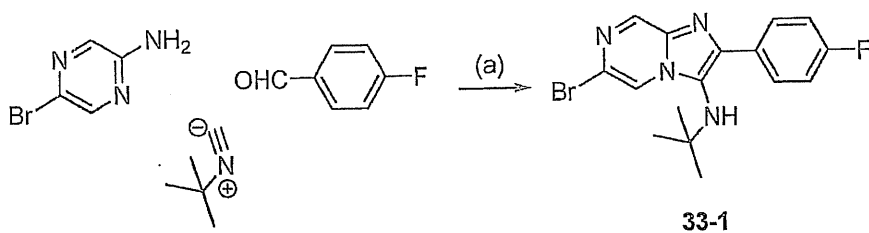
Riferimento 19 mediante una reazione di amminazione con 1-bromo-4-(trifluorometil)benzene seguita da una idrogenazione mediata da Pd/C; il **Composto di Riferimento 31** è stato preparato dal Composto di Riferimento 11 mediante una reazione di amminazione con 1-bromo-2,4-difluorobenzene seguita da una idrogenazione mediata da Pd/C; il **Composto di Riferimento 32** è stato preparato nel medesimo modo di quello con cui era stato preparato il Composto di Riferimento 19: una reazione Ugi a tre componenti tra 2-amminopirazina, 3-fluorobenzaldeide e 2-isociano-2-metilpropano seguita da una deprotezione mediata da TFA; il **Composto di Riferimento 34** è stato preparato mediante una reazione Ugi a tre componenti tra 2-amminopirazina, 3-fluorobenzaldeide e 2-isociano-2-metilpropano seguita da una reazione di amidazione mediata da HATU con acido 2-(benzilossicarbonilammino)-2-metilpropanoico e deprotezione mediata da HCl.

Composto di Riferimento 33

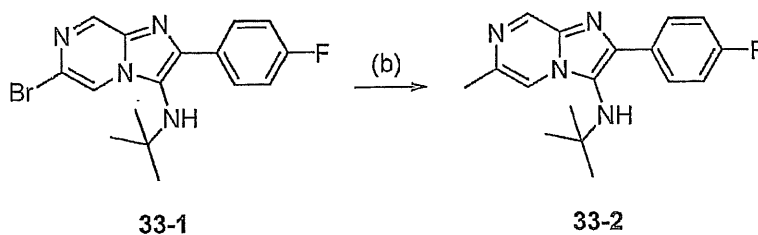
2-(4-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina



Il **Composto di Riferimento 33** è stato preparato nel medesimo modo di quello con cui era preparato il **Composto di Riferimento 1**:

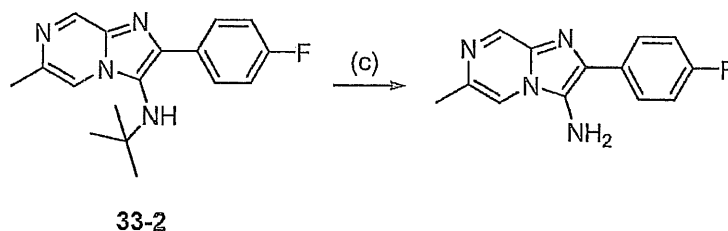


A una soluzione agitata di 5-bromopirazin-2-ammina (313 mg, 1,8 mmoli) in 20 ml di MeOH è stata aggiunta 4-fluorobenzaldeide (191 μ l, 1,8 mmoli), e seguita da 1,0 N HClO₄ in MeOH (0,15 ml, 0,15 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3,5 ore ed era seguita dall'aggiunta di 2-isociano-2-metilpropano (170 μ l, 1,5 mmoli). L'agitazione è stata proseguita a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione era sottoposta a purificazione con HPLC avviata da massa diretta per fornire 299 mg del **Composto 33-1** come un materiale solido giallo.



A una soluzione agitata del **Composto 33-1** (131 mg, 0,36 mmoli) in 10 ml di diossano sono stati aggiunti 2,0 M Me₂Zn in toluene (0,75 ml, 1,5 mmoli) e Ni(DPPP)₂Cl₂ (98 mg, 0,18 mmoli). La miscela di reazione è stata evacuata e contro-caricata con N₂. La miscela di reazione è stata agitata a riflusso durante la notte. La miscela di

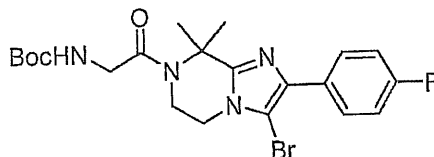
reazione è stata rapidamente raffreddata con metanolo. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire il **Composto 33-2** come olio giallo.



A una soluzione del **Composto 33-2** (9 mg, 0,03 mmoli) in 2 ml di DCM sono stati aggiunti 4 ml di TFA. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire il composto del titolo in resa quantitativa dopo neutralizzazione.

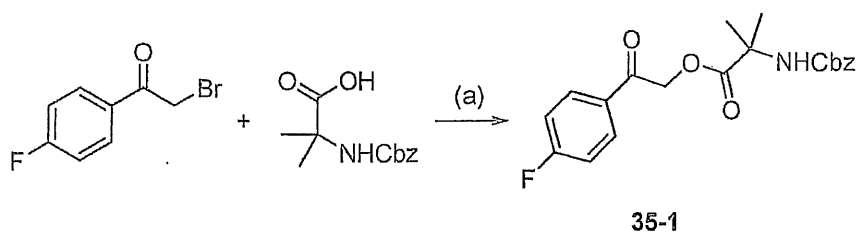
Composto di Riferimento 35

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

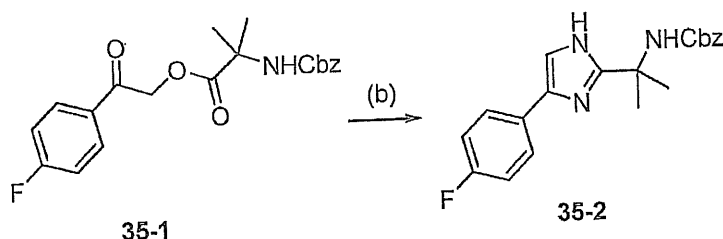


Il **Composto di Riferimento 35** è stato preparato nel modo seguente:

Ing. MARCO MONTIBELLI
Cod. USEM CFI 001

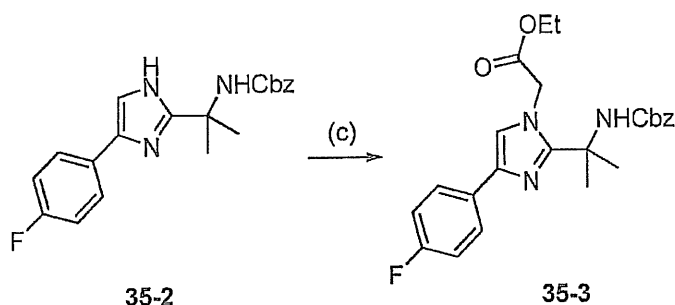


A una soluzione di 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanone (46,5 g, 214,29 mmoli) in DMF (400 ml), sono stati aggiunti l'acido 2-(benzil-ossicarbonil)-2-metilpropanoico (55,8 g, 236,4 mmoli) e potassio carbonato (35,4 g, 256,5 mmoli). La soluzione risultante è stata agitata per 4 ore a temperatura ambiente. La soluzione risultante è stata diluita con 1000 ml d'acqua. La soluzione risultante è stata estratta con etil acetato (2 x 800 ml) e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (2 x 800 ml), soluzione salina (1 x 800 ml). La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Ciò forniva 67 g (84%) del **Composto 35-1** come un materiale solido bianco.

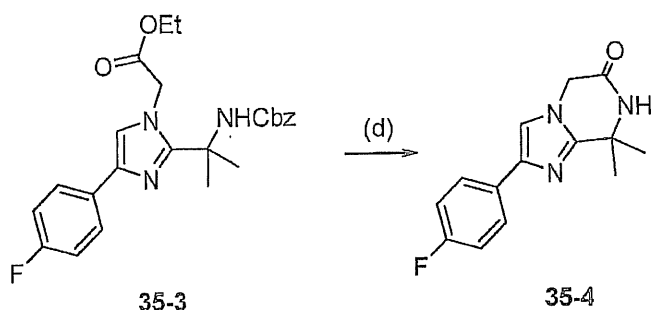


A una soluzione del **Composto 35-1** (70 g, 187,7 mmoli) in toluene (700 ml) è stato aggiunto NH_4OAc (144,5 g, 1,88 moli). La soluzione risultante è stata riscaldata a riflusso per 3 ore in un bagno d'olio. La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Il

residuo è stato sciolto in 800 ml d'acqua. La soluzione risultante è stata estratta con etil acetato (2 x 500 ml) e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (2 x 800 ml) e soluzione salina (1 x 800 ml). La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Ciò forniva 58 g (88%) del **Composto 35-2** come un materiale solido bianco.

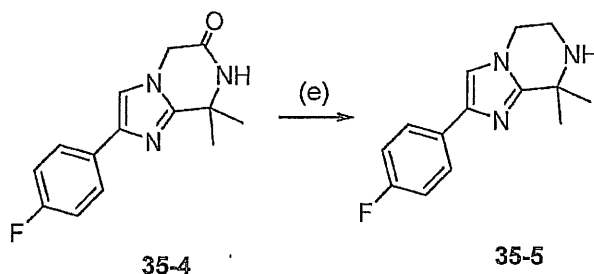


A una soluzione del **Composto 35-2** (58 g, 164,3 mmoli) è stato aggiunto cesio carbonato (134 g, 411,0 mmoli). Ciò era seguito dall'aggiunta di etil-2-bromoacetato (33 g, 197,6 mmoli) goccia a goccia con agitazione a temperatura ambiente in 30 minuti. La soluzione risultante era agitata per 2 ore a temperatura ambiente. La soluzione risultante era diluita con 1000 ml di acqua/ghiaccio. La soluzione risultante era estratta con etil acetato (2 x 700 ml) e lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (2 x 800 ml) e soluzione salina (2 x 800 ml). La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Ciò forniva 60 g (83%) del **Composto 35-3** come un materiale solido giallo.



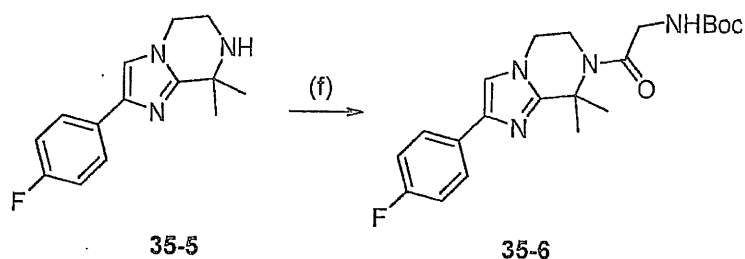
A una soluzione del **Composto 35-3** (70 g, 159,4 mmoli) in metanolo (800 ml) è stato aggiunto 10% Pd/C (10 g). La soluzione risultante è stata degassificata e nuovamente caricata con idrogeno. La soluzione è stata agitata per 3 giorni a 35°C. Il materiali solidi sono stati filtrati via. Il materiale filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Ciò forniva il **Composto 35-4** come un materiale solido bianco:

^1H NMR: (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)



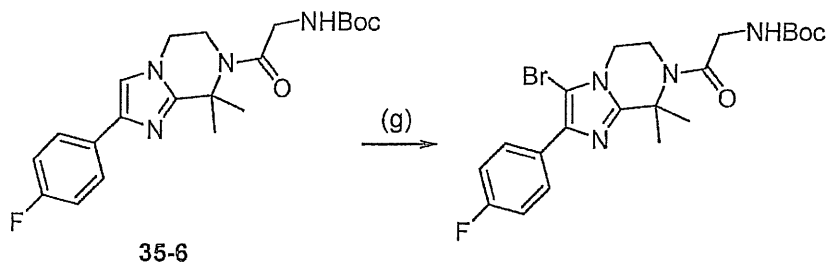
A una soluzione agitata del **Composto 40-4** (15 g, 57,9 mmoli) in THF (300 ml) è stato aggiunto un complesso di $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (144,2 ml, 2M) goccia a goccia a temperatura ambiente in 30 minuti. La soluzione risultante è stata trattata a riflusso per 4 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la soluzione risultante è stata diluita con 100 ml di metanolo. Il pH è stato regolato a 1-2 con acido cloridrico (12 N). La miscela è stata trattata a riflusso per 1 ora. La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Il residuo è stato sciolto in 100 ml d'acqua. Il pH è stato regolato a 9-10 con potassio carbonato acquoso (40%). La soluzione risultante è stata estratta con 3 x 200 ml di DCM e gli strati organici sono stati combinati, essiccati su anidro sodio solfato e concentrati sottovuoto. Ciò

forniva il **Composto 35-5** come un materiale solido bianco.



A una soluzione agitata del **Composto 35-5** (7,3 g, 29,8 mmoli) in DMF (150 ml) è stata aggiunta N-Boc-glicina (17 g, 89,4 mmoli), seguita da HATU (37,2 g, 122 mmoli) e DIEA (25,3 g, 178 mmoli). La soluzione risultante è stata agitata per 3 ore a temperatura ambiente. La miscela risultante è stata diluita con 600 ml di etil acetato, lavata con NaHCO₃ saturo acquoso (30 ml x 6), soluzione salina (30 ml x 3), essiccata su Na₂SO₄ anidro e concentrata sottovuoto. Ciò forniva un prodotto grezzo che era triturato e sonificato con etere (20 ml x 3) per fornire il **Composto 35-6**:

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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 soluzione agitata del **Composto 35-6** (3,02 g, 7,51 mmoli) in 30 ml di DCM è stato aggiunto Br₂ (0,43 ml, 8,26 mmoli) di acido acetico. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura

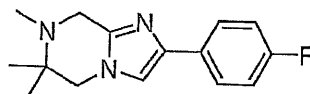
ambiente per 30 minuti. Un test HPL/MS evidenziava che il prodotto desiderato (II) era l'unico picco. Solvente è stato rimosso tramite rotavap a una temperatura non superiore a 20°C. Dopo neutralizzazione, erano ottenuti 3,76 g di materiale solido bianco. Era confermato mediante NMR protonica 400 MHz che il prodotto era il composto del titolo. Il prodotto è stato usato nella fase successiva senza ulteriori purificazioni.

Il **Composto di Riferimento 36** è stato preparato in un modo simile a quello con cui era stato preparato il **Composto di Riferimento 35** tranne per il fatto che N-Cbz-glicina è stata usata nella fase (f). Il **Composto di Riferimento 37** è stato preparato mediante una reazione Ugi a tre componenti tra 2-amminopirazina, 4-fluorobenzaldeide e 2-isociano-2-metilpropano seguita da una reazione di amidazione mediata da HATU con acido 2-(benzilossi-carbonil-ammino)-2-metilpropanoico e deprotezione mediata da HCl. Il **Composto di Riferimento 38** è stato preparato nel medesimo modo del **Composto di Riferimento 19** mediante una reazione Ugi a tre componenti tra 2-amminopirazina, 4-fluoro-3-metilbenzalaldeide e 2-isociano-2-metilpropano seguita da una deprotezione mediata da TFA. Similmente, il **Composto di Riferimento 39** è stato preparato dal **Composto di Riferimento 19** mediante una reazione Ugi a tre componenti tra 2-amminopirazina, 3-cloro-4-fluorobenzaldeide e 2-isociano-2-metilpropano seguita da una deprotezione mediata da TFA. Il **Composto di Riferimento 40** è stato preparato nel medesimo modo di quello con cui era stato preparato il **Composto di Riferimento 19**: una reazione Ugi a

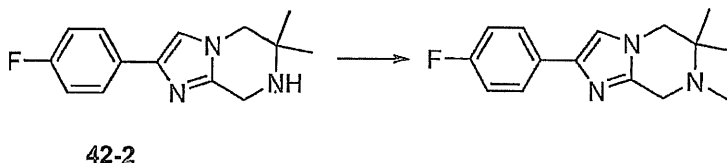
tre componenti tra 2-amminopirazina, 4-cloro-3-fluorobenzaldeide e 2-isociano-2-metil-propano seguita da una deprotezione mediata da TFA.

Composto di Riferimento 41

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



Il **Composto di Riferimento 41** è stato preparato dal **Composto 42-2** nel modo seguente:

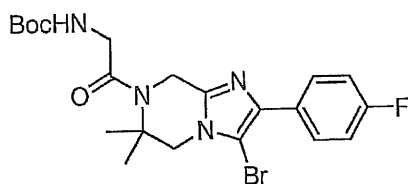


A una soluzione agitata del **Composto 42-2** (500 mg, 2,04 mmoli, 1,00 equiv) in CH_3CN (10 ml) è stata aggiunta formalina (5 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 minuti, ed era seguita dall'aggiunta di NaBH_3CN (400 mg, 6,35 mmoli) 3,00 equiv) e acido acetico (1 ml, 1,00 equiv). La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione per una ulteriore ora a temperatura ambiente. Sodio idrossido (1 N acquoso) è stato aggiunto per neutralizzare la miscela. La soluzione è stata estratta con etil acetato (3 x 10 ml) e lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (3 x 10 ml), essiccato su anidro sodio solfato. La miscela è stata concentrata sottovuoto. Il residuo è stato applicato

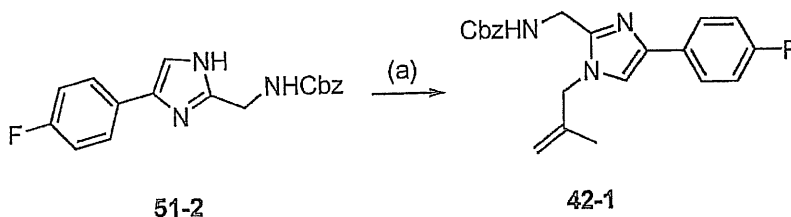
su una colonna di gel di silice con diclorometano/metanolo (40:1).
Ciò forniva il composto del titolo come un materiale solido giallo
chiaro.

Composto di Riferimento 42

t-butil 2-(3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6,6,7-dimetil-5,6-diidroimidazo-
[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-ossoetilcarbammato

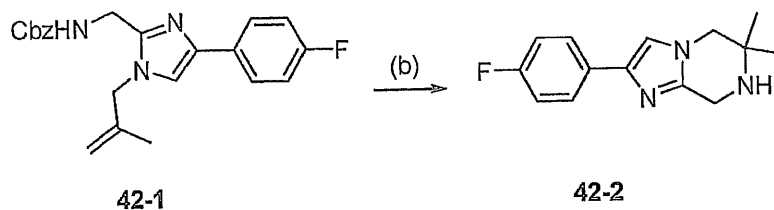


Il **Composto di Riferimento 42** è stato preparato dal **Composto 51-2** nel modo seguente:

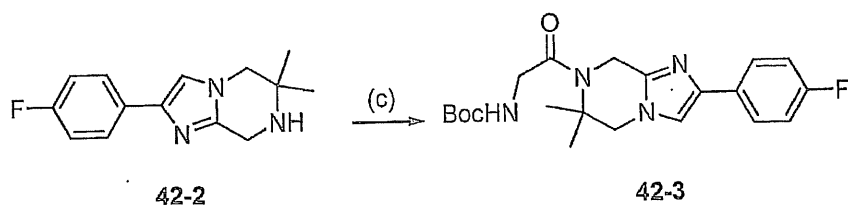


A una soluzione agitata del **Composto 51-2** (1,1 g, 3,38 mmoli, 1,00 equiv) in DMF (30 ml) sono stati aggiunti 3-cloro-2-metilprop-1-ene (500 mg, 5,49 mmoli, 1,50 equiv), potassio carbonato (560 mg, 4,06 mmoli, 1,10 equiv) e KI (1,12 g, 6,75 mmoli, 2,00 equiv) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per 48 ore a 40°C. La miscela di reazione è stata diluita con 100 ml di etil

acetato. La miscela è stata lavata con soluzione salina (3 x 10 ml), essiccata su sodio solfato, concentrata sottovuoto. Il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con etere di petrolio/EtOAc (5:1) per fornire il **Composto 42-1** come un materiale solido giallo chiaro.

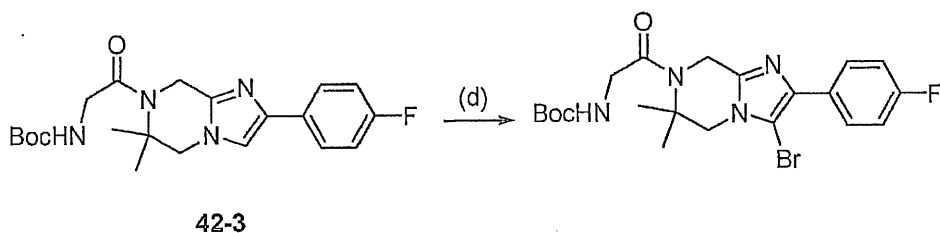


In una provetta sigillata da 30 ml sono stati posti il **Composto 42-1** (2,0 g, 5,28 mmoli, 1,00 equiv), AcOH (12 ml), MsOH (2 ml). La miscela di reazione è stata agitata per 12 ore a 260°C (la temperatura del bagno di sabbia). La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata versata in 20 ml d'acqua. Lo strato acquoso è stato lavato con etil acetato (3 x 10 ml). Sodio idrossido acquoso (1 N) è stato aggiunto per regolare il pH a 8. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3 x 10 ml). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (3 x 10 ml), essiccati su sodio solfato, concentrati sottovuoto. Il materiale solido è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con 5 ml di n-esano per fornire il **Composto 42-2** come un materiale solido bianco.



A una soluzione agitata del **Composto 42-2** (280 mg, 1,14 mmoli, 1,00 equiv) in DMF (10 ml) sono stati aggiunti acido 2-(t-butoossi-carbonil)acetico (600 mg, 3,43 mmoli, 3,00 equiv), HATU (1,3 g, 3,42 mmoli, 3,00 equiv) e DIEA (880 mg, 6,82 mmoli, 6,00 equiv) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata durante la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con 100 ml di etil acetato. Lo strato organico è stato lavato con soluzione salina (3 x 10 ml), essiccato su sodio solfato, concentrato sottovuoto. Il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con DCM/MeOH (10:1) per fornire il **Composto 42-3** come un materiale solido marrone:

$^1\text{H NMR}$: (300MHz, CDCl_3) 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).

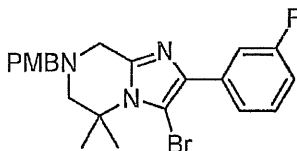


A una soluzione agitata del **Composto 42-3** (366 g, 0,96 mmoli) in 6 ml di DCM è stato aggiunto Br_2 (55 μl , 1,06 mmoli) in 2 ml di acido acetico. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura

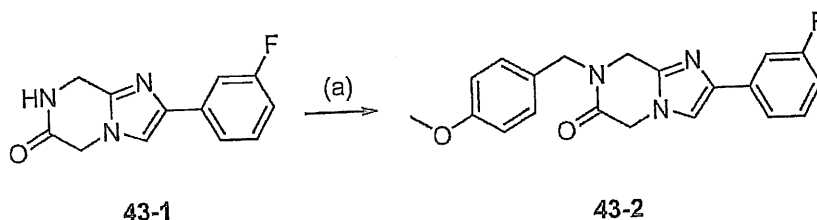
ambiente per 30 minuti. Il solvente è stato rimosso tramite rotavap a una temperatura non superiore a 20°C. Dopo neutralizzazione, il residuo è stato sottoposto a cromatografia flash (40 g, 0-100% etil acetato in esano, 50 minuti, caricamento a secco) purificazione per fornire il composto del titolo come un olio incolore.

Composto di Riferimento 43

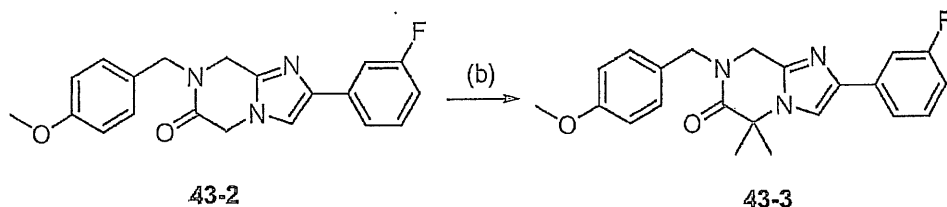
3-bromo-2-(3-fluorofenil)-7-(4-metossibenzil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]pirazina



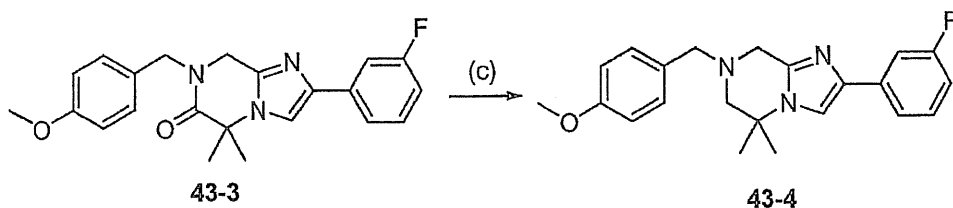
Il **Composto di Riferimento 43** è stato preparato dal **Composto 51-2** nel modo seguente:



A una soluzione del **Composto 43-1** (231 mg, 1,0 mmole) in 10 ml di DMF sono stati aggiunti KOH (168 mg, 3,0 mmoli) e PMBCl (405 µl, 3,0 mmoli) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata alla medesima temperatura per 2 ore e a temperatura ambiente per ulteriori 2 ore. La miscela di reazione è stata direttamente sottoposta a purificazione LC/MS per fornire il **Composto 43-2** come un materiale solido bianco dopo neutralizzazione.



A una soluzione del **Composto 43-2** (253 mg, 0,72 mmoli) in 15 ml di DMF sono stati aggiunti 60% NaH (87 mg, 0,085 mmoli) e MeI (0,45 ml, 7,2 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata rapidamente raffreddata con metanolo e sottoposta direttamente a purificazione HPLC avviata da massa per fornire mg del **Composto 43-3** come un materiale solido bianco dopo neutralizzazione:

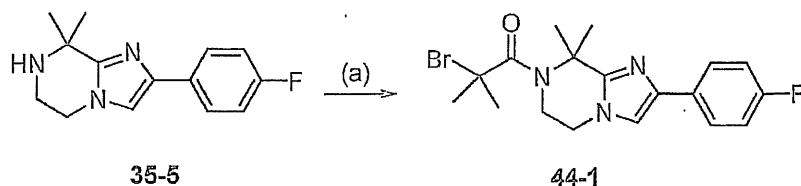


A una soluzione del **Composto 43-3** (170 mg, 0,45 mmoli) in 9 ml di THF è stato aggiunto 1,0 N $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (2,70 ml, 2,70 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a refluxo per 2 ore. Pd/C è stato aggiunto (era generato gas). La miscela di reazione è stata agitata per 1 ora. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il **Composto 43-4** grezzo è stato testato direttamente con NMR protonica a 400 MHz per provare che il prodotto era quello giusto. Si supposeva che il

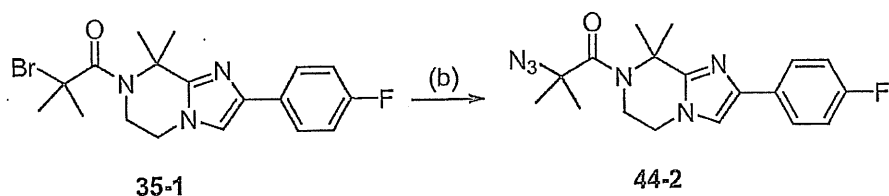
Composto di Riferimento 44

CC1(C)N(C(=O)N(C)(C)C(=O)OC(C)(C)C)CC2=C(C1=N2)C(Br)=C(C3=CC=C(C=C3)F)N1

Il Composto di Riferimento 44 è stato preparato dal Composto 40-5 nel modo seguente:

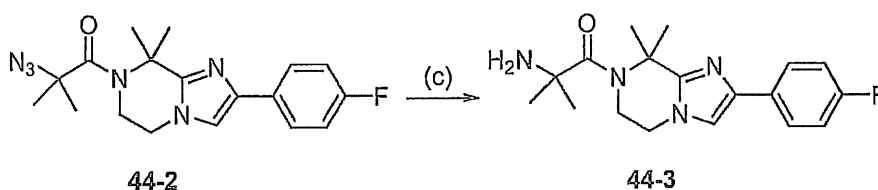


A una soluzione agitata del **Composto 35-5** (1,48 g, 6,04 mmoli, 1,00 equiv) e NEt_3 (6,0 g, 59,4 mmoli) in DCM (20 ml) è stato aggiunto 2-bromo-2-metilpropanoil bromuro (14 g, 60,9 mmoli) goccia a goccia a temperatura ambiente. Dopo agitazione per 3 ore a temperatura ambiente, la reazione è stata quindi rapidamente raffreddata mediante l'aggiunta di 30 ml d'acqua. La soluzione risultante è stata estratta con 3 x 30 ml di etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su sodio solfato anidro e concentrati sottovuoto. Ciò forniva un prodotto grezzo come un materiale solido scuro che era lavato con EtOAc:etere di petrolio (1:10) per rimuovere le impurità per produrre il **Composto 44-1** come un materiale solido grigio.

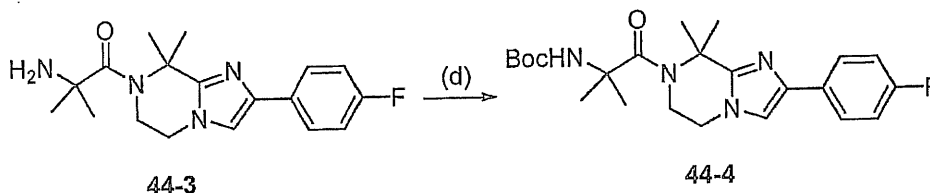


A una soluzione del **Composto 44-1** (2,0 g, 5,08 mmoli, 1,00 equiv) in DMF (10 ml) è stato aggiunto NaN_3 (1,0 g, 15,38 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata durante la notte a temperatura ambiente. La soluzione risultante è stata

diluita con 300 ml di etil acetato. La miscela risultante è stata lavata con 3 x 20 ml di soluzione salina, essiccata su sodio solfato anidro e concentrata sottovuoto. Il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con etere di petrolio/EtOAc (5:1) per fornire il **Composto 44-2** come un materiale solido bianco.



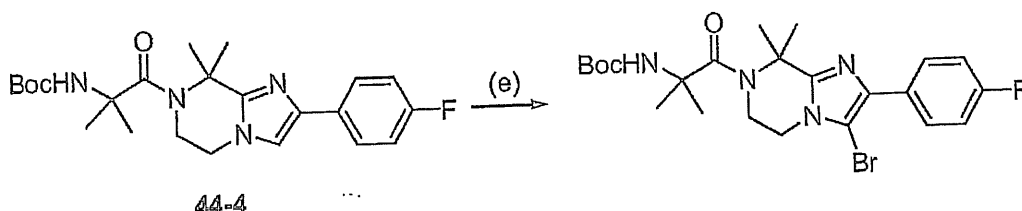
A una soluzione agitata del **Composto 44-2** (1,2 g, 3,37 mmoli, 1,00 equiv) in metanolo (20 ml) è stato aggiunto Pd/C (80 mg, 0,75 mmoli, 0,20 equiv) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata evacuata e post-caricata con H₂. La miscela di reazione è stata agitata durante la notte a temperatura ambiente. I materiali solidi sono stati filtrati via. La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Il materiale solido è stato lavato con etere di petrolio. Ciò forniva il **Composto 44-3** come un materiale solido bianco.



A una soluzione agitata del **Composto 44-3** (910 mg, 2,76 mmoli, 1,00 equiv) in THF (50 ml) è stata aggiunta BOC anidride (3,2 g, 14,68 mmoli, 5,00 equiv), seguita da NaOH acquoso (1 N, 6 ml, 2,00

equiv) a temperatura ambiente. La soluzione risultante è stata agitata per 24 ore a 40°C. La soluzione risultante è stata concentrata sottovuoto. La miscela è stata diluita con 60 ml di EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con 3 x 10 ml di soluzione salina, essiccato su Na₂SO₄, concentrato sottovuoto. Il materiale solido è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con n-esano (5 ml) per fornire il **Composto 44-4** come un materiale solido bianco: ¹H NMR:

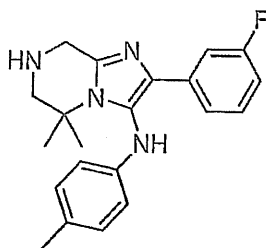
(300MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.71 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 3H), 4.84(s, 1H), 4.09-4.0 (m, 4H), 1.98(s, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.45(s, 9H).



A una soluzione agitata del **Composto 44-4** (32 mg, 0,074 mmoli) in 3 ml di DCM è stato aggiunto Br₂ (4,2 µl, 0,082 mmoli) in 1 ml di acido acetico. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Il solvente è stato rimosso tramite rotavap a una temperatura non superiore a 20°C. Dopo neutralizzazione, il residuo è stato sottoposto a purificazione con cromatografia flash (4 g, 0-60% etil acetato in esano, 16 minuti) per fornire il composto del titolo come un olio incolore.

Composto di Riferimento 45

2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-N-tolil-5,6,7,8-tetraidroimidazo-[1,2-a]pirazin-3-ammina



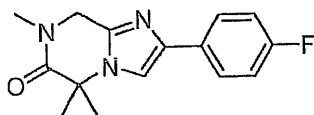
Il **Composto di Riferimento 45** è stato preparato dal **Composto di Riferimento 43** nel modo seguente: a una soluzione del **Composto di Riferimento 43** (116 mg, 0,26 mmoli) in 8 ml di diossano sono stati aggiunti 4-metilanilina (84 mg, 0,78 mmoli), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 mg, 0,026 mmoli), XantPhos (30 mg, 0,052 mmoli) e Cs_2CO_3 (169 mg, 0,52 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata degassificata e agitata a 150°C sotto N_2 per 6 ore. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 116 mg di materiale solido giallo come un sale di TFA. Una soluzione dell'addotto (108 mg, 0,23 mmoli) in 2 ml di TFA era agitato a 70°C per 90 minuti in un forno a microonde. Un test di HPLC evidenziava che il materiale di partenza era ottenuto e che il prodotto desiderato era il picco maggiore. TFA è stato rimosso e il residuo è stato direttamente sottoposto a purificazione flash cromatografica (12 g, 0-10% metanolo in DCM con modificazione NH_3 , 30 minuti) per fornire il composto del titolo come un olio chiaro.

Il **Composto di Riferimento 46** è stato preparato dal **Composto 43-4** mediante deprotezione mediata da TFA seguita da alchilazione. Il

Composto di Riferimento 47 è stato preparato nel medesimo modo di quello con cui era stato preparato il Composto 48-3 seguito da bromurazione (tranne per il fatto che nella fase (a) era usato il Composto di Riferimento 51).

Composto di Riferimento 48

2-(4-fluorofenil)-5,5,7-trimetil-7,8-diidroimidazo-[1,2-a]pirazin-6(5H)-one



Il Composto di Riferimento 48 è stato preparato dal Composto di Riferimento 51 nel modo seguente: a una soluzione del Composto di Riferimento 51 (694 mg, 3,0 mmoli) in 20 ml di DMF sono stati aggiunti 60% NaH (600 mg, 15 mmoli) e MeI (1,87 ml, 30 mmoli) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata alla medesima temperatura per 2 ore e a temperatura ambiente per 2 ulteriori ore. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato e lavata con acqua. La soluzione organica è stata essiccata e concentrata per fornire il materiale solido bianco-prodotto metilato dopo purificazione flash cromatografica: ^1H NMR:

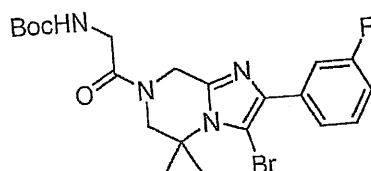
(400MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.69 (m, 2H), 7.14 (s, 1H) 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.11(s, 3H), 1.70(m, 6H).

A una soluzione agitata di (I) (216 mg, 0,79 mmoli) in 6 ml di DCM è stato aggiunto Br_2 (45 μl , 0,87 mmoli) in 2 ml di acido

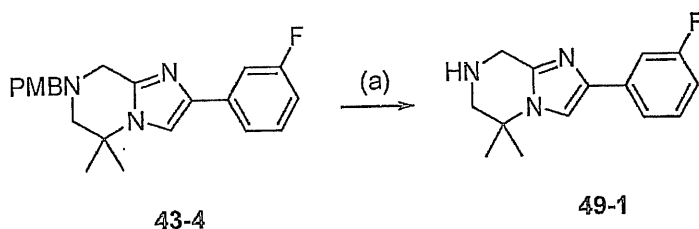
acetico. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Il solvente è stato rimosso tramite rotavap a una temperatura non superiore a 20°C. Dopo neutralizzazione, il residuo è stato usato nella fase successiva senza ulteriori purificazioni.

Composto di Riferimento 49

t-butyl 2-(3-bromo-2-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-5,6-diidroimidazo-
[1,2-a]pirazin-7(8)-il)-2-ossoetilcarbammato

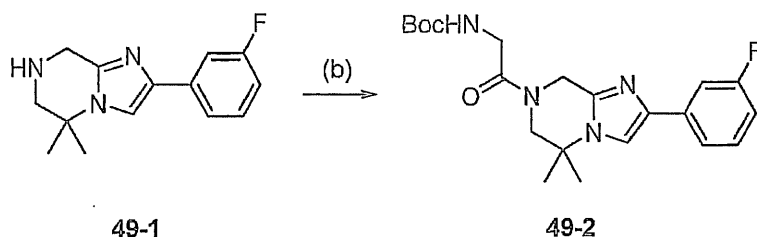


Il Composto di Riferimento 49 è stato preparato dal Composto 43-4 nel modo seguente:



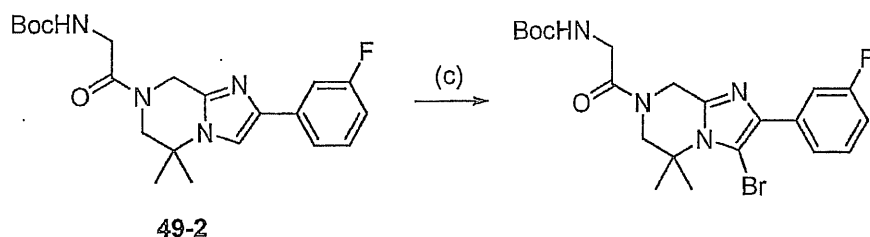
Una soluzione di (I) (365 mg, 1,0 mmoli) in 10 ml di TFA è stata agitata a 70°C per 20 minuti. Il test HPLC evidenziava che il materiale di partenza rimaneva ed era rivelata una piccola quantità del prodotto desiderato. La miscela di reazione è stata agitata a 75°C per 30 minuti in un forno a microonde. TFA è stato rimosso e il

residuo è stato neutralizzato per fornire circa 252 mg del **Composto 49-1** (100%) come un olio giallo.



A una soluzione agitata del **Composto 49-1** (245 mg, 1,0 mmoli) e N-Boc-glicina (350 mg, 2,0 mmoli) in 10 ml di DMF sono stati aggiunti HATU (760 mg, 2,0 mmoli) e DIEA (0,52 ml, 3,0 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore.

La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato e lavata con acqua. La soluzione organica è stata essiccata e concentrata. Il residuo è stato sottoposto a purificazione flash cromatografica (24 g, 0-100% etil acetato in esano, 36 minuti) per fornire il **Composto 49-2** come un olio chiaro.

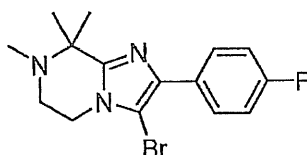


A una soluzione agitata del **Composto 49-2** (312 mg, 0,78 mmoli) in 6 ml di DCM è stato aggiunto Br₂ (57 μ , 1,1 mmoli) in 2 ml di acido acetico. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Il solvente è stato rimosso tramite rotavap a

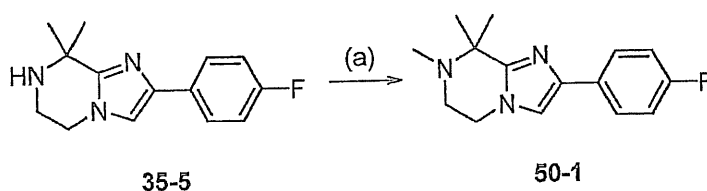
una temperatura non superiore a 20°C. Dopo neutralizzazione, il residuo è stato sottoposto a purificazione flash cromatografica (25 g, 0-100% etil acetato in esano, 32 minuti, caricamento a secco) per fornire il composto del titolo come olio incolore.

Composto di Riferimento 50

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

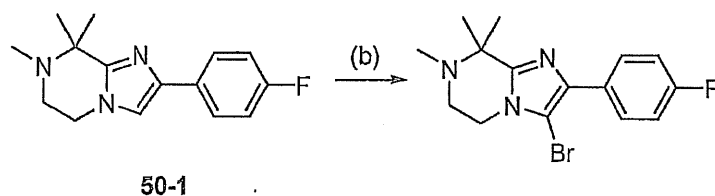


Il **Composto di Riferimento 50** è stato preparato dal **Composto 35-5** nel modo seguente:



A una soluzione agitata del **Composto 35-5** (2,4 g, 9,80 mmoli, 1,00 equiv) in CH₃CN (50 ml) è stata aggiunta formalina (1,71 g, 21,09 mmoli, 2,00 equiv, 37%). La miscela è stata agitata a 30°C per 30 minuti. A questa sono stati aggiunti NaCNBH₃ (1,85 g, 29,37 mmoli, 3,000 equiv), acido acetico (590 mg, 9,83 mmoli, 1,00 equiv). La soluzione risultante è stata agitata per 2 ore a temperatura

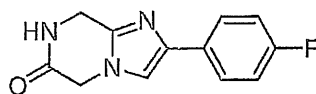
ambiente. La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. La soluzione risultante è stata diluita con 10 ml di acqua. Il valore del pH della soluzione è stato regolato a 8-9 con sodio carbonato (saturo). La soluzione risultante è stata estratta con DCM (3 x 100 ml) e lo strato organico combinato è stato essiccato su sodio solfato anidro, concentrato. Il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con etil acetato/etere di petrolio (1:7) per fornire il **Composto 50-1** come un materiale solido bianco:



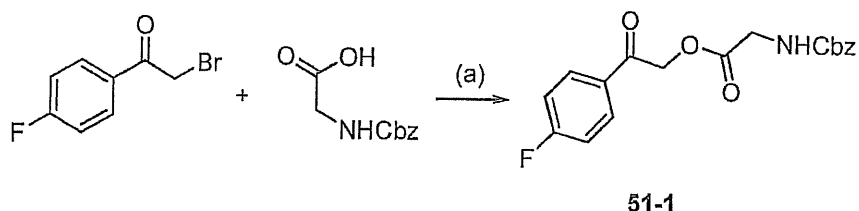
A una soluzione agitata del **Composto 50-1** (933 mg, 3,60 mmoli) in 6 ml di DCM è stato aggiunto Br₂ (204 µL, 3,96 mmoli) in 2 ml di acido acetico. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Il solvente è stato rimosso tramite rotavap a una temperatura non superiore a 20°C. Dopo neutralizzazione, il residuo è stato sottoposto a purificazione flash cromatografica (40 g, 0-10% metanolo in DCM, 50 minuti, caricamento a secco) per fornire 998 mg (82%) del composto del titolo come un materiale solido bianco.

Composto di Riferimento 51

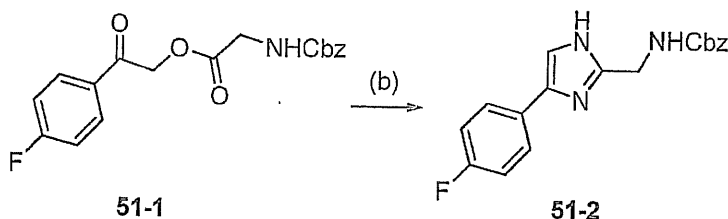
2-(4-fluorofenil)-7,8-diidroimidazo-[1,2-a]pirazin-6(5H)-one



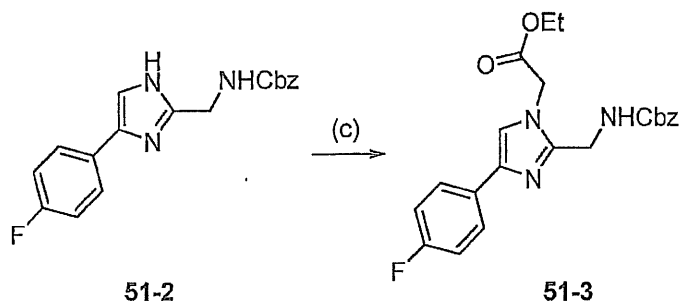
Il **Composto di Riferimento 51** è stato preparato nel modo seguente:



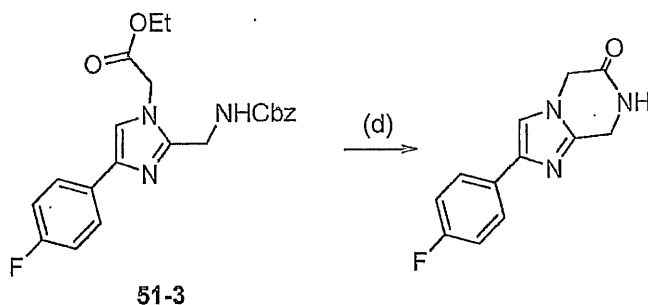
A una soluzione agitata di 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanone (3,0 g, 13,82 mmoli) in DMF (30 ml) sono stati aggiunti acido 2-(t-butoxycarbonil)acetico (2,5 g, 14,29 mmoli) e Cs_2CO_3 (5,0 g, 15,34 mmoli). La soluzione risultante è stata lasciata sotto agitazione per tutta la notte a 30°C. La soluzione risultante è stata versata in 40 ml di acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3 x 20 ml) e lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (3 x 20 ml) essiccato su sodio solfato anidro e concentrato sottovuoto. Il materiale solido è stato lavato con una miscela di n-esano/etil acetato (10:1). Ciò forniva il **Composto 51-1** come un materiale solido bianco.



A una soluzione agitata del **Composto 51-1** (25,95 g, 75,14 mmoli) in toluene (200 ml) è stato aggiunto NH_4OAc (110 g, 20,00 equiv). La soluzione risultante è stata riscaldata a riflusso per 4 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata sottovuoto. Il residuo è stato diluito con 800 ml di etil acetato. La miscela risultante è stata lavata con soluzione salina (3 x 20 ml), essiccata su sodio solfato anidro e concentrata sottovuoto. Il residuo è stato lavato con 10 ml di etere di petrolio/EtOAc (20:1) per fornire il **Composto 51-2** come un materiale solido bianco.



A una soluzione agitata del **Composto 51-2** (2,58 g, 8,87 mmoli) in DMF (30 ml) sono stati aggiunti etil-2-bromoacetato (4,4 g, 26,35 mmoli, 3,00 equiv.) e Cs_2CO_3 (8,7 g, 26,69 mmoli, 3,00 equiv). La soluzione risultante è stata agitata per tutta la notte a 30°C. La soluzione risultante è stata diluita con 30 ml di etilene acetato e lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (3 x 20 ml), essiccato su sodio solfato anidro e concentrato sottovuoto. Il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con etil acetato/etere di petrolio (1:10). Ciò forniva il **Composto 51-3** come un materiale solido bianco chiaro.



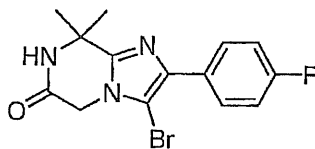
A una soluzione agitata del **Composto 51-3** (8 g, 19,46 mmoli) in metanolo (200 ml) è stato aggiunto Pd/C (0,8 g). La soluzione risultante è stata degassificata e contro-caricata con idrogeno. La miscela è stata agitata per tutta la notte a temperatura ambiente. I materiali solidi sono stati filtrati via. La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Il materiale solito grezzo risultante è stato lavato con 100 ml di etere di petrolio/EtOAc (1:10). Ciò forniva il composto del titolo come un materiale solido bianco.

Il **Composto di Riferimento 52** è stato preparato dal Composto di Riferimento 51 mediante nitrurazione con acido nitrico fumante in TFA. Il **Composto di Riferimento 53** è stato preparato nel medesimo modo del Composto di Riferimento 19: una reazione Ugi a tre componenti tra 2-amminopirazina, isonicotinaldeide e 2-isociano-2-metilpropano seguita da una deprotezione mediata da TFA. L'ammina libera è stata sottoposta a una reazione di amminazione mediata da $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con 1-bromo-4-metilbenzene seguita da una idrogenazione mediata da PtO_2 . Il **Composto di Riferimento 54** è stato preparato da 2-amminopirazina, 2-metossibenzaldeide, 1-isociano-4-metilbenzene mediante la medesima reazione Ugi a tre componenti per preparare il

Composto di Riferimento 1, e quindi seguita da una idrogenazione mediata da PtO_2 .

Composto di Riferimento 55

3-bromo-2-(4-fluorofenil)-8,8-diimetil-7,8-diidroimidazo[1,2-a]-pirazin-6(5H)-one



Il **Composto di Riferimento 55** è stato preparato dal **Composto 35-4** nel medesimo modo. A una soluzione agitata del **Composto 35-4** (390 mg, 1,51 mmoli, 1,00 equiv) in DCM (20 ml) è stato aggiunto NBS (0,28 g, 1,00 equiv). La soluzione risultante è stata agitata per 2 ore a temperatura ambiente. Il materiale solido è stato filtrato via e la miscela è stata lavata con una soluzione satura di $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, essiccata su Na_2SO_4 . La miscela è stata concentrata sottovuoto. I materiali solidi sono stati purificati mediante cromatografia su gel di silice (etere di petrolio/ EtOAc = 1:2) per fornire il composto del titolo come un materiale solido bianco.

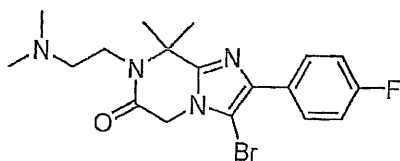
Il **Composto di Riferimento 56** è stato preparato dal **Composto 35-5** mediante reazione con Boc-OSu in THF a 50°C . Il **Composto di Riferimento 57** è stato preparato dal **Composto 35-4** mediante alchilazione impiegando NaH /MeI. Il **Composto di Riferimento 58** è stato preparato nel medesimo modo di quello del **Composto 35-4** tranne per il fatto che acido (R)-2-(benzilossicarbonil)-3-metilbutanoico è

stato usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 59** è stato preparato nel medesimo modo di quello del Composto 35-4 tranne per il fatto che 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etanone era usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 60** è stato preparato nel medesimo modo di quello del Composto 35-4 tranne per il fatto che acido (S)-2-(benzilossicarbonil)butanoico era usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 61** è stato preparato nel medesimo modo di quello del Composto 35-4 tranne per il fatto che acido (S)-2-(benzilossicarbonil)-3-metilbutanoico è stato usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 62** è stato preparato nel medesimo modo di quello del Composto 35-4 tranne per il fatto che acido (R)-2-(benzilossicarbonil)propanoico è stato usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 63** è stato preparato mediante il medesimo metodo di quello del Composto 35 tranne per il fatto che acido (S)-2-(benzilossicarbonil)-3-metilbutanoico è stato usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 64** è stato preparato mediante il medesimo metodo di quello del Composto di Riferimento 35 tranne per il fatto che acido (R)-2-(benzilossicarbonil)-3-metilbutanoico era usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 65** è stato preparato mediante il medesimo metodo di quello del Composto di Riferimento 35 tranne per il fatto che acido (S)-2-(benzilossicarbonil)3-metilbutanoico era usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 66** è stato preparato nel medesimo metodo di quello del Composto di Riferimento 35 tranne per il fatto che acido (R)-2-(benzilossicarbonil)-3-metilbutanoico era usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 67** è stato

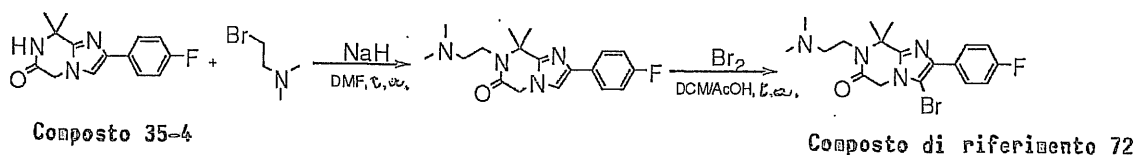
preparato nel medesimo metodo di quello del Composto di Riferimento 35 tranne per il fatto che 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanone era usato nella fase (a). Il **Composto di Riferimento 68** è stato preparato dal Composto di Riferimento 19 mediante una reazione di amminazione con 1-bromo-2,4-difluorobenzene seguita da una idrogenazione mediata da Pd/C. Il **Composto di Riferimento 69** è stato sintetizzato dal Composto di Riferimento 32 preparato da una reazione di amminazione con 1-bromo-3-fluoro-4-clorobenzene seguita da una idrogenazione mediata da Pd/C. Il **Composto di Riferimento 70** è stato sintetizzato dal Composto di Riferimento 11 preparato da una reazione di amminazione con 1-bromo-3-fluoro-4-clorobenzene seguita da una idrogenazione mediata da PtO₂. Il **Composto di Riferimento 71** è stato sintetizzato dal Composto di Riferimento 51 in modo simile a quello con cui era stato preparato il Composto di Riferimento 49.

Composto di Riferimento 72

3-bromo-7-(2-(dimetilammino)etil)-6(5H)-one 2-(4-fluorofenil)-
8,8-diimetil-7,8-diidroimidazo[1,2-a]-pirazin-6(5H)-one



Il **Composto di Riferimento 72** è stato preparato dal **Composto 35-4** mediante la reazione seguente:



A una soluzione del **Composto 35-4** (259 mg, 1,0 mmoli) in 5 ml di DMF sono stati aggiunti 60% NaH (60 mg, 1,5 mmoli) e 2-bromo-N,N-dimetiletanamina (228 mg, 1,5 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore. Il test di LC/MS evidenziava che era ottenuto il **Composto 35-4** e il prodotto desiderato ($[M+1] = 331$ era uno dei picchi maggiori).

La miscela di reazione era diluita con etil acetato e lavata con acqua due volte. La soluzione organica era essiccata e concentrata. Il prodotto grezzo ottenuto è stato usato nella fase successiva senza ulteriori purificazioni.

A una soluzione agitata di prodotto grezzo ottenuto dalla precedente fase (198 mg, 0,60 mmoli) in 3 ml di DCM è stato aggiunto Br_2 (34 μ , 0,66 mmoli) in 1 ml di acido acetico. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Il test di LC/MS evidenziava che il materiale di partenza era ottenuto e che il **Composto di Riferimento 72** era il prodotto maggiore.

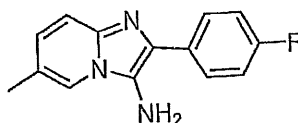
Il solvente è stato rimosso tramite rotavap ad una temperatura non superiore a 20°C. Il residuo è stato sottoposto a una purificazione HPLC avviata da massa per fornire 110 mg del **Composto di Riferimento 72**.

Composto di Riferimento 73: 3-(4-fluoro-3-metilfenilammino)-2-

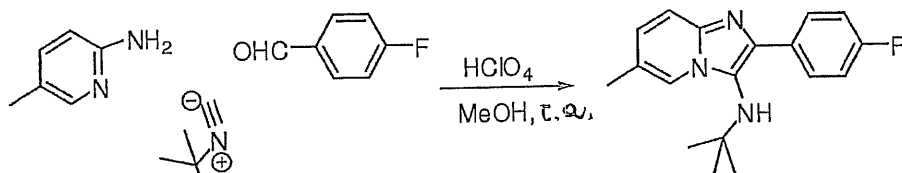
(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-7,8-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-one è stato sintetizzato dal **Composto di Riferimento 67** mediante una reazione di amminazione mediata da $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con 4-fluoro-3-metil-anilina. **Composto di Riferimento 74**: t-butil-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carbossilato è stato preparato dal **Composto di Riferimento 56** mediante una reazione di bromurazione con Br_2 . **Composto di Riferimento 75**: 2-bromo-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-etanone è stato preparato dall'Esempio 493 mediante una reazione di amidazione con 2-bromoacetil bromuro.

Composto di Riferimento 76

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



Il **Composto di Riferimento 76** è stato preparato mediante le fasi seguenti:

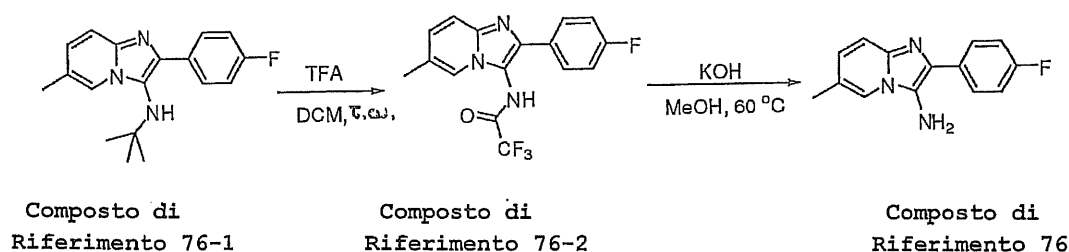


Composto di riferimento 76-1

A una soluzione agitata di 5-metilpiridin-2-ammina (260 mg, 2,4 mmoli) in 20 ml di MeOH è stata aggiunta 4-fluorobenzaldeide (0,26 ml, 2,40 mmoli), e seguita da 1,0 N HClO_4 in MeOH (0,20 ml, 0,20

mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 0,5 ore ed era seguita dall'aggiunta di 2-isociano-2-metilpropano (0,23 ml, 2,0 mmoli). L'agitazione è stata proseguita a temperatura ambiente per tutta la notte. Il test di HPLC/MS evidenziava che il prodotto desiderato, **Composto di Riferimento 76-1**, era un picco maggiore.

La miscela di reazione è stata sottoposta a purificazione HPLC avviata da massa diretta. Gli ottenuti 62 mg dell'addotto Ugi come solido giallo.

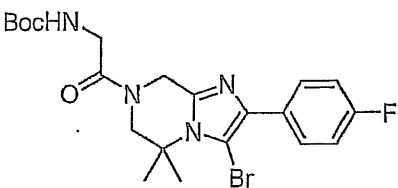
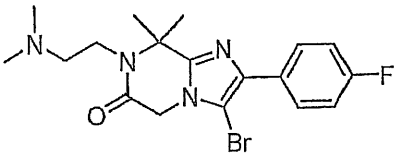
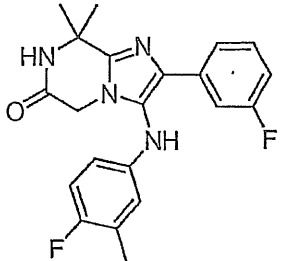
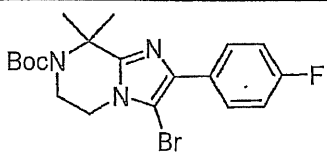
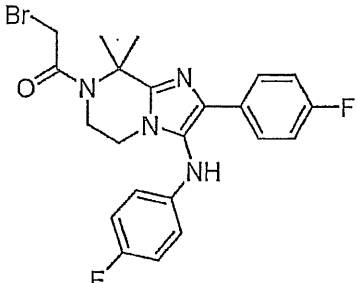
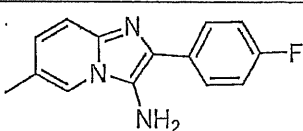
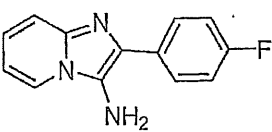


A una soluzione dell'addotto Ugi (366 mg, 1,23 mmoli) in 5 ml di DCM sono stati aggiunti 5 ml di TFA. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente. Il test LC/MS evidenziava un picco maggiore con $[M+1] = 388$, che corrispondeva al **Composto di Riferimento 76-2**. La miscela di reazione è stata concentrata per fornire 431 mg di materiale solido giallo.

A una soluzione del **Composto di Riferimento 76-2** (101 mg, 0,30 mmoli) in 3 ml di MeOH e 3 ml di acqua è stato aggiunto KOH (168 mg, 3,0 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a 60°C per 3 ore. Il test LC/MS evidenziava un picco maggiore con $[M+1] = 242$, che corrispondeva al prodotto desiderato del **Composto di Riferimento 76**. La miscela di reazione era concentrata e il residuo era sciolto in

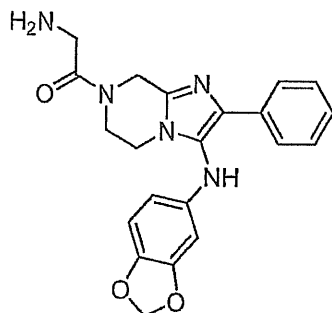
DCM. La soluzione organica era lavata con NaHCO_3 , essiccata e concentrata. Il prodotto è stato usato senza ulteriori purificazioni.

Composto di Riferimento 77: 2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-ammina è stata preparata mediante le medesime fasi di quelle del **Composto di Riferimento 76**.

Composto	Struttura	Dati fisici MS (m/z) e/o ^1H NMR
Comp. di rif. 71		[M+1] = 481 ^1H NMR (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. di rif. 72		[M+1] = 409 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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. di rif. 73		[M+1] = 383
Comp. di rif. 74		[M+1] = 424 ^1H NMR (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. di rif. 75		[M+1] = 475
Comp. di rif. 76		[M+1] = 242
Comp. di rif. 77		[M+1] = 228 ^1H NMR (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)

Esempio 1

2-ammino-1-(3-(benzo[d][1,3]diossol-5-ilammino)-2-fenil-5,6-diidro-
imidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone



L'Esempio 1 è stato preparato nel modo seguente: a una soluzione agitata di N-BOC-glicina (142 mg, 0,81 mmoli) in 2 ml di DMF sono stati aggiunti HATU (308 mg, 0,81 mmoli) e DIEA (0,28 ml, 1,62 mmoli). Dopo agitazione per 10 minuti, è stato aggiunto il **Composto di Riferimento 1** (180 mg, 0,54 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore.

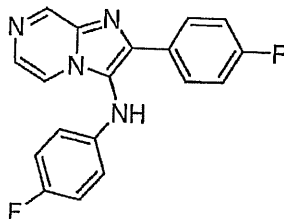
Il solvente è stato rimosso e il prodotto grezzo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata o innescata da MS. La soluzione di MeCN/acqua raccolta è stata concentrata sino a che non era più lasciato MeCN. La soluzione acquosa rimanente è stata neutralizzata con NaHCO₃ ed estratta con DCM. La soluzione organica è stata essiccata e concentrata. Il residuo è stato sciolto in 1:1 MeCN/acqua solvente, essiccata su un liofilizzatore per fornire 192 mg di prodotto in polvere.

Una soluzione della precedente amide ottenuta (265 mg, 0,54

mmoli) in 10 ml di 4:1 DCM e TFA è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il solvente è stato rimosso e il prodotto grezzo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da MS. La soluzione di MeCN/acqua raccolta è stata concentrata sino a che non era lasciato più MeCN. La soluzione acquosa rimanente è stata neutralizzata con NaHCO_3 ed estratta con DCM. La soluzione organica è stata essiccata e concentrata. Quindi è stata sciolta in un solvente di 1:1 MeCN/acqua essiccata su un liofilizzatore per fornire il prodotto in polvere.

Esempio 26

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

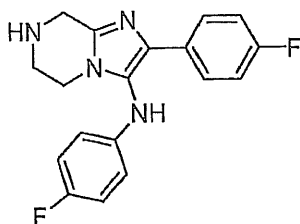


L'Esempio 26 è stato sintetizzato nel modo seguente: a una soluzione agitata di 2-amminopirazina (683 mg, 7,18 mmoli) in 50 ml di MeOH sono stati aggiunti 4-fluorobenzaldeide (1,16 ml, 10,8 mmoli), 1-fluoro-4-isocianobenzene (1,0 g, 8,25 mmoli), e seguito da 1,0 N HClO_4 in MeOH (0,72 ml, 0,72 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a purificazione flash-cromatografica. La soluzione organica raccolta è stata concentrata per fornire il composto del titolo come un olio

giallo.

Esempio 28

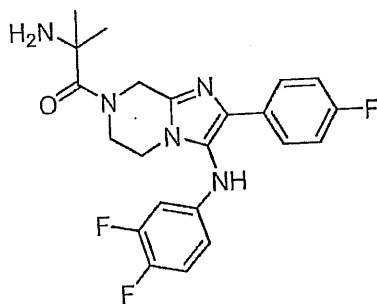
N-2-bis (4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina



L'**Esempio 28** è stato sintetizzato nel modo seguente: a una soluzione agitata dell'**Esempio 26** (761 mg, 2,36 mmoli) in 10 ml di MeOH è stato aggiunto Pd/C (258 mg, 0,24 mmoli). La miscela di reazione è stata evacuata e post-caricata con H₂. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il prodotto è stato sottoposto a purificazione HPLC innescata o avviata da massa. La soluzione di MeCN/acqua ottenuta è stata combinata e concentrata per fornire il prodotto finale come un olio giallo dopo neutralizzazione.

Esempio 29

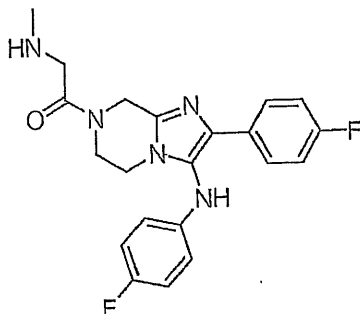
2-ammino-1-(3-(3,4-difluorofenilammino)-2-(4-fluorofenil)-5,6-diidro-immidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-one



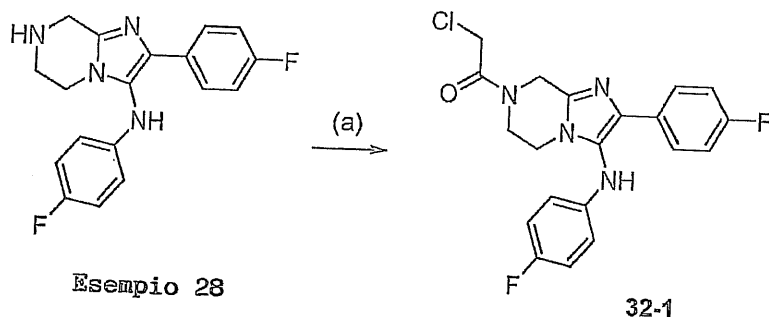
L'Esempio 29 è stato sintetizzato nel modo seguente: a una soluzione agitata di acido 2-(t-butossicarbonilammino)-2-metilpropanoico (25 mg, 0,12 mmoli) in 2 ml di DMF sono stati aggiunti HATU (46 mg, 0,12 mmoli) e DIEA (63 µl, 0,36 mmoli). Dopo agitazione per 10 minuti, è stato aggiunto l'Esempio 331 (21 mg, 0,06 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata direttamente sottoposta a una purificazione HPLC avviata da massa. La soluzione di MeCN/acqua raccolta è stata concentrata e neutralizzata. Il prodotto ottenuto (26 mg, 0,05 mmoli) in 5 ml di 4:1 DCM e TFA è stato agitato a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a una purificazione HPLC avviata o innescata da massa. La soluzione di MeCN/acqua raccolta è stata combinata e MeCN è stato rimosso.

Esempio 32

1-(2-(4-fluorofenil)-2-(4-fluorofenilammino)-5,6-diidroimidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(metilammino)etanone

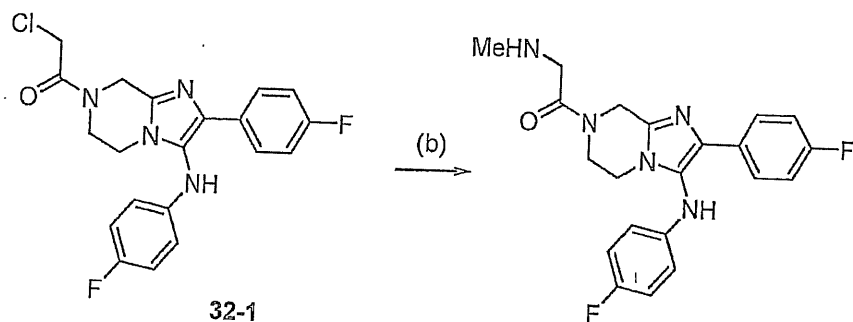


L'Esempio 32 è stato preparato dall'Esempio 28 nel modo seguente:



All' **Esemplio 28** (33 mg, 0,10 mmoli) in 10 ml di DCM sono stati aggiunti Et_3N (84 μl , 0,60 mmoli) e 2-cloroacetil cloruro (24 μl , 0,30 mmoli) a 0°C . La miscela di reazione è stata agitata alla medesima temperatura per 2 ore e a temperatura ambiente per 2 ulteriori ore. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da MS per fornire 40 mg del **Composto 32-1** come un materiale solido giallo (100%) dopo neutralizzazione:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 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), 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).

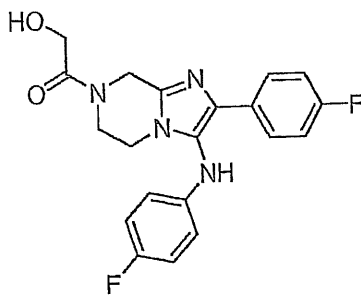


Al **Composto 32-1** (20 mg, 0,05 mmoli) in 5 ml di DMF sono stati aggiunti K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmoli) e 2,0 M MeNH_2 (0,30 ml, 0,60 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata alla

medesima temperatura durante la notte. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da MS per fornire il composto del titolo come un materiale solido giallo dopo neutralizzazione.

Esempio 44

1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-5,6-diidroimidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-idrossietanone

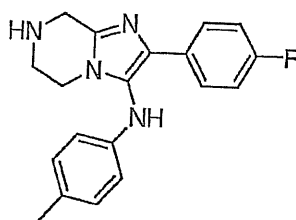


L'Esempio 44 è stato sintetizzato nel modo seguente: a una soluzione del **Composto 32-1** (20 mg, 0,05 mmoli) in 5 ml di DMF sono stati aggiunti KI (8 mg, 0,05 mmoli) e AcOK (15 mg, 0,15 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata alla medesima temperatura durante la notte. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da MS per fornire un materiale solido giallo. A una soluzione del materiale solido (21 mg, 0,05 mmoli) in 3 ml di metanolo e 1 ml di acqua è stato aggiunto LiOH (6 mg, 0,25 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a 40°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stato rimosso il solvente organico. Il residuo è stato portato a separazione HPLC innescata da

massa. La soluzione di MeCN/acqua raccolta è stata concentrata per fornire il composto come un olio giallastro.

Esempio 113

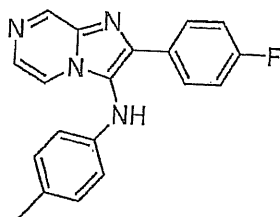
2-(4-fluorofenil)-N-p-tolil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina



L'**Esempio 113** è stato preparato nel modo seguente: a una soluzione agitata dell'**Esempio 136** (64 mg, 0,20 mmoli) in 5 ml di MeOH è stato aggiunto Pd/C (21 mg, 0,02 mmoli). La miscela di reazione è stata evacuata e post-caricata con H₂. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante tutta la notte. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire un materiale solido giallo.

Esempio 136

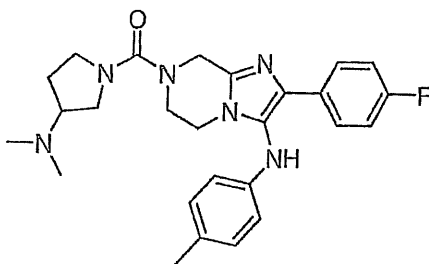
2-(4-fluorofenil)-N-p-tolilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina



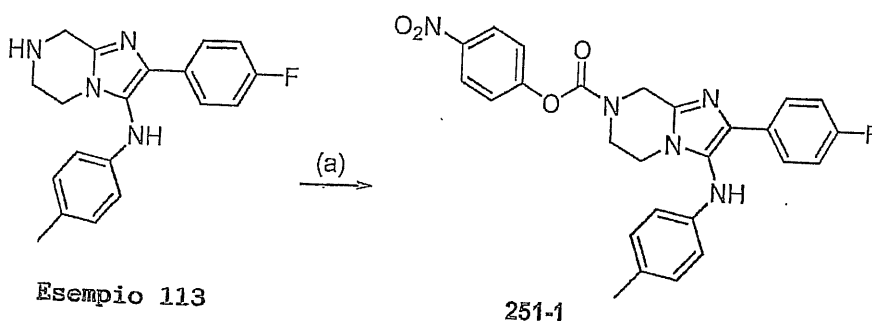
L'Esempio 136 è stato preparato nel modo seguente: a una soluzione del Composto di Riferimento 19 (69 mg, 0,30 mmoli) in 6 ml di diossano sono stati aggiunti 4-bromotoluene (74 μ l, 0,60 mmoli), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0,009 mmoli), Xantphos (11 mg, 0,018 mmoli) e Cs_2CO_3 (196 mg, 0,60 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata degassificata e agitata a 120°C sotto N_2 per 5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e il materiale solido è stato filtrato via. Il materiale filtrato risultante è stato concentrato. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire circa 72 mg del composto del titolo come olio giallo (75%) dopo neutralizzazione.

Esempio 251

(3-(dimetilammino)pirrolidin-1-il) (2-(4-fluorofenil)-3-(p-tolilammino)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metanone

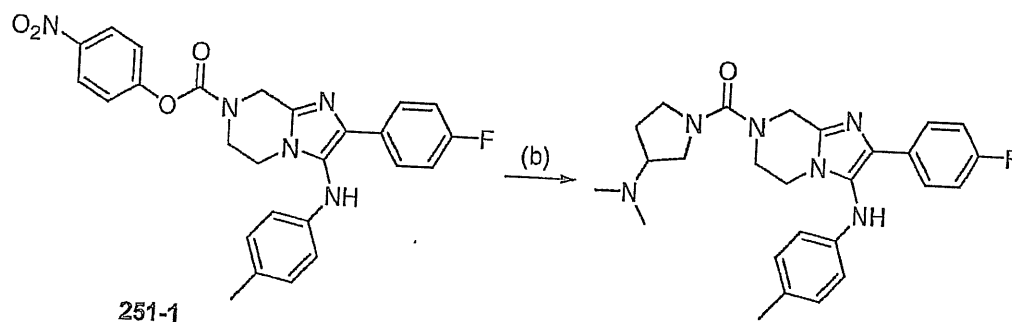


L'Esempio 251 è stato preparato dall'Esempio 113 nel modo seguente:



A una soluzione agitata dell'**Esempio 113** (161 mg, 0,50 mmoli) e Et_3N (139 μl , 1,5 mmoli) in 10 ml di DCM è stato aggiunto 4-nitrofenil carboncloridrato (202 mg, 1,0 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata sottoposta a separazione HPLC innescata da MS. La soluzione di MeCN/acqua raccolta è stata combinata e concentrata per fornire il **Composto 251-1** come un olio giallo:

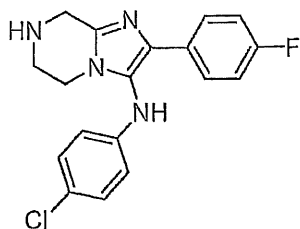
$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO-d_6) 8.34-8.31 (m, 3H) 7.80-7.75 (m, 2H) 7.54 (m, 2H) 7.35-7.29 (m, 1H) 7.20-7.14 (m, 2H) 6.60-6.50 (m, 2H) 4.93 (s, 1H) 4.74 (s, 1H) 4.07 (s, 1H) 3.92 (s, 1H) 3.81 (m, 2H).



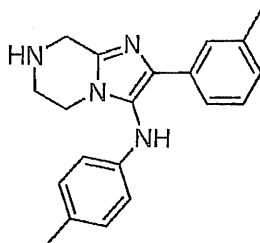
Al **Composto 251-1** (20 mg, 0,041 mmoli) e Et_3N (17 μl , 0,123 mmoli) in 2 ml di NMP è stata aggiunta N,N-dimetilpirrolidin-3-ammina (15 μl , 0,123 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata sottoposta a purificazione HPLC avviata da MS. La soluzione di MeCN/acqua raccolta è stata combinata e concentrata per fornire il composto del titolo come olio giallo.

Esempio 262

N-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]-pirazin-3-ammina



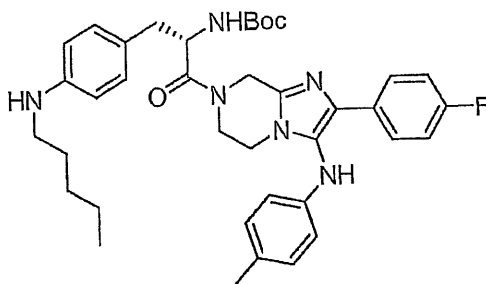
L'Esempio 262 è stato preparato nel modo seguente: a una soluzione del **Composto di Riferimento 19** (69 mg, 0,30 mmoli) in 6 ml di diossano sono stati aggiunti 1-bromo-4-clorobenzene (115 mg, 0,60 mmoli), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0,009 mmoli), Xantphos (11 mg, 0,018 mmoli) e Cs_2CO_3 (196 mg, 0,60 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata degassificata e agitata a 120°C sotto N_2 per 5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e il materiale solido è stato filtrato via. Il materiale filtrato risultante è stato concentrato. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire un olio giallo dopo neutralizzazione. A una soluzione agitata dell'addotto ottenuto (68 mg, 0,20 mmoli) in 5 ml di MeOH è stato aggiunto Pd/C (21 mg, 0,02 mmoli). La miscela di reazione è stata evacuata e post-caricata con H_2 . La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 39 mg (57%) del composto del titolo come un materiale solido giallo.

Esempio 2662-m-tolil-N-p-tolil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina

L'Esempio 266 è stato sintetizzato nel modo seguente: in un pallone da 100 ml è stata introdotta una soluzione di pirazin-2-ammina (1,2 g, 12,6 mmoli), 3-metilbenzaldeide (1,44 g, mmoli) e HClO_4 (200 mg, 2,0 mmoli) in metanolo (10 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti, quindi alla miscela è stato aggiunto 1-isociano-4-metilbenzene (1,2 g, 10,3 mmoli). La soluzione risultante è stata lasciata sotto agitazione per 12 ore a temperatura ambiente. Dopo rimozione del solvente, il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con diclorometano/metanolo (10:1) per fornire 1,1 g dell'addotto Ugi. A una soluzione dell'addotto Ugi ottenuto (1,0 g, 3,18 mmoli) in metanolo (50 ml) è stato aggiunto PtO_2 (72 mg, 0,32 mmoli). Quindi, la miscela di reazione è stata evacuata e post-caricata con H_2 . La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il materiale solido è stato filtrato via e il materiale filtrato è stato concentrato sottovuoto per fornire il composto del titolo come un materiale solido bianco.

Esempio 267

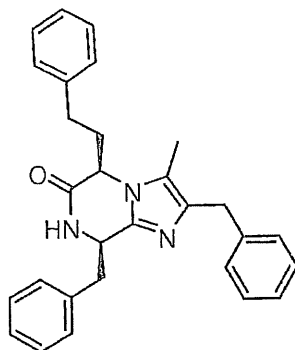
(S)-t-butyl 1-(2-(4-fluorofenil)-3-(p-tolilammino)-5,6-diidroimidazo-
[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-1-osso-3-(4-(pentilammino)fenil)propan-2-
il-carbammato



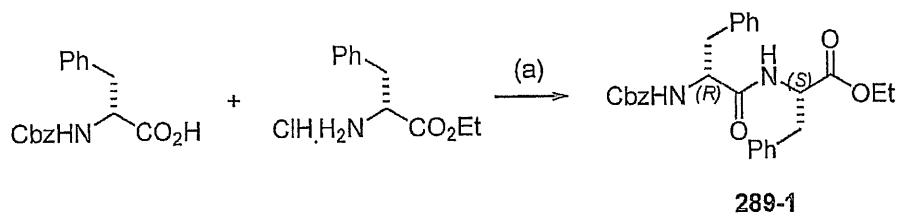
L'**Esempio 267** è stato sintetizzato dall'**Esempio 113** mediante accoppiamento mediato da HATU con acido (S)-2-(t-butossicarbonilammino)-3-(4-nitrofenil)propanoico seguito da idrogenazione mediata da Pd/C per il derivato di anilina. A una soluzione agitata del derivato di anilina (33 mg, 0,056 mmoli) in 5 ml di THF anidro è stato aggiunto pentanale (18 µl, 0,168 mmoli) sotto azoto a temperatura ambiente. NaBH₄ (6 mg, 0,168 mmoli) è stato aggiunto dopo 30 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sciolto in metanolo e sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa. La soluzione di MeCN/acqua ottenuta è stata combinata e concentrata per fornire olio giallo.

Esempio 289

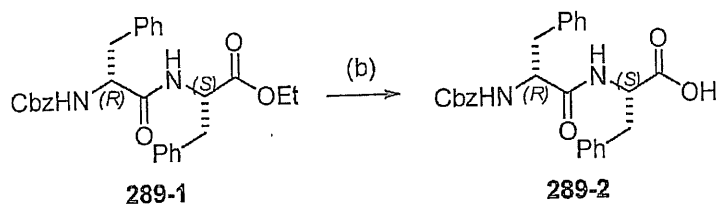
(5R,8R)-2,8-dibenzil-3-metil-5-fenetil-7,8-diidroimidazo[1,2-a]-
pirazin-6(5H)-one



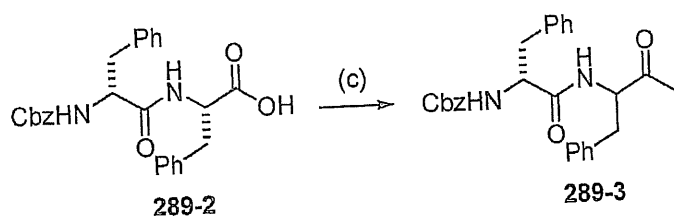
L'**Esempio 289** è stato preparato nel modo seguente:



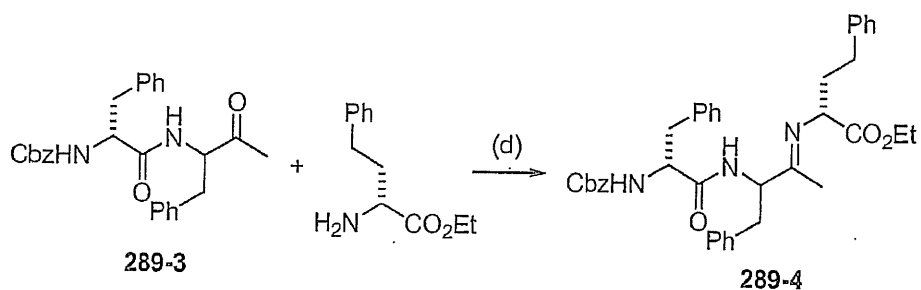
A una soluzione agitata di acido (R)-2-(benzilossicarbonil-ammino)-3-fenilpropanoico (5 mg, 1,0 eq.) e (R)-etil-2-ammino-3-fenilpropanoato cloridrato (3,83 mg, 1,0 eq.) in 30 ml di DMF sono stati aggiunti HATU (6,98 mg, 1,1 eq.) e DIEA (3,44 ml, 1,1 eq.). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore. Il test HPLC/MS evidenziava che il prodotto desiderato, **Composto 289-1**, era l'unico prodotto, ma era contaminato con altro picco. La reazione è stata suddivisa tra EtOAc/acqua e il materiale grezzo è stato purificato con cromatografia flash per fornire il **Composto 289-1**.

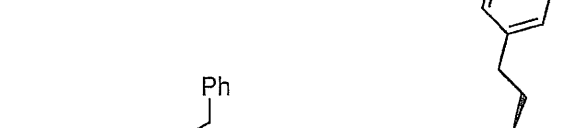


A una soluzione agitata del **Composto 289-1** (3 mg, 1,0 eq.) e 9,5 ml di 2 N NaOH e 30 ml THF sono stati miscelati. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore. La reazione è stata acidificata e quindi suddivisa tra EtOAc/acqua e quindi il prodotto grezzo è stato usato come tale nella fase successiva.

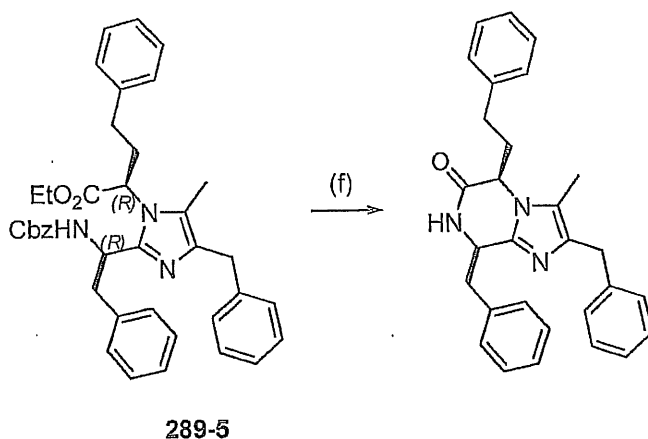


A una soluzione agitata del **Composto 289-2** (1 mg, 1,0 eq.) e anidride acetica (0,254 ml, 1,2 eq.) in diclorometano (25 ml) sono stati aggiunti DIEA (0,756 ml, 4,4 eq.) e DMAP (13,4 mg, 5m%). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 8 ore. LCMS indicava che era formato il prodotto desiderato. Lo strato organico è stato rapidamente raffreddato con MeOH e concentrato. Lo strato organico è stato lavato con acqua/EtOAc e usato come materiale grezzo nella fase successiva.





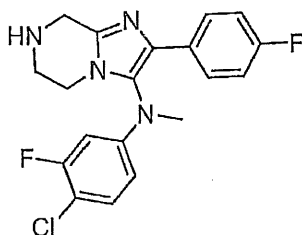
Il Composto 289-4 è stato sciolto in piridina e POCl_3 è stato aggiunto, la reazione è stata agitata per 48 ore. LCMS indicava che era formato il prodotto desiderato. La reazione è stata concentrata. L'olio è stato neutralizzato con NaHCO_3 saturo ed estratto con dicloro-metano. Lo strato organico è stato essiccato/concentrato e sottoposto a cromatografia in colonna.



A una soluzione agitata del **Composto 289-5** (0,7 g, 1,0 eq.) in 30 ml di MeOH è stato aggiunto Pd/C (0,007 g). La miscela di reazione è stata evacuata e post-caricata con H₂. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il test HPLC mostrava che il materiale di partenza era tutto esaurito e (II) era il picco maggiore. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso per fornire il composto del titolo. LCMS indicava che la reazione si era racemizzata (2 picchi).

Esempio 292

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



L'Esempio 292 è stato preparato nel modo seguente: a una

soluzione agitata di pirazin-2-ammina (2,4 g, 25,26 mmoli) in 20 ml di MeOH, sono stati aggiunti 4-fluorobenzaldeide (3,0 g, 24,19 mmoli) e HClO₄ (70%, 0,4 g), quindi la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti il che era seguito dall'aggiunta di 1-cloro-2-fluoro-4-isocianobenzene (3,2 g, 20,58 mmoli). L'agitazione è stata proseguita a temperatura ambiente per tutta la notte. Quindi il solvente è stato rimosso sottovuoto e il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice con diclorometano/metanolo per fornire l'addotto Ugi come un materiale solido giallo.

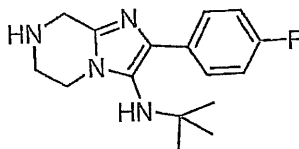
A una soluzione dell'addotto Ugi ottenuto (1,2 g, 3,36 mmoli, 1,00 equiv) in DMF (10 ml) è stato aggiunto sodio idruro (1,0 g, 25,00 mmoli, 1,20 equiv, 60%) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a questa temperatura per 30 minuti, ed era seguita dalla aggiunta di iodometano (1,7 g, 11,97 mmoli, 3,56 equiv). La soluzione risultante è stata lasciata reagire, con agitazione, per 30 minuti a 0°C. La miscela di reazione è stata versata in 20 ml di acqua-ghiaccio. Il materiale solido è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con 10 ml di acqua per fornire 1,1 g (88%) di prodotto N-metile.

A una soluzione del prodotto N-metile (1,0 g, 2,70 mmoli, 1,00 equiv) in metanolo (100 ml) è stato aggiunto PtO₂ (30 mg, 0,13 mmoli, 0,10 equiv). La soluzione risultante è stata lasciata reagire, con agitazione, per 8 ore a temperatura ambiente. I materiali solidi sono stati filtrati via, e la soluzione risultante è stata concentrata sottovuoto. Il residuo è stato applicato su cromatografia a gel di

silice con diclorometano/metanolo (20:1) per fornire 500 mg (49%) del composto del titolo come un materiale solido bianco.

Esempio 297

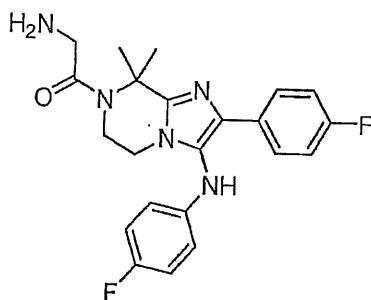
N-t-butil-2-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina



L'Esempio 297 è stato sintetizzato dal precursore del Composto di Riferimento 19-1 nel modo seguente: a una soluzione del Composto di Riferimento 19-1 (1,0 g, 3,52 mmoli, 1,00 equiv) è stato aggiunto PtO_2 (80 mg, 0,35 mmoli, 0,10 equiv). La soluzione risultante è stata evacuata e post-caricata con idrogeno e l'agitazione è stata proseguita a temperatura ambiente per tutta la notte. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato evaporato sottovuoto. Il residuo è stato applicato a cromatografia su gel di silice con diclorometano/metanolo (50:1) per fornire 837 mg (83,7%) del composto del titolo come un materiale solido bianco.

Esempio 412

2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone



L'Esempio 412 è stato preparato dal Composto di Riferimento 35 mediante una reazione di amminazione mediata da $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con p-toluidina seguita da una deprotezione mediata da TFA.

Sintesi del Composto di Riferimento 35-4: A una soluzione agitata del **Composto di Riferimento 35-3** (70 g, 159,45 mmoli, 1,00 equiv.) in metanolo (800 ml) è stato aggiunto palladio su carbonio (10 g). La soluzione risultante è stata degassificata e post-caricata con azoto. La soluzione è stata agitata per 3 giorni a 25°C. I materiali solidi sono stati filtrati via e lavati con MeOH. Il materiale filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Ciò forniva il **Composto di Riferimento 35-4** (38 g, 145,56 mmoli, 91%) come un materiale solido bianco. LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcolato per $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$ 260, trovato 260. H-NMR: (DMSO, 300Hz) δ 7.79-7.74(2H, m), 7.13-7.07(3H, m), 6.35(H, s), 4.73(2H, s), 1.79(6H, s).

Sintesi del Composto di Riferimento 35-5: Il **Composto di Riferimento 35-4** (5 g, 19,2 mmoli, 1 equiv.) è stato sciolto in 50 ml di THF, 1 M complesso borano/THF (57 ml, 57 mmoli, 3 equiv.) è stato aggiunto lentamente e la reazione è stata riflussata durante tutta la notte. LCMS indicava che la reazione era completa. THF è stato rimosso sotto pressione ridotta. La reazione è stata rapidamente raffreddata o spenta con MeOH. Il prodotto grezzo del **Composto di Riferimento 35-5** (4,5 g, 18,3 mmoli, 95%) è stato usato nella fase successiva. LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcolato per $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}$ 246, trovato 246. H-NMR: (DMSO, 300Hz) δ 7.75-7.70(2H, m), 7.4 (s, 1H), 7.14 (2H, $J = 9 \text{ Hz}$, t), 3.9 (2H, $J = 5.4 \text{ Hz}$, t), 2.51 (2H, $J = 5.4 \text{ Hz}$, t), 1.41(6H, s).

Sintesi del Composto di Riferimento 35-6: A una soluzione agitata del **Composto di Riferimento 35-5** (2,9 g, 11,82 mmoli, 1,1 equiv.) e acido 2-(t-butoxicarbonilammino)acetico (2,27 g, 13 mmoli, 1,1 equiv.) in 15 ml di diclorometano sono stati aggiunti DIEA (2,47 ml, 14,18 mmoli, 1,2 equiv.), HATU (5,39 mg, 14,18 mmoli, 1,2 equiv.). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 8 ore. Analisi HPLC/MS evidenziava che il prodotto desiderato, cioè il **Composto di Riferimento 35-6** era il prodotto maggiore. La reazione è stata diluita con 70 ml diclorometano. Lo strato organico è stato lavato con acqua (1 x 30 ml), seguita da NaHCO₃ saturo (1 x 30 ml) e alla fine con soluzione salina (1 x 30 ml). Lo strato organico è stato quindi essiccato su Na₂SO₄ anidro, e concentrato sottovuoto. L'olio risultante è stato purificato impiegando cromatografia in colonna con esani/etil acetato (gradiente lineare 0-100%) usati come eluente. Il prodotto desiderato, **Composto di Riferimento 35-6**, è stato ottenuto come un olio (3,3 g, 8,27 mmoli, 70%).

¹H NMR: (300Hz, DMSO-*d*₆) δ 7.77~7.72(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* = 3Hz), 3.70(2H, s), 1.80(6H, s), 1.40(9H, s).

LC-MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ calcolato per C₂₁H₂₈FN₄O₃ 403, trovato 403.

Sintesi del Composto di Riferimento 36: a una soluzione del **Composto di Riferimento 35-6** (2,0 g, 4,97 mmoli, 1,00 equiv.) in MeCN (20 ml) è stato aggiunto NBS (0,88 g, 1,00 equiv.). La soluzione risultante è stata agitata per 15 minuti a temperatura ambiente. HPLC/MS indicava che era formato esclusivamente il prodotto desiderato, **Composto di Riferimento 36**. La reazione è stata evaporata sotto pressione ridotta. I materiali solidi sono stati sciolti in 50

ml di diclorometano. Lo strato organico è stato quindi essiccato su Na_2SO_4 anidro e concentrato sottovuoto. I materiali solidi risultanti sono stati purificati con cromatografia in colonna usando esani/etil acetato (0-100%) come eluente. Il composto desiderato, **Composto di Riferimento 36**, è stato ottenuto come un materiale solido biancastro/vetroso (1,9 g, 3,96 mmoli, 80%). LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcolato per $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BrFN}_4\text{O}_3$ 482, trovato 482.

H-NMR: ($\text{MeOH}-d_4$, 400Hz) δ 7.84-7.81 (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).

Sintesi dell'Esempio 412: In una fiala di vetro, Cs_2CO_3 , 4F-anilina (0,462 g, 4,1 mmoli, 2,0 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,095 g, 0,104 mmoli, 0,05 equiv.), Xantphos (0,120 g, 0,208 mmoli, 0,1 equiv.) e diossano sono stati agitati per 5 minuti a temperatura ambiente. Il **Composto di Riferimento 36** (1 g, 2,08 mmoli, 1,0 equiv.) è stato aggiunto alla miscela di reazione dopo di che la miscela di reazione è stata degassificata per 15 minuti e quindi agitata a 120°C sotto N_2 per 8 ore. Il test HPLC/MS evidenziava che il materiale di partenza, **Composto di Riferimento 36**, era consumato e che il prodotto desiderato era formato predominantemente assieme a una certa quantità di **Composto di Riferimento 35-6**. La reazione è stata filtrata per rimuovere i materiali solidi. La miscela di reazione era concentrata e quindi purificata mediante cromatografia in colonna in fase normale (gel di silice 80 mg) usando gradiente di da 100%-0 a 0-100% esano: EtOAc. Il prodotto desiderato si eluisce a EtOAc:esani 60:40. Lo strato organico è stato concentrato a pressione ridotta per fornire il derivato Boc (950 mg, 89,3%). LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcolato

per $C_{27}H_{31}F_2N_5O_3$ 512, trovato 512..

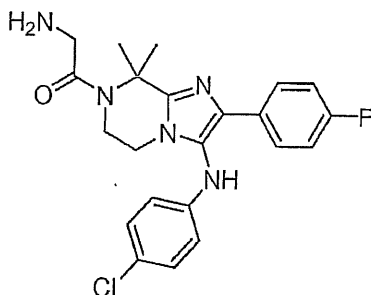
Il Boc-composto è stato trattato con 20% TFA in CH_2Cl_2 (50 ml, la reazione era agitata per 4 ore) è stato aggiunto alla miscela. Dopo completamento di questa reazione (monitorata mediante LCMS), la miscela risultante è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante HPLC a fase inversa per fornire il prodotto come un sale di TFA. Lo strato di ACN-acqua è stato concentrato per rimuovere tutti i solventi. Il residuo è stato sciolto in diclorometano e accuratamente neutralizzato mediante $NaHCO_3$ saturo. Lo strato organico è stato successivamente lavato con soluzione salina seguita da acqua. Lo strato organico è stato concentrato per fornire l'**Esempio 412** (450 mg, 52% per 2 fasi). LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ calcolato per $C_{22}H_{23}F_2N_5O$ 412, trovato 412.

¹H-NMR: ($MeOH-d_4$, 400Hz) δ 7.61-7.57 (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).

Analisi elementare: (Esempio 412 con 0,65 equiv. H_2O): C, 62,44; N, 16,55; H 5,79, (calcolato). C = 62,54/62,44; N = 16,35/16,29; H = 5,52/5,61 (sperimentale).

Esempio 417

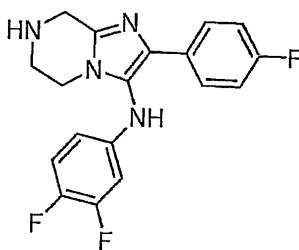
2-ammino-1-(3-(4-clorofenilammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone



L'Esempio 417 è stato preparato dal Composto di Riferimento 36 mediante una reazione di amminazione mediata da $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con 4-cloroanilina seguita da deprotezione mediata da 6N HCl.

Esempio 331

N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-ammina



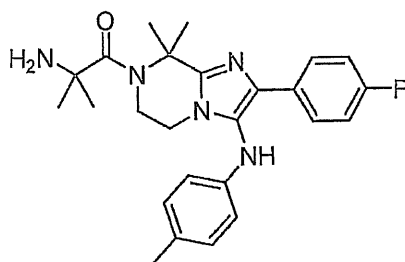
L'Esempio 331 è stato sintetizzato dal Composto di Riferimento 19 nel modo seguente: in un pallone a 3 colli da 250 ml spurgato e mantenuto con un atmosfera inerte di azoto è stata introdotta una soluzione del Composto di Riferimento 19 (1,5 g, 6,12 mmoli) e 4-bromo-1,2-difluorobenzene (2,4 g, 12,44 mmoli) in 1,4-diossano (100 ml) sono stati aggiunti $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (170 mg, 0,19 mmoli), X-Phos (175 mg, 0,37 mmoli) e Cs_2CO_3 (4 g, 12,28 mmoli) sotto azoto. La soluzione risultante è stata riscaldata a 120°C e agitata per tutta la notte. I materiali solidi sono stati filtrati via e la miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con etil acetato/etere di petrolio (1:2) per fornire 1,9 g (87%) di diaril ammina come un materiale solido marrone.

A una soluzione dell'ottenuta diaril ammina (1,9 g, 5,33

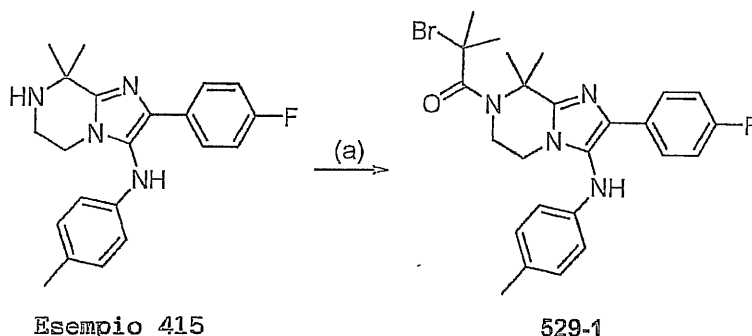
mmoli) in metanolo (50 ml) è stato aggiunto PtO_2 (130 mg, 0,57 mmoli). La miscela è stata degassificata e post-caricata con idrogeno. La soluzione risultante è stata lasciata reagire, con agitazione, per tutta la notte a temperatura ambiente. I materiali solidi sono stati filtrati e la miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con DCM/MeOH (50:1) per fornire il composto del titolo come un materiale solido marrone.

Esempio 529

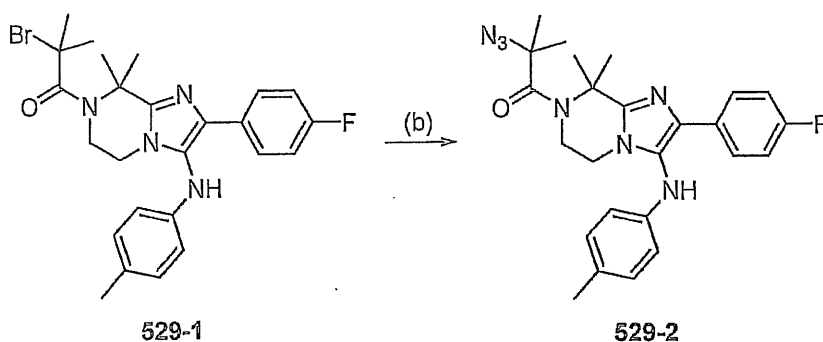
2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(p-tolilammino-5,6-diidro-immidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-one



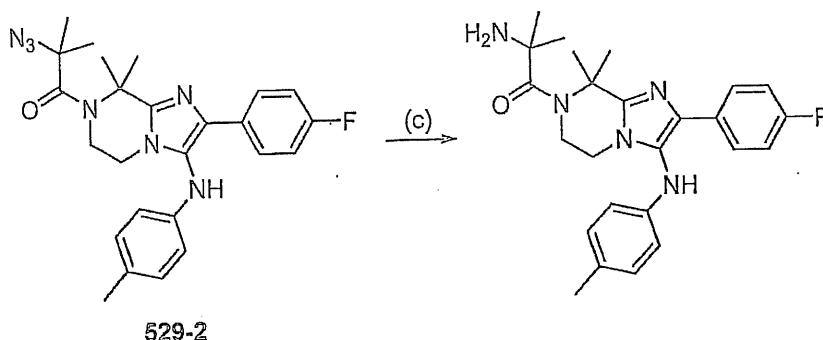
L'Esempio 529 è stato preparato dall'Esempio 415 nel modo seguente:



A una soluzione agitata dell'**Esempio 415** (21 mg, 0,06 mmoli) e Et₃N (83 µl, 0,60 mmoli) in 6 ml di DCM anidro è stato aggiunto 2-bromo-2-metilpropanoil bromuro (71 µl, 0,60 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela di reazione è stata concentrata e sottoposta a purificazione LC/MS avviata da massa direttamente. Le soluzioni ottenute sono state concentrate per fornire 22 mg (73%) del **Composto 529-1** come un olio giallo dopo neutralizzazione.



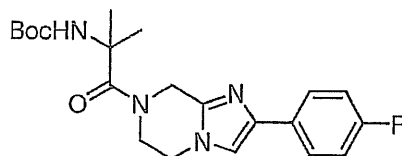
A una soluzione del **Composto 529-1** (22 mg, 0,044 mmoli) in 3 ml di DMF è stato aggiunto NaN₃ (8,6 mg, 0,132 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata direttamente sottoposta a purificazione LC/MS avviata da massa. La soluzione di MeCN/acquosa ottenuta è stata combinata e concentrata per fornire 15 mg (75%) del **Composto 529-2** come olio giallo dopo neutralizzazione.



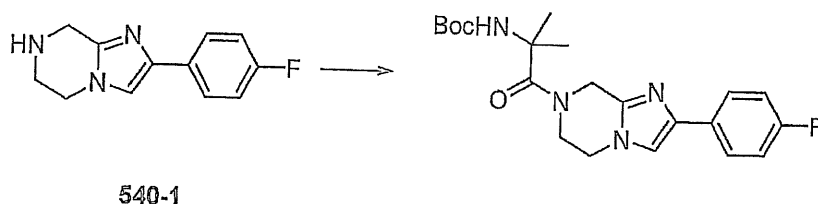
A una soluzione del **Composto 529-2** (15 mg, 0,033 mmoli) in 3 ml di MaOH è stato aggiunto 10% Pd/C (4 mg, 0,003 mmoli) a temperatura ambiente. Aria è stata rimossa ed è stato caricato H₂. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. La miscela di reazione è stata sottoposta direttamente a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 15 mg (100%) dell'olio giallo del composto del titolo.

Esempio 530

t-butil 1-(2-(4-fluorofenil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metil-1-ossopropan-2-ilcarbammato



L'**Esempio 530** è stato preparato dal **Composto 540-1** nel modo seguente:

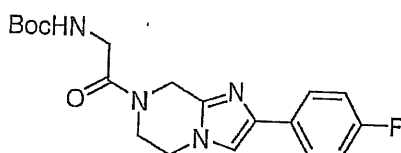


A una soluzione agitata del **Composto 540-1** (1,0 g, 4,61 mmoli, 1,00 equiv) in DMF (20 ml) sono stati aggiunti acido 2-(t-butoossi-carbonil)-2-metilpropanoico (1,12 g, 5,52 mmoli, 1,20 equiv), EDC (1,06 g, 5,52 mmoli, 1,20 equiv), HOBT (1,8 g, 13,24 mmoli, 2,87

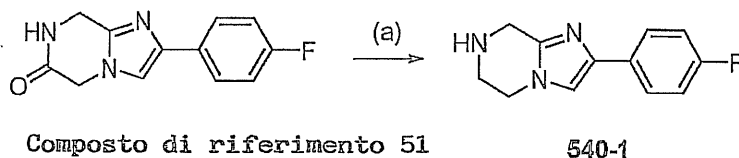
equiv), DIEA (1,78 g, 13,80 mmoli, 2,99 equiv). La soluzione risultante è stata agitata durante la notte a 60°C. La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. La soluzione risultante è stata diluita con 100 ml di acqua. La soluzione risultante è stata estratta con etil acetato (2 x 150 ml) e lo strato organico combinato è stato concentrato. Il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con etil acetato/etere di petrolio (1:10-1:2-1). Ciò forniva il composto come un materiale solido giallo.

Esempio 540

t-butil 2-(2-(4-fluorofenil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)il)-2-ossoetilcarbammato

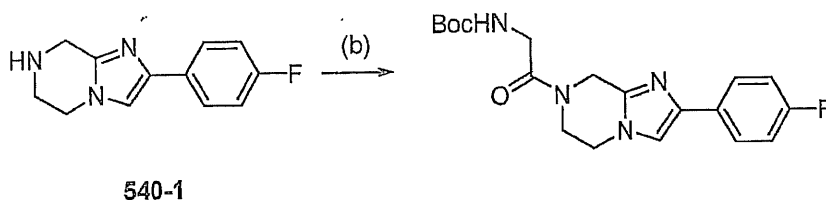


L'Esempio 540 è stato preparato dal **Composto di Riferimento 51** nel modo seguente:



A una soluzione agitata del **Composto di Riferimento 51** (4,2 g, 18,18 mmoli, 1,00 equiv) in THF (150 ml) è stato aggiunto $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (45 ml, 2M) goccia a goccia a temperatura ambiente in 10 minuti. La soluzione risultante è stata riscaldata a riflusso per tutta la

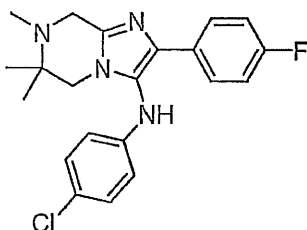
notte. La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. La soluzione risultante è stata diluita con 100 ml di metanolo. Il valore del pH della soluzione è stato regolato a 1 con conc. HCl, e la miscela è stata riflussata per 1 ora. La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Il residuo è stato disciolto in 100 ml di acqua. Potassio carbonato è stato impiegato per regolare il pH a 10. La soluzione risultante è stata estratta con THF (4 x 200 ml) e lo strato organico combinato è stato lavato con soluzione salina (2 x 200 ml), essiccato su sodio solfato anidro e concentrato sottovuoto. Ciò forniva 3 g (76%) del **Composto 540-1** come un materiale solido bianco.



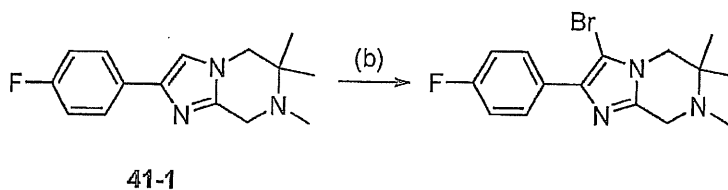
A una soluzione agitata del **Composto 540-1** (1,0 g, 4,61 mmoli, 1,00 equiv) in DMF (20 ml) sono stati aggiunti acido 2-(t-butossicarbonil)acetico (1,2 g, 6,86 mmoli, 1,49 equiv) e HATU (5,2 g, 13,68 mmoli, 2,97 equiv). La soluzione risultante è stata agitata per 4 ore a temperatura ambiente. La miscela risultante è stata concentrata sottovuoto. Il residuo è stato applicato su una colonna di gel di silice con etil acetato/etere di petrolio (1:1). Ciò forniva 300 mg (17%) del composto del titolo come un materiale solido bianco.

Esempio 556

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



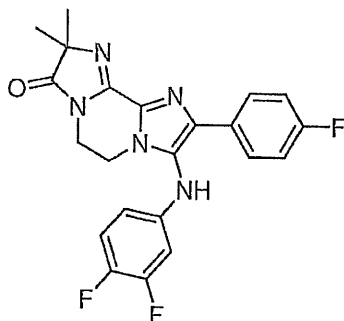
L'Esempio 556 è stato preparato da bromurazione del **Composto di Riferimento 41** seguita da una reazione di amminazione mediata da $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con 4-cloroanilina. La procedura di bromurazione è mostrata qui sotto:



A una soluzione agitata del **Composto 41-1** (52 mg, 0,20 mmoli) in 6 ml di DCM è stato aggiunto Br_2 (11,3 μl , 0,22 mmoli) in 2 ml di acido acetico. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Il solvente è stato rimosso tramite rotavap a una temperatura non superiore a 20°C. Dopo neutralizzazione, il residuo è stato sottoposto a purificazione flash cromatografica (40 g, 0-10% metanolo in DCM, 50 minuti, caricamento a secco) per fornire 59 mg (87%) del composto del titolo come un materiale solido bianco.

Esempio 645

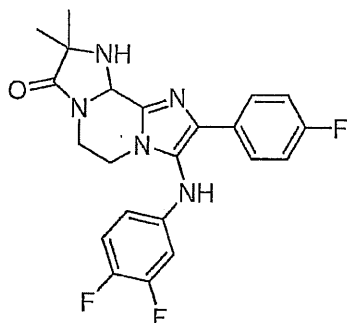
8-(3,4-difluorofenilammino)-9-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5,6-diidro-
imidazo[1,2-a:2',1'-c]pirazin-3(2H)-one



L'**Esempio 645** è stato preparato dall'**Esempio 29** mediante il metodo seguente: a una soluzione agitata dell'**Esempio 29** (12 mg, 0,03 mmoli) è stato aggiunto MnO₂ (52 mg, 0,60 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il test LC/MS evidenziava che l'**Esempio 29** era pressoché consumato e che il prodotto desiderato ([M+1] = 526) era rivelato come uno dei picchi maggiori. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire l'**Esempio 645**.

Esempio 646

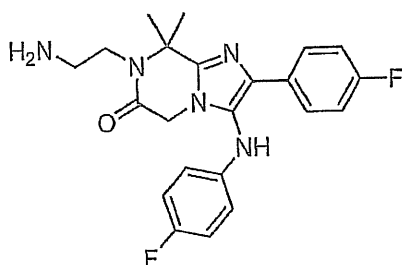
8-(3,4-difluorofenilammino)-9-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,2,5,6-
tetraidroimidazo[1,2-a:2',1'-c]pirazin-3(10bH)-one



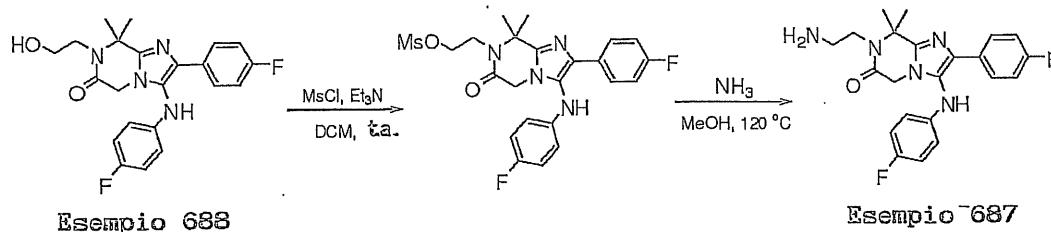
L'Esempio 646 è stato preparato dall'Esempio 29 mediante il metodo seguente: a una soluzione agitata dell'Esempio 29 (12 mg, 0,03 mmoli) è stato aggiunto MnO_2 (52 mg, 0,60 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Il test LC/MS evidenziava che l'Esempio 29 era pressoché consumato e che il prodotto desiderato ($[M+1] = 528$) era rivelato come uno dei picchi maggiori. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire l'Esempio 646.

Esempio 687

7-(2-amminoetil)-2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-7,8-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-one



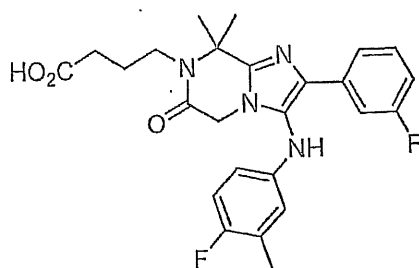
L'Esempio 687 è stato preparato dall'Esempio 688 mediante le fasi seguenti:



A una soluzione agitata dell'**Esemplio 688** (22 mg, 0,05 mmoli) e Et_3N (42 μl , 0,30 mmoli) in 3 ml di DCM è stato aggiunto MsCl (12 μl , 0,15 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Il test LC/MS evidenziava che l'**Esemplio 688** era tutto consumato e che il prodotto desiderato ($[\text{M}+1] = 519$) era formato come l'unico picco maggiore. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 18 mg di mesilato. A una soluzione agitata del mesilato (5 mg, 0,01 mmoli) in 2 ml di MeOH è stato aggiunto 1 ml di 5 M in MeOH. La miscela di reazione è stata agitata a 120°C per 20 minuti in un forno a microonde. Il test LC/MS evidenziava che il mesilato era tutto consumato e l'**Esemplio 687** ($[\text{M}+1] = 440$) era formato come uno dei picchi maggiori. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 3 mg dell'**Esemplio 687**.

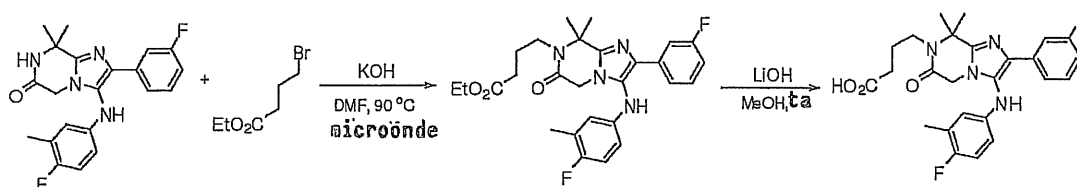
Esemplio 692

Acido 4-(3-(4-fluoro-3-metilfenilammino)-2-(3-fluorofenil)-8,8-dimetil-6-
osso-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)butanoico



L'Esempio 692 è stato preparato dal Composto di Riferimento 73

mediante le fasi seguenti:



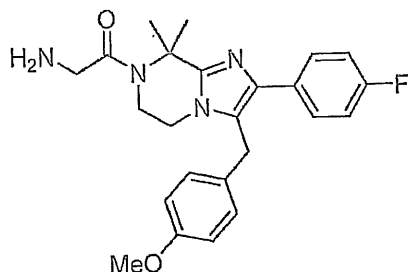
Composto di Riferimento 73

Esempio 692

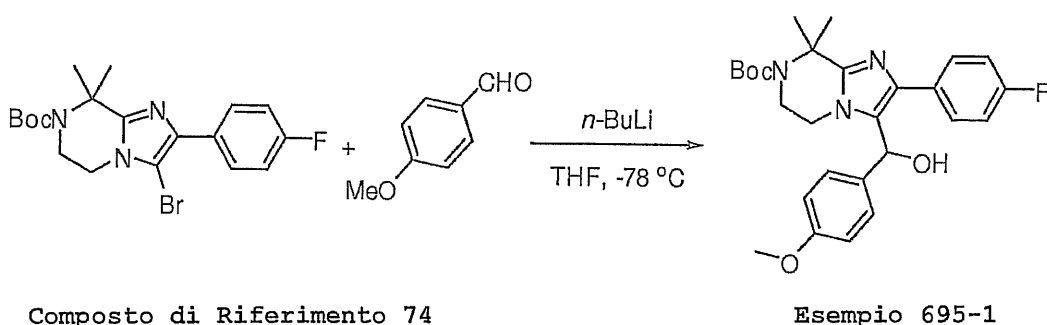
A una soluzione del **Composto di Riferimento 73** (10 mg, 0,03 mmoli) in 3 ml di DMF sono stati aggiunti KOH (8 mg, 0,12 mmoli) e etil 4-bromobutanoato (24 mg, 0,12 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata in un forno a microonde a 90 °C per 2 minuti. Il test LC/MS evidenziava che il 50% del materiale di partenza rimaneva e che il prodotto desiderato, cioè l'estere ([M+1] = 497) era il prodotto maggiore. La miscela di reazione è stata filtrata e sottoposta a purificazione HPLC avviata da massa per fornire l'estere come olio incolore. L'estere ottenuto era idrolizzato mediante LiOH per fornire l'Esempio 692.

Esempio 695

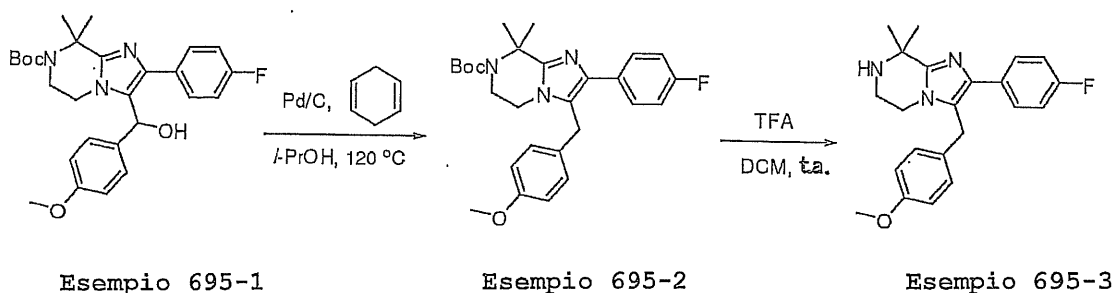
2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-metossibenzil)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone



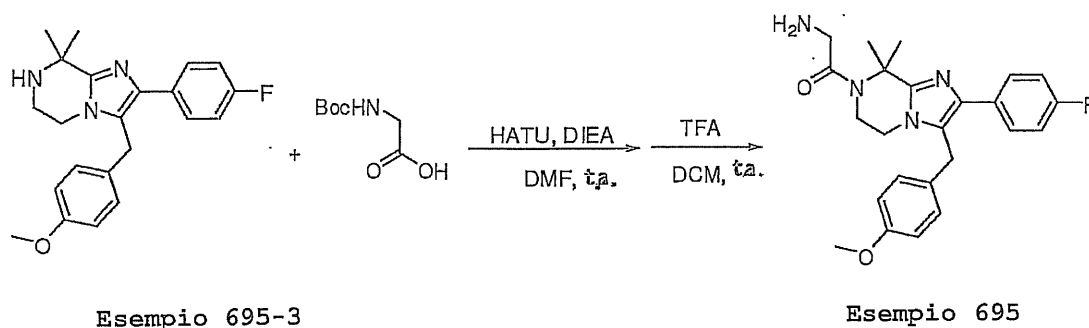
L'Esempio 695 è stato preparato dal Composto di Riferimento 74 mediante le fasi seguenti:



A una soluzione del **Composto di Riferimento 74** (21 mg, 0,05 mmoli) in 3 ml di THF anidro è stato aggiunto 2,5 N (0,025 ml, 0,06 mmoli) a -78°C . La miscela di reazione è stata agitata alla medesima temperatura per 20 minuti e (II) (41 mg, 0,30 mmoli) in 1 ml di THF anidro è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata per ulteriori 5 ore mentre la temperatura saliva alla temperatura ambiente. Il test LC/MS evidenziava che il materiale di partenza era tutto consumato e che il desiderato addotto, **Esemplio 695-1**, (20 mg, 84%) era isolato come il prodotto maggiore.



A una soluzione dell'Esempio 695-1 (10 mg, 0,021 mmoli) in 3 ml di *i*-PrOH sono stati aggiunti 10% Pd/C (3 mg, 0,004 mmoli) e 1,4-cicloesadiene (20 μ l, 0,21 mmoli). La miscela di reazione era agitata a 120°C per 3 ore in una provetta Q. Il test LC/MS evidenziava che il materiale di partenza era stato consumato e che vi era un picco maggiore con $[M+1] = 466$, che corrispondeva al prodotto desiderato. Il materiale solido è stato filtrato via e il solvente è stato rimosso. Il solvente è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 16 mg del prodotto grezzo dell'Esempio 695-2 come olio marrone. L'Esempio 695-2 è stato sottoposto a una deprotezione mediata da TFA per fornire 3 mg dell'Esempio 695-3 ($[M+1] = 366$).

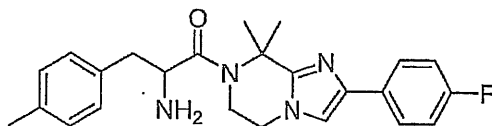


A una soluzione agitata dell'Esempio 695-3 (4 mg, 0,01 mmoli) e acido 2-(*t*-butossicarbonilammino)acetico (5,2 mg, 0,03 mmoli) in 2 ml di DMF sono stati aggiunti HATU (12 mg, 0,03 mmoli) e DIEA (5,2 μ l, 0,03 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Il test LC/MS evidenziava che il materiale di partenza era pressoché consumato e che il desiderato addotto ($[M+1] = 523$) era formato come uno dei picchi maggiori. La reazione era sottoposta a purificazione HPLC avviata da massa per fornire

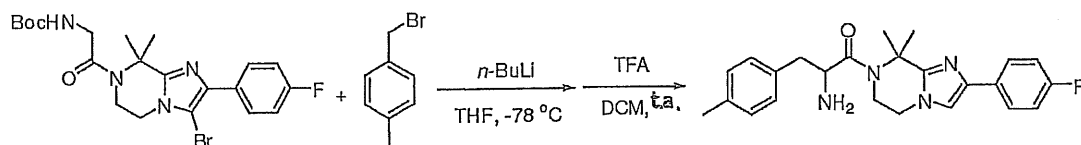
l'addotto che era sottoposto a una deprotezione mediata da TFA per ottenere 6 mg dell'**Esempio 695** ($[M+1] = 422$).

Esempio 700

2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]-pirazin-7(8H)-3-p-tolilpropan-1-one



L'**Esempio 700** è stato preparato dal **Composto di Riferimento 35** mediante le fasi seguenti:



Composto di Riferimento 35

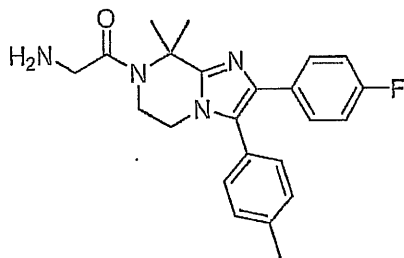
Esempio 700

A una soluzione del **Composto di Riferimento 35** (48 mg, 0,10 mmoli) in 3 ml di THF anidro è stato aggiunto 2,2 N *n*-Buli (0,11 ml, 0,24 mmoli) a -78°C . La miscela di reazione è stata agitata alla medesima temperatura per 20 minuti, ed è stato aggiunto 1-(bromometil)-4-metilbenzene (111 mg, 0,60 mmoli) in 1 ml di THF anidro. La miscela di reazione è stata agitata per ulteriori 5 ore mentre la temperatura saliva alla temperatura ambiente. Il test LC/MS evidenziava che il materiale di partenza era tutto consumato e

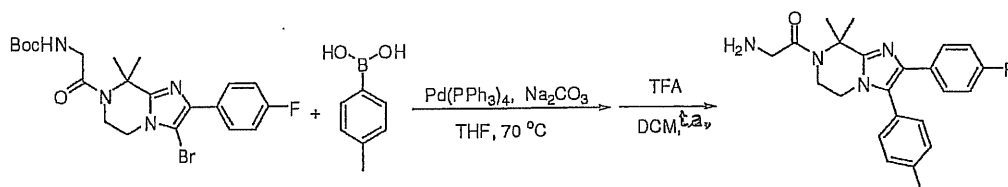
addotto. La miscela di reazione è stata spenta rapidamente con una soluzione acquosa di NH_4Cl e diluita con etil acetato. La soluzione organica era separata, essiccata e concentrata. Il residuo era sottoposto a una purificazione HPLC avviata da massa per fornire 28 mg dell'addotto come olio chiaro. Questo era sottoposto a deprotezione mediata da TFA per fornire l'Esempio 700.

Esempio 704

2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-p-tolil-5,6-diidroimidazo-
[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone



L'Esempio 704 è stato preparato dal **Composto di Riferimento 35** nelle fasi seguenti:



Composto di Riferimento 35

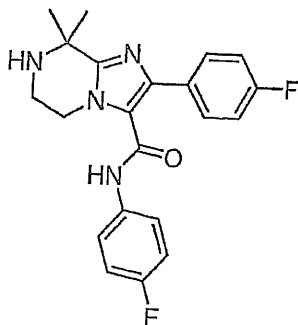
Esempio 704

Il **Composto di Riferimento 35** (48 mg, 0,10 mmoli), acido p-tolilboronico (27 mg, 0,20 mmoli), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmoli) e 1,0 N Na_2CO_3 (0,20 ml, 0,20 mmoli) sono stati combinati in una fiala da 40 ml. 5 ml di THF sono stati aggiunti. La miscela di reazione è stata

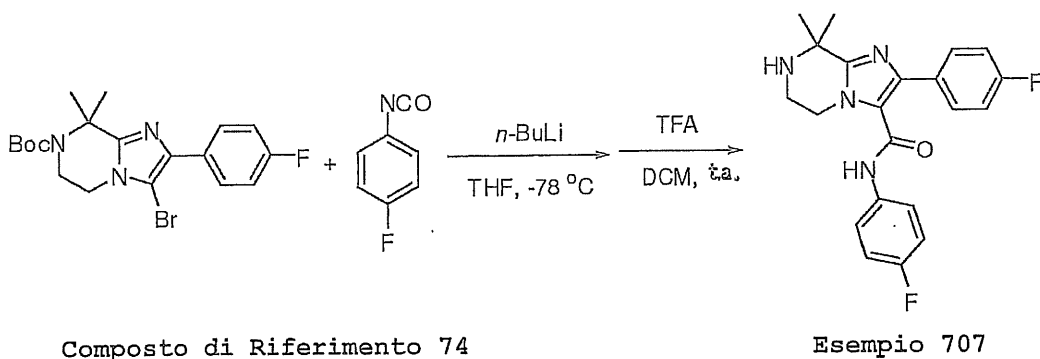
degassificata mediante ripetute evacuazione e ri-carica con azoto, e la miscela di reazione è stata agitata a 70°C per 2 ore. Il test LC/MS evidenziava che il **Composto di Riferimento 35** si era pressoché consumato e che l'addotto desiderato era rivelato come uno dei picchi maggiori. Il materiale solido è stato filtrato e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a una purificazione HPLC avviata da massa per fornire 22 mg dell'addotto desiderato. Questo era sottoposto a deprotezione mediata da TFA per fornire l'**Esempio 704**.

Esempio 707

N-2-bis(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]-pirazin-3-carbossammide



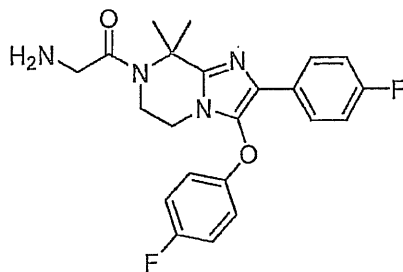
L'**Esempio 707** è stato preparato dal **Composto di Riferimento 74** mediante le fasi seguenti:



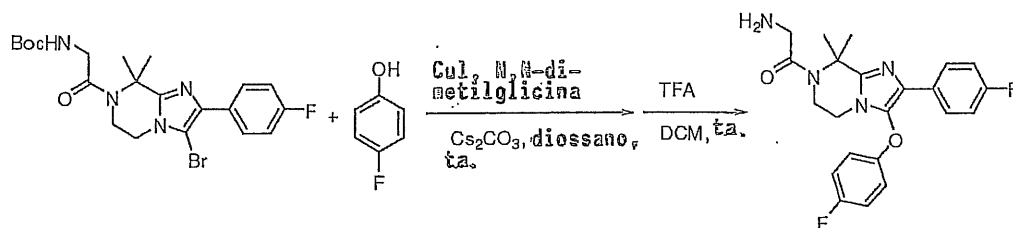
A una soluzione del **Composto di Riferimento 74** (21 mg, 0,05 mmoli) in 3 ml di THF anidro è stato aggiunto 2,2 N *n*-Buli (0,04 ml, 0,10 mmoli) a -78°C. La miscela di reazione è stata agitata alla medesima temperatura per 20 minuti, ed è stato aggiunto 1-fluoro-4-isocianatobenzene (33 µl, 0,30 mmoli) in 1 ml di THF anidro. La miscela di reazione è stata agitata per ulteriori 5 ore mentre la temperatura saliva alla temperatura ambiente. Il test LC/MS evidenziava che il materiale di partenza si era tutto consumato e che l'addotto desiderato era rivelato come un picco maggiore. Il materiale solido è stato filtrato e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 56 mg dell'addotto desiderato come olio marrone. L'addotto era sottoposto a una deprotezione mediata da TFA per fornire 22 mg dell'**Esempio 707** ($[M+1] = 393$) come un materiale solido giallo.

Esempio 709

2-ammino-1-(3-(4-fluorofenossi)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone



L'**Esempio 709** è stato preparato dal **Composto di Riferimento 35** nelle fasi seguenti:



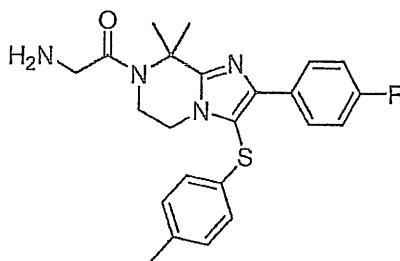
Composto di Riferimento 35

Esempio 709

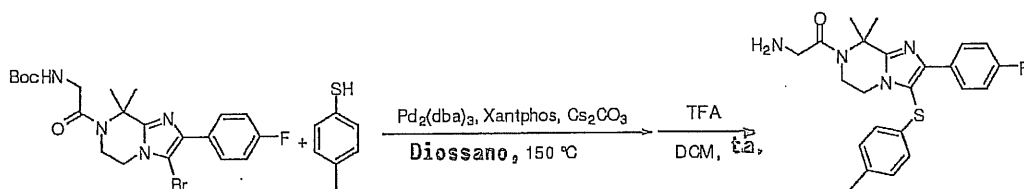
A una soluzione del **Composto di Riferimento 35** (48 mg, 0,10 mmoli) in 5 ml di diossano sono stati aggiunti 4-fluorofenolo (34 mg, 0,30 mmoli), CuI (3,8 mg, 0,02 mmoli), N,N-dimetilglicina (4,1 mg, 0,04 mmoli) e Cs₂CO₃ (98 mg, 0,30 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata degassificata e agitata a 120°C sotto N₂ per tutta la notte. Il test LC/MS evidenziava che il materiale di partenza era tutto consumato e che il desiderato addotto ([M+1] = 513) era rivelato come un picco maggiore. Il materiale solido è stato filtrato e il solvente è stato rimosso. Il residuo era sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 28 mg dell'addotto desiderato. Questo era deproteetto con TFA per fornire l'**Esempio 709**.

Esempio 713

2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(p-toliltio)-5,6-diidro-
imidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone



L'**Esempio 713** è stato preparato dal **Composto di Riferimento 35** nelle fasi seguenti:



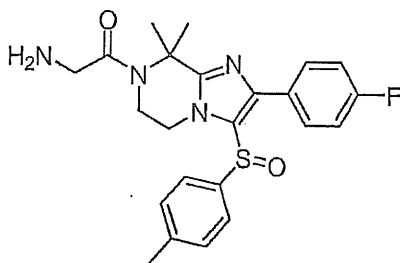
Composto di Riferimento 35

Esempio 713

A una soluzione del **Composto di Riferimento 35** (24 mg, 0,05 mmoli) in 3 ml di diossano sono stati aggiunti 4-metilbenzentiolo (17 mg, 0,15 mmoli), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,2 mg, 0,01 mmoli), XantPhos (12 mg, 0,02 mmoli) e Cs_2CO_3 (33 mg, 0,10 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata degassificata e agitata a 150°C sotto N_2 durante la notte. Il test LC/MS mostrava che circa 50% del materiale di partenza rimaneva e che l'addotto desiderato era uno dei picchi maggiori ($[\text{M}+1] = 525$). Il materiale solido è stato filtrato e il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 32 mg dell'addotto come olio marrone. Questo è stato deprotetto con TFA per fornire l'**Esempio 713**.

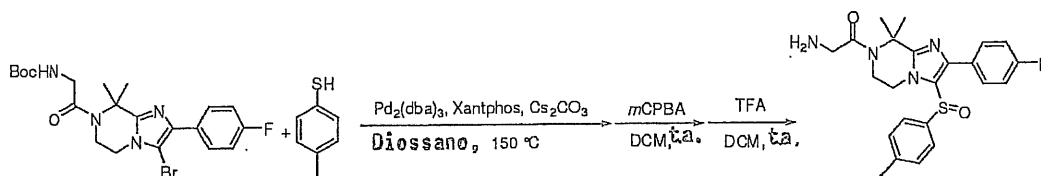
Esempio 721

2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-3-(p-tolilsolfinil)-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone



L'**Esempio 721** è stato preparato dal **Composto di Riferimento 35**

nelle fasi seguenti:



Composto di Riferimento 35

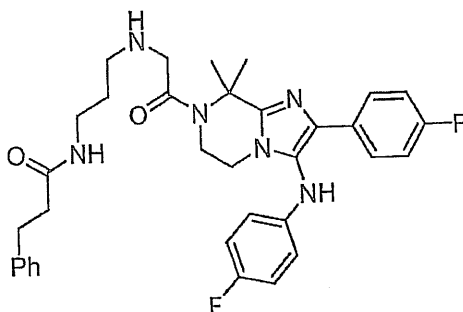
Esempio 721

A una soluzione del **Composto di Riferimento 35** (24 mg, 0,05 mmoli) in 3 ml di diossano sono stati aggiunti 4-metilbenzentiolo (17 mg, 0,15 mmoli), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,2 mg, 0,01 mmoli), XantPhos (12 mg, 0,02 mmoli) e Cs_2CO_3 (33 mg, 0,10 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata degassificata e agitata a 150°C sotto N_2 per tutta la notte. Il test LC/MS evidenziava che circa 50% del materiale di partenza rimaneva e che l'addotto desiderato era uno dei picchi maggiori ($[\text{M}+1] = 525$). Il solido era filtrato e il solvente era rimosso. Il residuo era sottoposto a purificazione con HPLC avviata da massa per fornire 32 mg dell'addotto come olio marrone. A una soluzione dell'addotto (32 mg, 0,061 mmoli) in 10 ml di DCM è stato aggiunto mCPBA (63 mg, 0,37 mmoli) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata alla medesima temperatura per 20 minuti, lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Il test LC/MS evidenziava che il materiale di partenza era tutto consumato e che il desiderato solfossido ($[\text{M}+1] = 557$) era il picco maggiore. La miscela di reazione è stata rapidamente raffreddata con soluzione acquosa di NH_4Cl e diluita con etil acetato. La soluzione organica è stata separata, essiccata e concentrata. Il residuo è stato sottoposto a purificazione HPLC avviata da massa per fornire 27 mg del desiderato

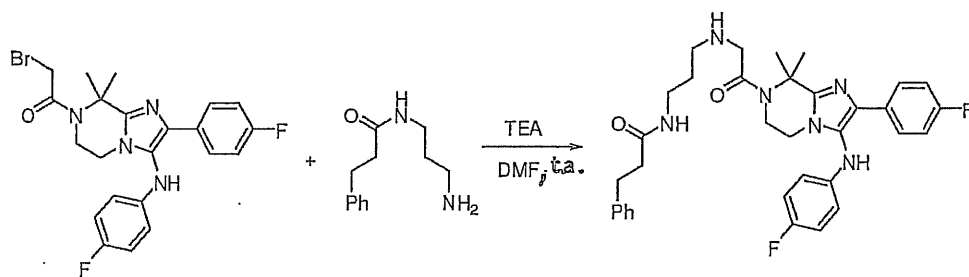
solfossido come olio trasparente. Questo era deprotetto con TFA per fornire l'Esempio 721.

Esempio 730

N-(3-(2-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-5,6-diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-ossoetilammino)propil)-3-fenilpropanammide



L'Esempio 730 è stato preparato dal **Composto di Riferimento 75** nel modo seguente:



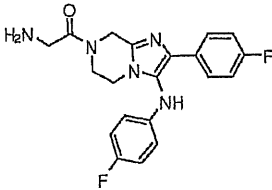
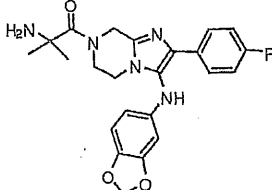
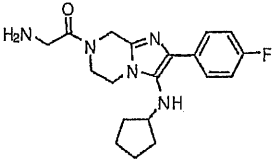
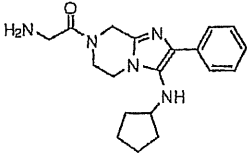
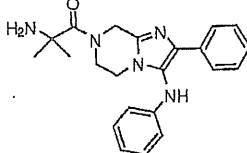
Composto di Riferimento 75

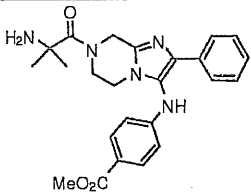
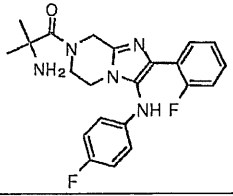
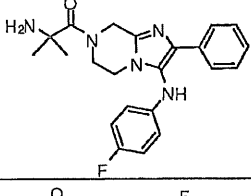
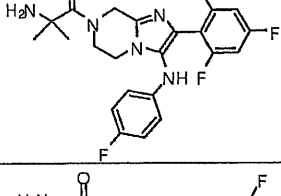
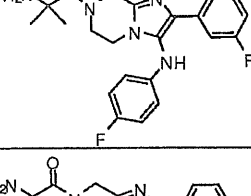
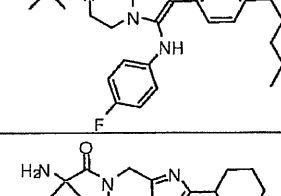
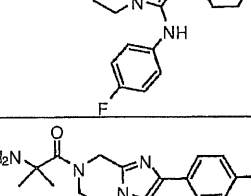
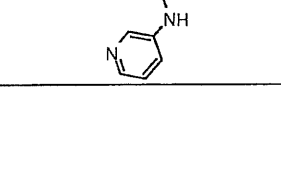
Esempio 730

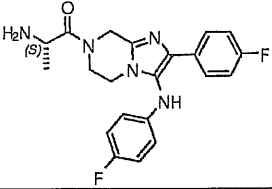
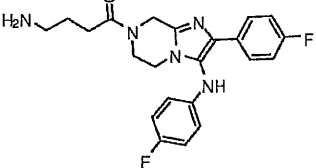
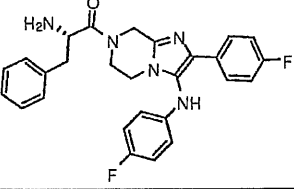
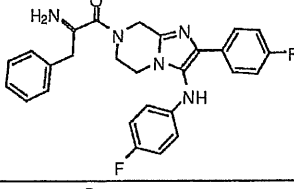
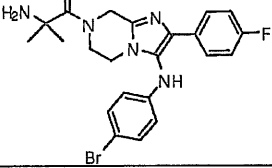
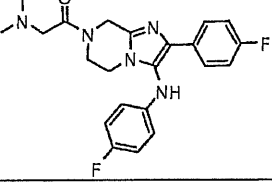
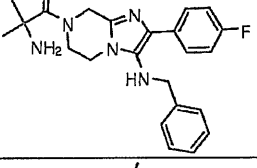
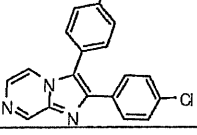
A una soluzione del **Composto di Riferimento 75** (10 mg, 0,02 mmoli) in 2 ml di DMF sono stati aggiunti N-(3-aminopropil)-3-fenilpropanammide (9 mg, 0,04 mmoli) e Et₃N (21 µl, 0,15 mmoli) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per a temperatura ambiente per 3 ore. Il test HPLC/MS evidenziava che il

Ripetendo le procedure descritte negli Esempi precedenti, usando appropriati materiali di partenza, sono ottenuti i composti seguenti di Formula Ia, Ib o Ic, come indicati nella Tabella 2. La Tabella 2 documenta pure i dati fisici ottenuti dai precedenti Esempi associati.

Composto	Struttura	Dati fisici MS (<i>m/z</i>) e/o ¹ H NMR	EC ₅₀ ceppo 3D7 (μM)	EC ₅₀ ceppo W2 (μM)
1		392.5 (M+1)	0.46	0.473
2		376.4 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400Hz) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H); 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H); 7.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H); 6.97 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H); 6.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H); 5.08 (m, 1H); 4.85- 4.67 (m, 2H); 3.93-3.38 (m, 6H); 2.17-2.08 (ss, 6H)	3.48	3.348
3		412.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400Hz) δ 7.70- 7.67 (m, 2H); 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 6.97(t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.8-6.77 (m, 2H); 5.16 (s, 2H); 4.24 (m, 2H), 4.07 (m, 2H); 1.76 (s, 6H). Analisi	0.02	0.025

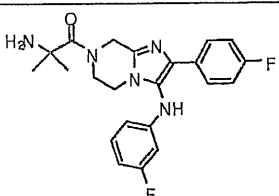
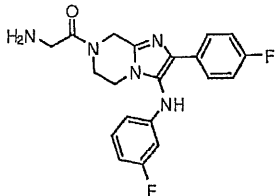
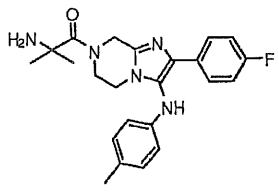
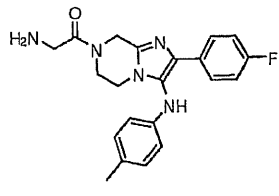
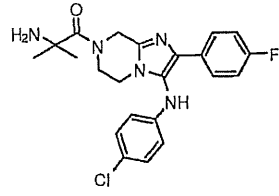
		Elementare: (composto + 2HCl + 0.50 H₂O): Analisi Element, % C, 53.56; H, 5.31; N, 14.19 (calcolato), %C =53.98/53.69; %N= 14.07/13.97; %H= 5.16/4.98 (sperimentale)		
4		384.2(M+1) ¹H-NMR (400 MHz, MeOH- d₄) δ 7.59-7.56 (m, 2H); 7.12 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 6.86 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 6.68-6.65 (m, 2H); 5.04-5.00 (m, 2H); 4.08- 3.92 (m, 6H).	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

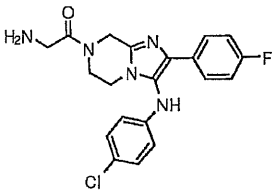
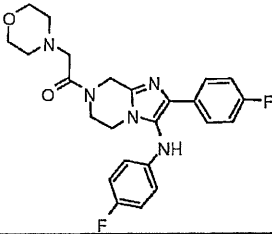
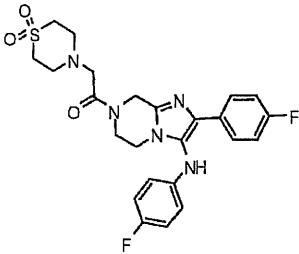
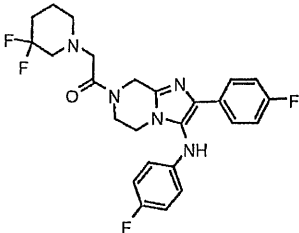
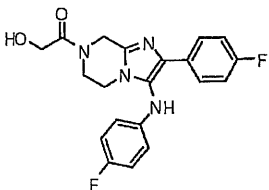
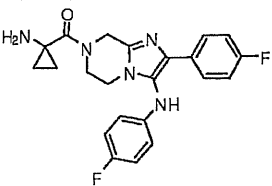
9		434.4 (M+1)	13.84	3.988
10		412.4(M+1)	1.39	1.284
11		394.4 (M+1)	0.2	0.168
12		448.4 (M+1)	7.4	2.956
13		430.4 (M+1)	0.26	0.137
14		464.5 (M+1)	3.59	5.871
15		400.4 (M+1)	2.63	2.111
16		395.4 (M+1)	14.13	3.325

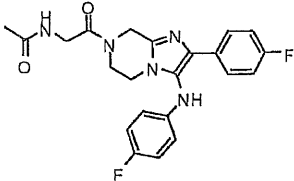
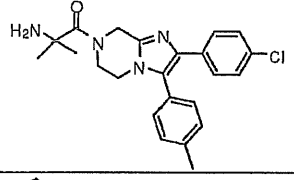
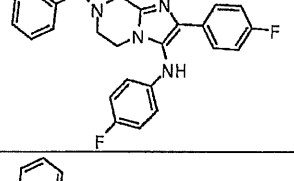
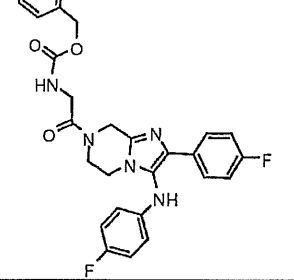
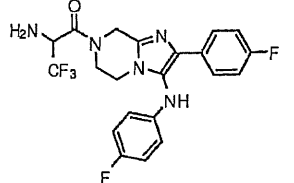
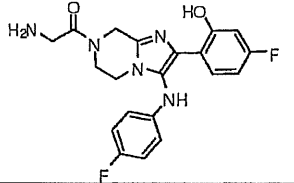
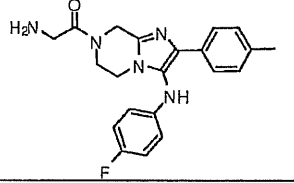
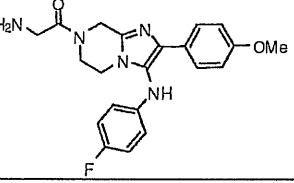
17		398.4 (M+1)	0.09	0.064
18		412.2 (M+1)	12.27	8.139
19		474.2 (M+1)	0.07	0.059
20		474.2 (M+1)	0.11	0.121
21		474.0 (M+1)	0.1	0.078
22		412.2(M+1)	1.3	0.691
23		408.2 (M+1)	>10.58	10.489
24		320.3 (M+1)	8.92	2.862

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) ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆): 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)	0.2	0.175
29		430.2 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- d ₄) δ 7.64-7.70 (m, 1H); 6.95- 6.91 (m, 3H); 6.33-6.39 (m, 1H); 6.27-6.22 (m, 1H); 4.97 (s, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.73 (t, J = 2.8 Hz, 2H); 1.36 (s, 6H). Analisi Elementare: (composto + 2HCl + 0.40 H ₂ O): Analisi Element: % C, 51.85; %H, 4.91; %N,	0.03	0.036

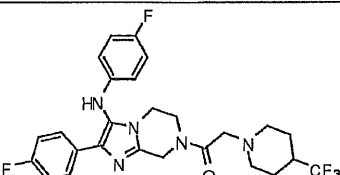
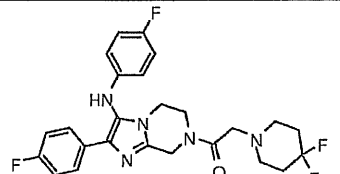
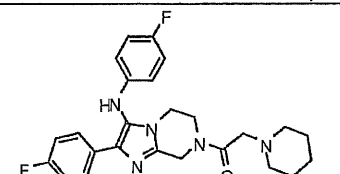
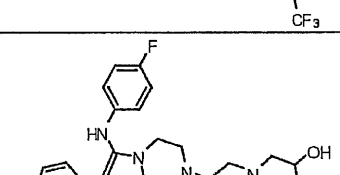
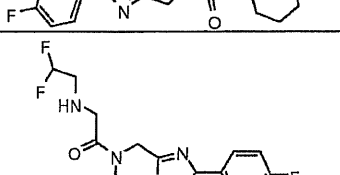
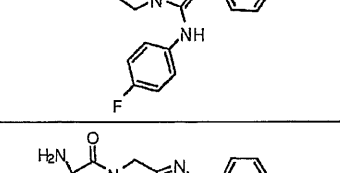
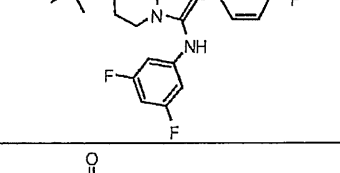
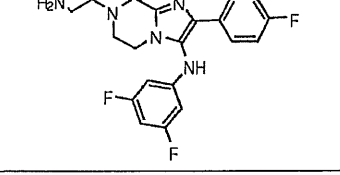
		13.74; (calcolato) %C = 51.73, 51.85; %N = 13.51, 13.51; %H = 4.87, 4.94 (sperimentale)		
30		402.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ 7.64- 7.59 (m, 2H); 6.96-6.89 (m, 2H); 6.38- 6.34 (m, 1 H); 6.27-6.23 (m, 1H); 4.74-4.63 (m, 2H); 3.94- 3.41 (m, 6H).	0.03	0.023
31		397.2(M+1)	13.08	6.893
32		398.2 (M+1)	0.21	0.219
33		438.2(M+1)	0.74	1.617
34		398.4 (M+1) ¹ H-NMR (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	0.07	0.075

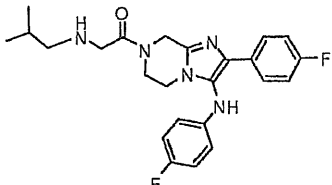
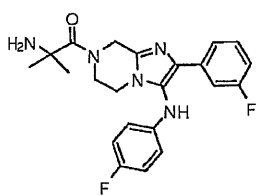
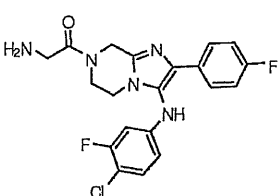
		Hz, 1H); 3.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H); 2.83 (m, 2H); 2.54 (m, 2H).		
35		412.2(M+1)	0.12	0.105
36		384.4 (M+1)	0.05	0.034
37		408.2(M+1) ¹ H-NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400Hz) δ 7.72 (m, 2H); 7.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.02 (m, 2H), 6.7 (m, 2H); 5.19 (s, 2H); 4.07 (m, 2H), 2.21 (s, 6H); 1.77 (s, 6H)	0.05	0.043
38		380.4 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.74-7.71 (m, 2H); 7.21-7.17 (m, 2H); 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H); 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 5.17-5.15 (m, 2H); 4.22-3.98 (m, 6H); 2.22 (s, 3H).	0.01	0.013
39		428.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400Hz) δ 7.70 (m, 2H); 7.21(m, 4H); 6.8(m, 2H),	0.02	0.024

		4.26 (m, 2H); 4.0 (m, 2H), 1.77 (s, 6H)		
40		400.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400Hz) 87.59- 7.56 (m, 2H); 7.15-7.09 (m, 4H); 6.68-6.65 (m, 2H), 5.05 (m, 2H); 4.04- 3.87 (m, 6H).	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

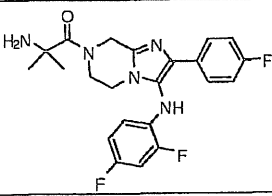
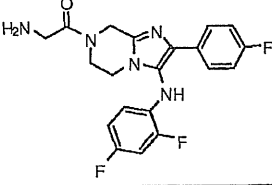
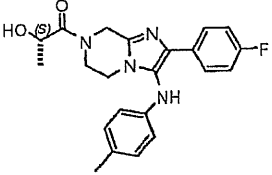
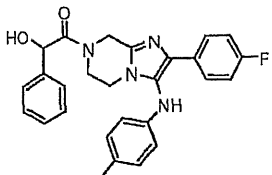
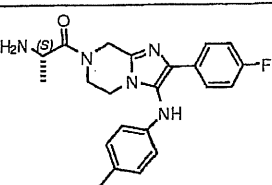
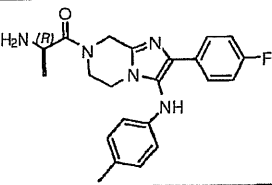
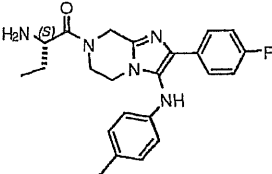
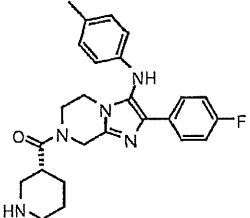
46		454.2(M+1)	13.99	3.11
47		409.2(M+1)	6.98	6.183
48		417.2(M+1)	1.84	1.752
49		518.2(M+1)	2.29	1.9
50		452.2(M+1)	0.18	0.187
51		400.2(M+1)	0.07	0.062
52		380.2(M+1)	3.14	3.36
53		396.2(M+1)	2.27	1.703

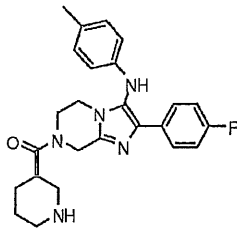
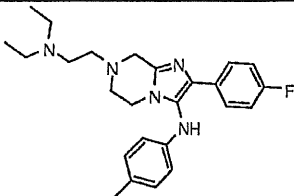
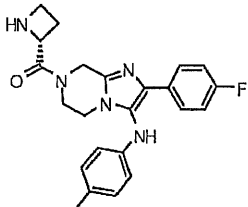
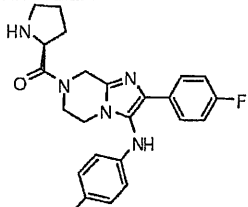
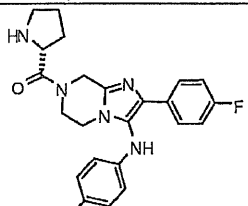
54		445.3(M+1)	1.29	0.764
55		400.3(M+1)	0.66	0.437
56		384.2(M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ 7.55- 7.53 (m, 1H); 7.47-7.45 (m, 2H); 7.15 (m,1H); 6.96- 6.94 (m, 2H); 6.84-6.81 (m, 2H); 5.20(m, 2H); 4.25-4.20 (m,6H), 3.35 (s, NH).	0.01	0.013
57		474.2(M+1)	0.31	0.294
58		456.2(M+1)	0.47	0.28
59		456.2(M+1)	1.09	0.735
60		470.2(M+1)	2.46	2.129

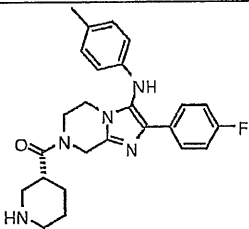
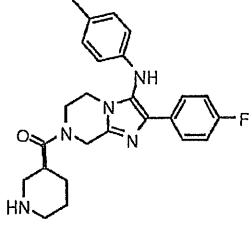
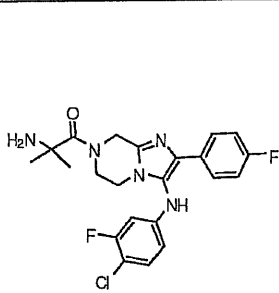
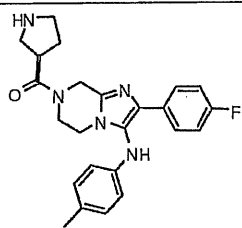
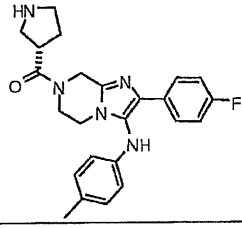
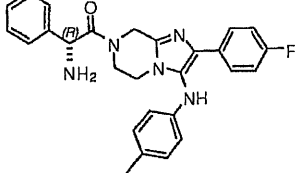
61		520.2(M+1)	9.24	
62		488.2(M+1)	4.74	4.738
63		520.2(M+1)	1.95	1.606
64		468.2(M+1)	9.37	6.465
65		448.2(M+1)	0.47	0.509
66		430.2(M+1)	0.22	0.244
67		402.2(M+1)	0.19	0.197
68		424.2(M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.71- 7.67 (m, 2H); 7.22 (t, J = 8.8	0.15	0.264

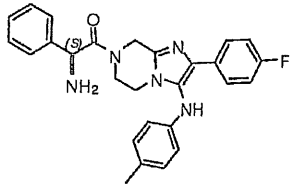
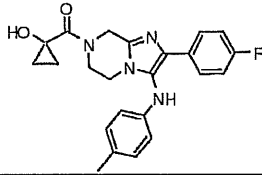
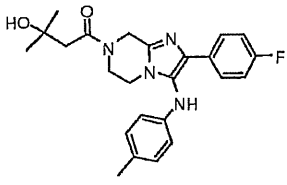
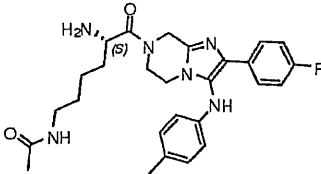
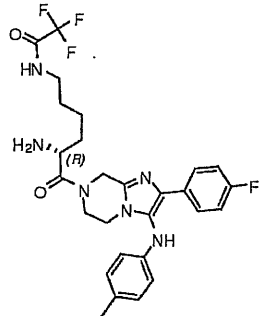
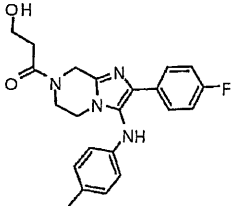
		Hz, 2H); 6.97-6.95 (m, 2H), 6.8-6.77 (m, 2H); 5.15 (s, 2H); 4.19-3.99 (m, 4H), 3.74-3.58 (m, 2H); 2.9-2.82 (m, 1H); 0.98-0.97 (m, 4H).		
69		440.2 (M+1)	0.08	0.094
70		412.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.50-7.48 (m, 2H); 7.44-7.40 (m, 2H); 7.18 (m, 1H); 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 2H); 6.82-6.79 (m, 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)	0.05	0.079
71		418.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.7 (m, 2H); 7.28-7.22 (m, 2H); 6.71 (m, 1H); 6.64 (m, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.18-4.01 (m, 6H)	0.0	0.004

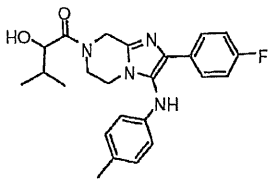
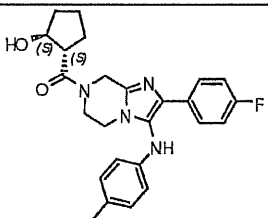
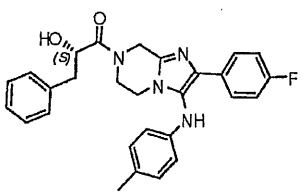
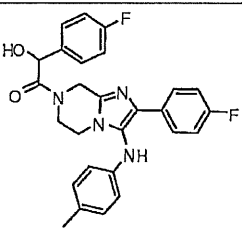
72		462.2(M+1)	0.95	0.589
73		434.2(M+1)	0.08	0.059
74		484.2(M+1)	0.07	0.067
75		394.2(M+1)	0.25	0.19
76		504.2(M+1)	0.06	0.061
77		414.2(M+1)	0.06	0.039
78		418.0 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.72-7.68 (m, 2H); 7.23 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 7.08 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H); 6.91 (dd, <i>J</i> = 3.2 Hz, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H); 5.16 (m, 2H); 4.22-4.05 (m, 6H)	0.01	

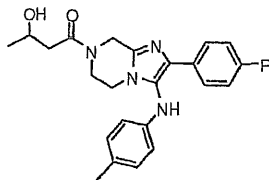
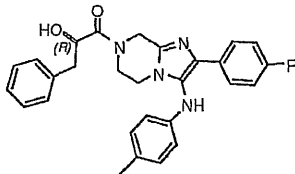
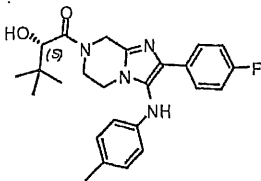
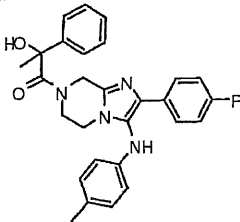
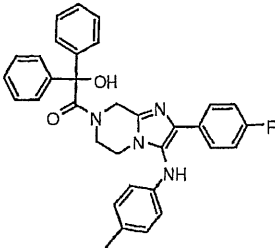
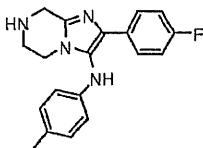
79		430.2(M+1)	0.11	0.09
80		402.2(M+1)	0.06	0.063
81		395.2(M+1)	0.3	0.449
82		457.2(M+1)	0.0	0.007
83		394.2(M+1)	0.08	0.131
84		394.2(M+1)	0.05	0.074
85		408.2(M+1)	0.02	0.031
86		434.2(M+1)	0.71	0.755

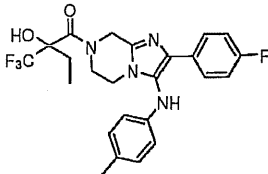
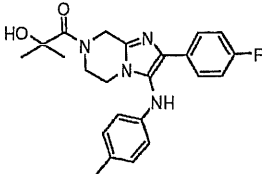
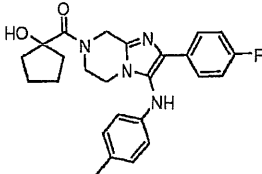
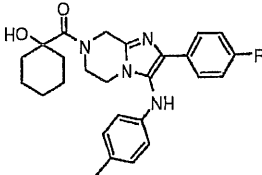
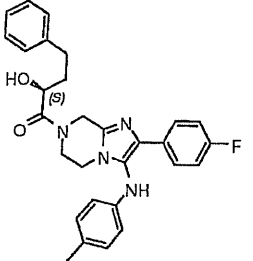
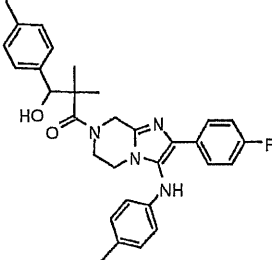
87		434.2(M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.71-7.68 (m, 2H); 7.21 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 7.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H); 6.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H); 5.35-4.96 (m, 2H); 4.37-3.88 (m, 4H); 3.49-3.31 (m, 3H); 3.25-3.13 (m, 2H); 2.23 (s, 3H); 2.11-1.8 (m, 4H)	0.02	0.012
88		422.6(M+1)	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

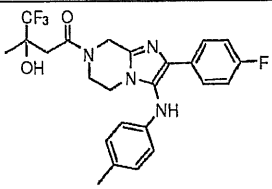
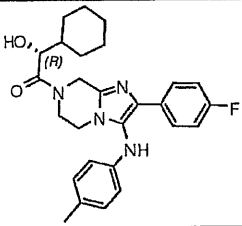
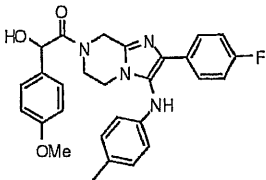
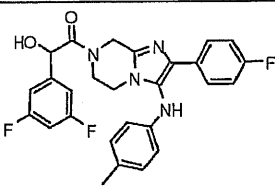
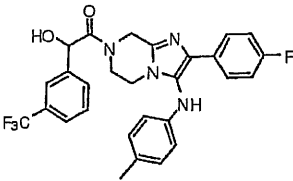
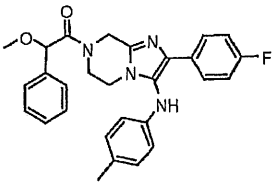
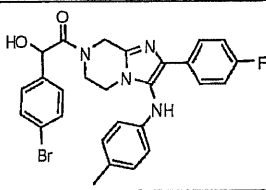
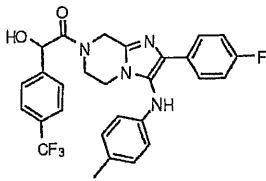
92		434.2(M+1)	1.3	1.484
93		434.2(M+1)	1.67	1.512
94		446.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.59- 7.56 (m, 2H); 7.2-7.11 (m, 3H); 6.6-6.57 (m, 2H); 5.04 (s, 2H); 4.14 (m, 2H); 3.97 (m, 2H); 1.69 (s,6H).	0.04	0.052
95		420.2(M+1)	1.54	0.707
96		420.2(M+1)	0.58	0.321
97		456.2(M+1)	0.04	0.021

98		456.2(M+1)	0.01	0.008
99		407.2(M+1)	0.81	0.658
100		423.2(M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.78-7.68 (m, 2H); 7.16 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 7.02 (d, <i>J</i> = 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	

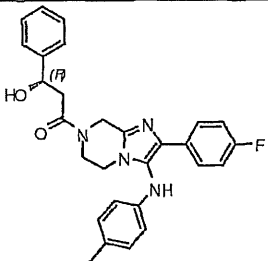
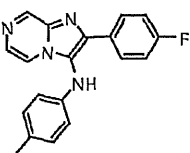
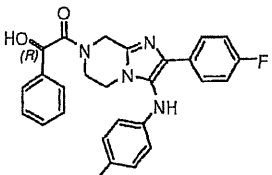
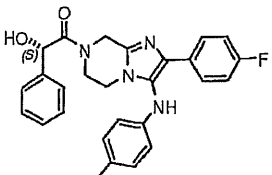
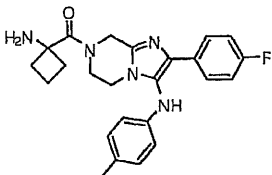
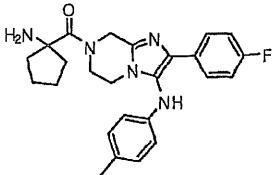
104		423.2(M+1) ¹H-NMR: (MeOH-d₄, 400Hz) 87.76 - 7.73 (m, 2H); 7.02- 6.95 (m, 4 H); 6.49 (m, 2H), 4.96- 4.80 (m, 2H); 4.25-4.08 (m, 1H); 3.83-3.73 (m, 2H); 3.76- 3.73 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.98 (m, 1H); 0.96 (t, J = 6.8 Hz, 6H).	0.01	0.007
105		435.2(M+1)	0.85	
106		471.2(M+1) ¹H-NMR: (MeOH-d₄, 400Hz) 87.64 - 7.59 (m, 2H); 7.13-6.85 (m, 9 H); 6.83 (t, J = 8.4 Hz, 2H); 4.73-4.35 (m, 3H); 3.94-3.49 (m, 4H); 4.03- 3.87 (m, 2H); 2.93-2.88 (m, 2H); 2.11 (s, 3H).	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		437.2(M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.65 - 7.62 (m, 2H); 6.92-6.84 (m, 4 H); 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 (m, 2H); 3.74- 3.64 (m, 2H); 2.1 (s, 3H); 0.9 (d, J = 7.2 Hz, 9H).	0.02	0.015
111		471.2(M+1)	0.02	
112		533.6(M+1)	1.43	
113		323.2(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 7.73(d, J = 6.8Hz, 2H), 7.00-6.99 (m,	0.15	0.146

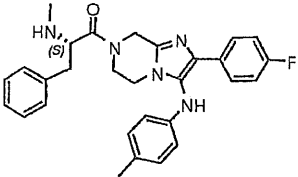
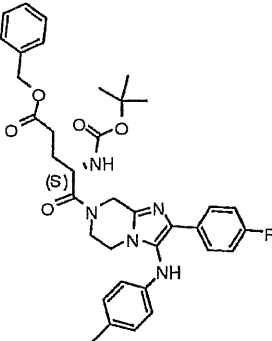
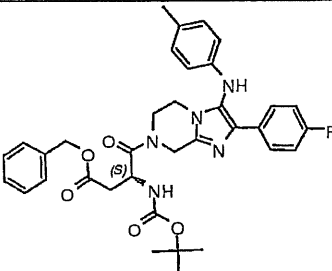
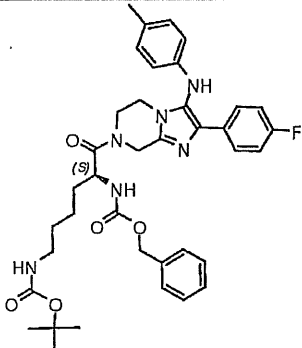
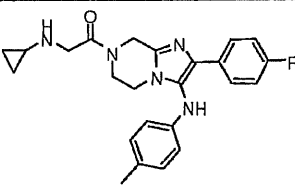
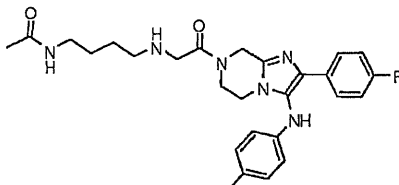
		4H), 6.49 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.15(s, 2H), 2.19(s, 3H).		
114		409.2(M+1)	1.34	1.35
115		477.2(M+1)	0.15	0.153
116		435.2(M+1)	1.64	1.509
117		449.2(M+1)	1.26	1.186
118		485.6(M+1)	0.15	0.135
119		513.4(M+1)	4.74	

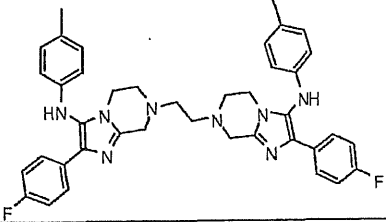
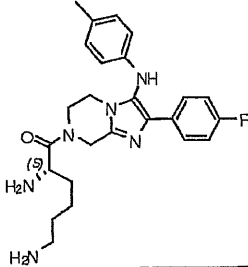
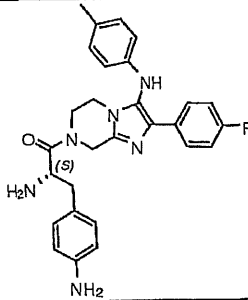
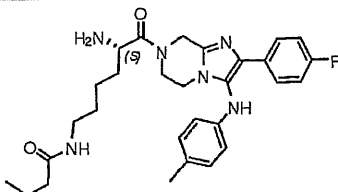
120		477.2(M+1)	0.11	0.123
121		463.4 (M+1)	0.02	0.033
122		487.2(M+1)	0.18	0.154
123		493.2(M+1)	0.03	
124		525.2(M+1)	0.04	0.028
125		471.3 (M+1)	0.05	0.044
126		536.2(M+1)	0.1	0.08
127		525.4 (M+1)	0.06	0.051

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		437.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.76 - 7.73 (m, 2H); 7.02- 6.95 (m, 4 H); 6.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.95-4.72 (m, 2H); 4.59- 4.51 (m, 1H); 4.08-3.51 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 1.86 (m, 1H); 1.59(m, 1H);	0.01	0.007

		1.48 (m, 1H); 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H),		
135		471.2(M+1)	0.05	0.033
136		319.1(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 9.04 (s, 1H); 8.03(dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 4.8$ 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).	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

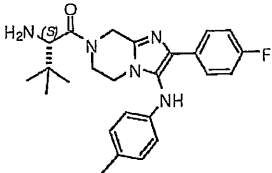
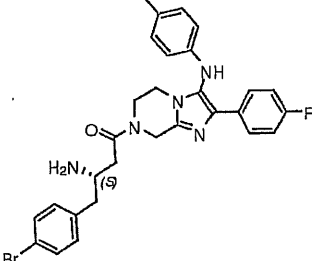
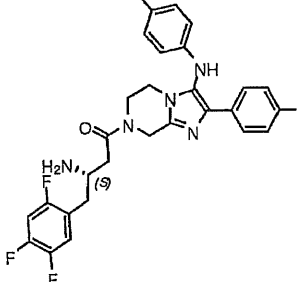
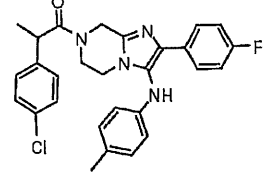
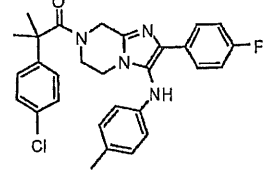
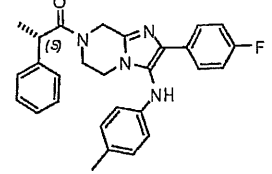
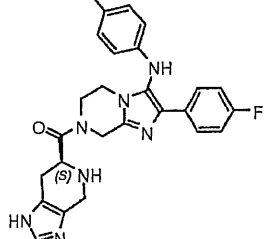
141		448.2(M+1)	0.07	0.09
142		462.4 (M+1)	0.08	0.12
143		437.2(M+1)	0.15	0.219
144		448.2(M+1)	0.05	0.073
145		477.5 (M+1)	0.09	0.068
146		470.5 (M+1)	0.02	0.014
147		464.5 (M+1)	2.43	1.519
148		478.5(M+1)	4.06	1.432

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

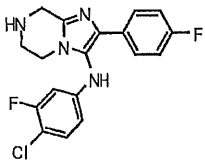
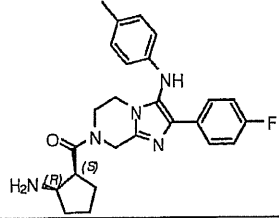
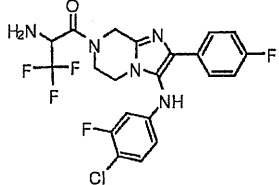
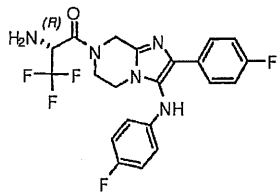
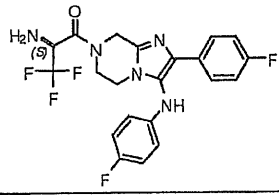
159		925.1(M+1)	5.7	2.91
160		527.5 (M+1)	4.32	2.39
161		468.2(M+1)	0.54	0.51
162		420.5 (M+1)	1.78	1.376
163		410.1(M+1)	0.02	0.026

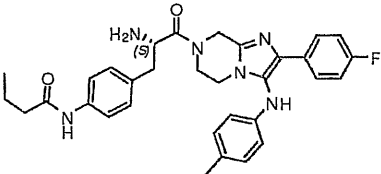
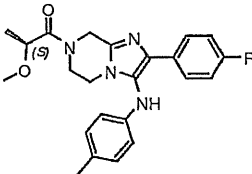
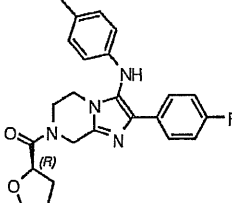
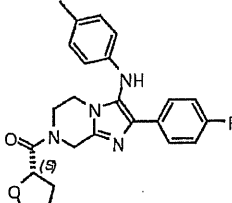
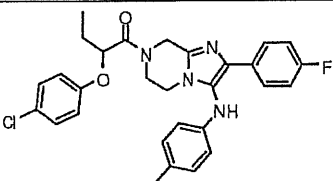
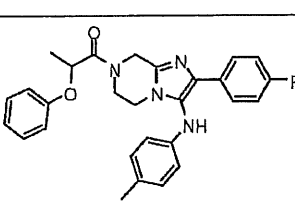
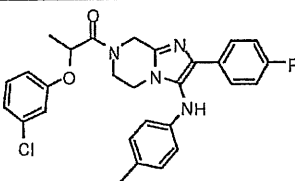
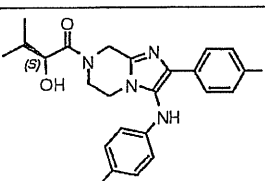
COc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2C(=O)N(CF3)CO)cc1NCC(=O)N1CCN2C(=N1)N(Cc3ccc(N)cc3)C(=N2)c4ccc(F)cc4NC(=O)NCC(=O)N1CCN2C(=N1)C(=CN2C3=CC=C(NC4=CC=CC=C4)C3)C5=CC=C(F)C=C5CC1=CC=C(NC1=NC2=CC=C(C=C2)N)C(=O)Nc3ccccc3CC(C)[C@H](C(=O)N)N1CCN2C(=N1)C(=N2)C3=CC=C(C=C3)NC4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)F

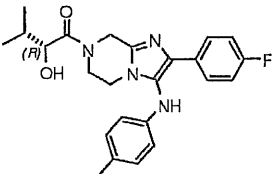
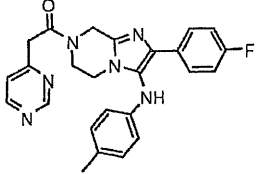
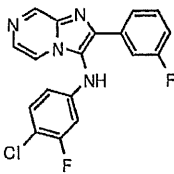
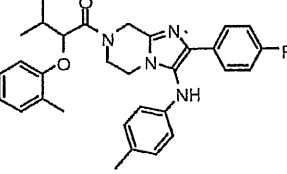
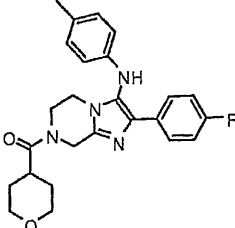
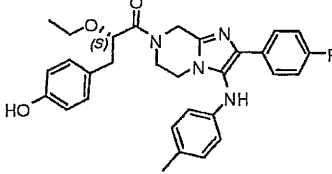
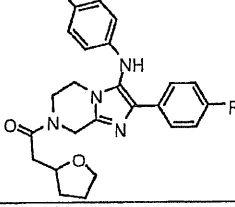
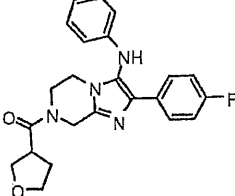
170		436.2(M+1)	0.09	0.054
171		563.2(M+1)	0.17	0.214
172		538.4 (M+1)	0.1	0.088
173		489.2 (M+1)	0.14	0.133
174		503.5 (M+1)	6.06	1.475
175		455.2(M+1)	0.08	0.105
176		472.2(M+1)	2.75	1.791

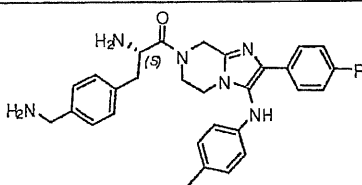
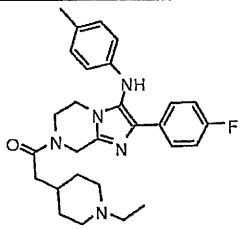
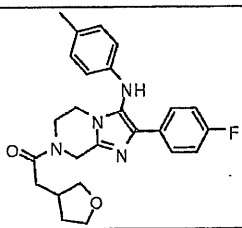
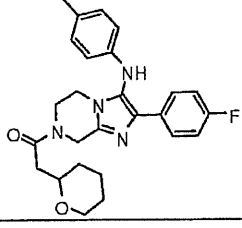
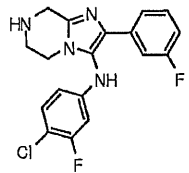
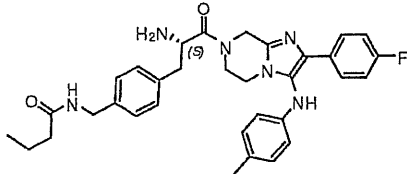
177		498.5 (M+1)	0.43	0.43
178		491.5 (M+1)	3.05	3.321
179		491.5 (M+1)	4.79	1.072
180		498.5 (M+1)	0.73	0.609
181		511.5 (M+1)	2.68	1.811
182		484.5 (M+1)	1.37	1.076
183		514.5 (M+1)	1.9	1.342
184		490.5 (M+1)	3.65	0.859

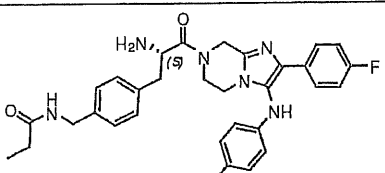
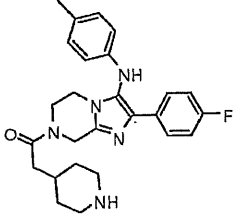
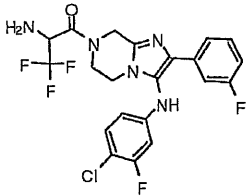
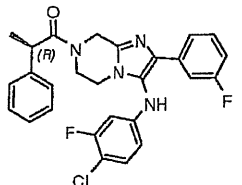
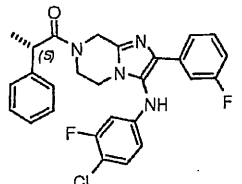
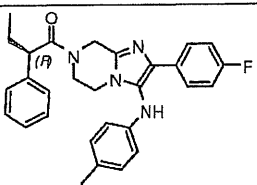
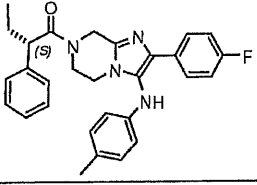
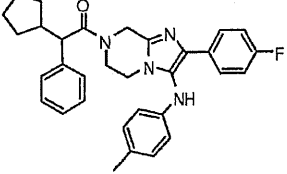
185		641.3(M+1)	0.35	0.136
186		579.3 (M+1)	5.63	2.56
187		541.3 (M+1)	6.68	3.551
188		493.6(M+1)	0.79	1.097
189		479.6(M+1)	0.37	0.392
190		462.2(M+1)	0.94	1.073
191		327.2(M+1) ¹ H NMR: (300MHz, DMSO-d ₆): δ 2.50-2.52 (2H, t, J=1.5Hz), 3.54-3.58 (2H, t, J=2.1Hz), 3.87 (s, 2H),	0.17	0.151

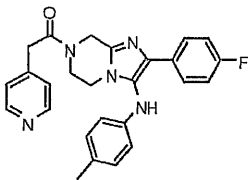
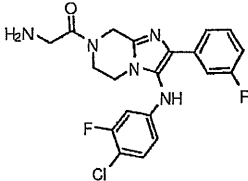
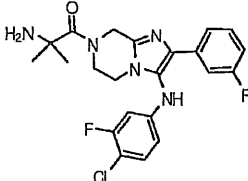
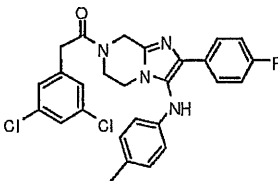
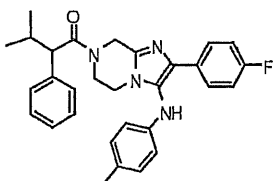
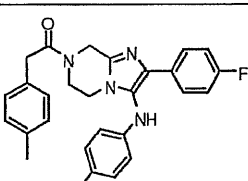
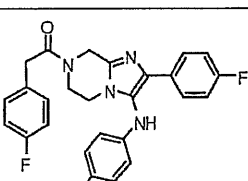
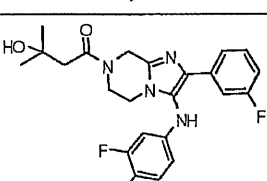
		6.53-6.58 (m, 2H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.50 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.79 (s, 1H)		
192		361.1(M+1) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.70 (m, 2H) 7.25-7.19 (m, H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.48-6.41 (m, 2H), 4.16(s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.24 (m, 2H).	0.11	0.095
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

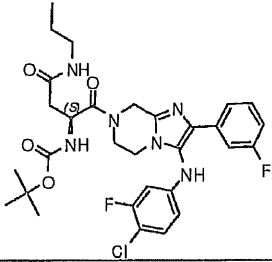
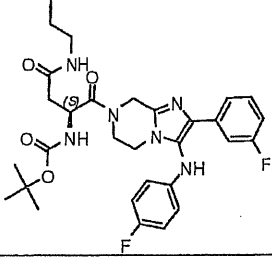
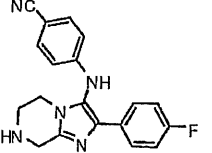
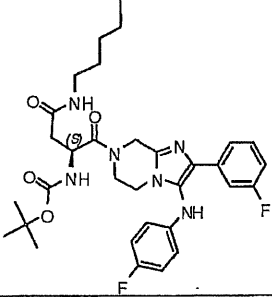
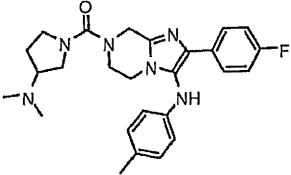
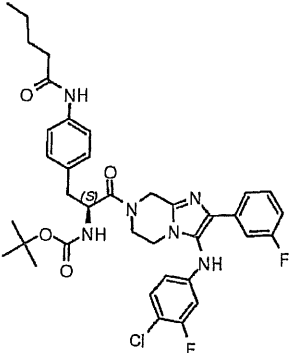
213		499.1 (M+1)	3.8	4.823
214		476.3 (M+1)	2.85	2.008
215		435.2 (M+1)	0.83	0.65
216		449.2 (M+1)	0.3	0.248
217		361.1(M+1) ¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3.04 (2H, t, <i>J</i> =5.1Hz), 3.57 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 6.42-6.52 (m, 2H), 6.94- 7.00 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.48 (1H, d, <i>J</i> =7.2Hz), 7.58 (1H, d, <i>J</i> =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
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

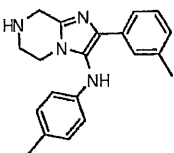
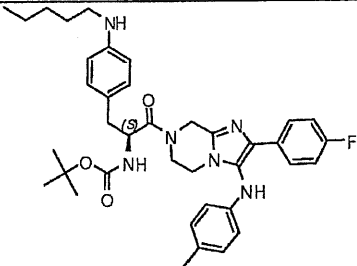
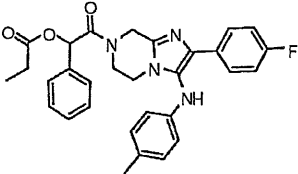
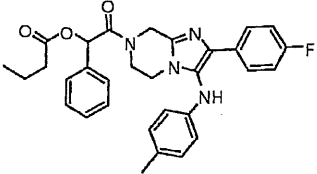
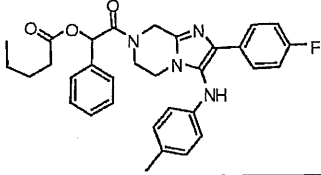
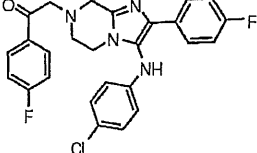
235		427.2 (M+1)	0.54	0.496
236		666.2 (M+1)	5.25	2.063
237		632.3 (M+1)	7.19	5.722
238		653.2 (M+1)	3.56	1.305
239		619.3 (M+1)	1.84	0.629
240		576.2 (M+1)	10.49	6.99

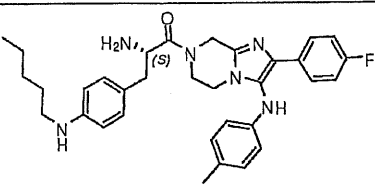
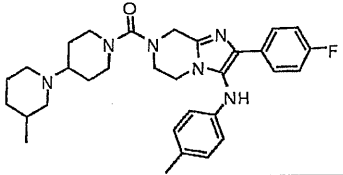
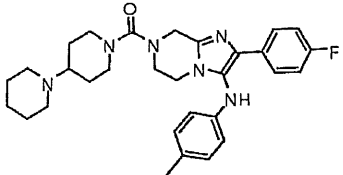
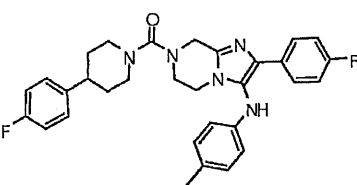
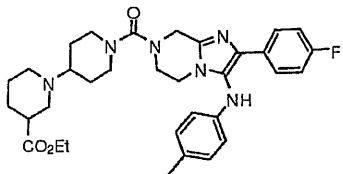
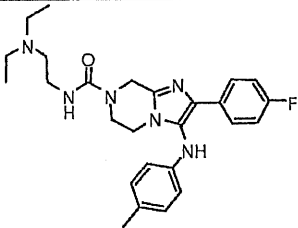
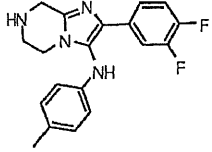
241		542.2 (M+1)	5.27	2.36
242		624.1 (M+1)	2.09	0.288
243		589.3 (M+1)	2.97	0.697
244		423.2 (M+1)	2.4	1.329
245		439.2 (M+1)	2.53	1.804
246		585.3 (M+1)	3.88	1.791

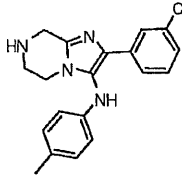
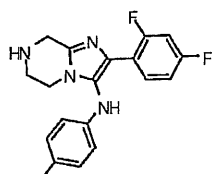
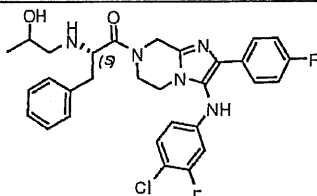
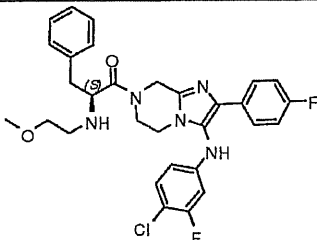
247		618.1 (M+1)	1.42	3.937
248		583.3 (M+1)	7.01	4.559
249		334.3 (M+1)	5.39	5.055
250		611.7 (M+1)	3.88	3.979
251		463.3 (M+1)	3.68	2.548
252		707.3 (M+1)	3.03	0.631

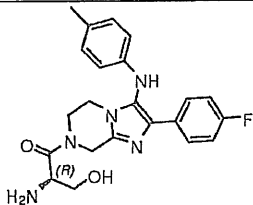
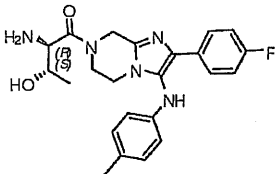
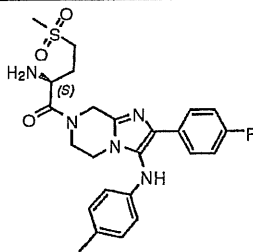
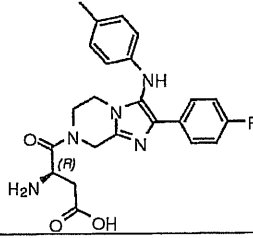
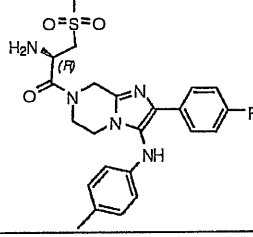
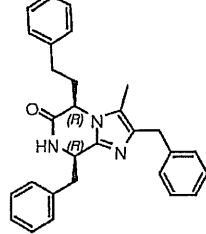
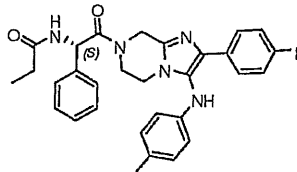
253		679.2(M+1)	0.78	0.254
254		673.4 (M+1)	3.44	0.727
255		517.3 (M+1)	0.61	0.653
256		483.2 (M+1)	1.16	1.475
257		511.3 (M+1)	6.68	7.003
258		608.1 (M+1)	4.92	3.513

259		579.2 (M+1)	5.32	3.022
260		573.3 (M+1)	7.64	5.009
261		545.1 (M+1)	7.06	4.126
262		343.1(M+1) ¹ H NMR: (DMSO, ppm): 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).	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

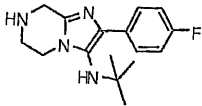
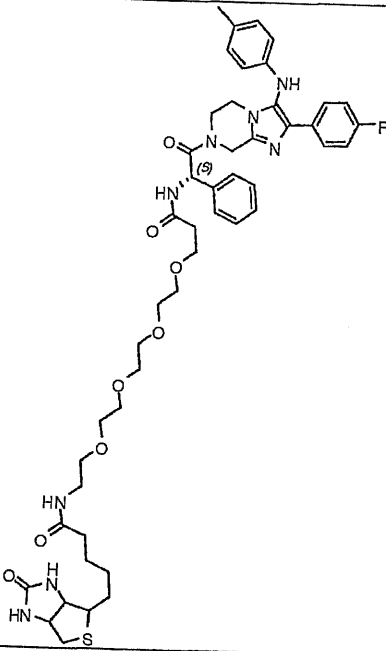
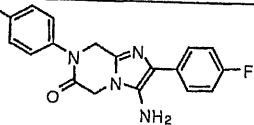
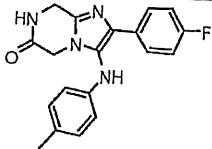
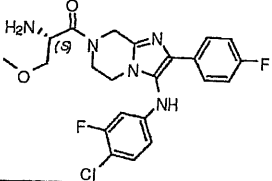
266		319.2 (M+1) ¹ H NMR: (300MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.56 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.21- 7.15 (1H, t, J= 7.5Hz), 7.04 (3H, d, J= 8.1Hz), 5.21 (1H, s), 4.18 (s, 2H), 3.73-3.68 (t, 2H, J= 5.4Hz), 3.23- 3.18 (t, 2H, J=5.4Hz), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)	1.17	1.313
267		655.4 (M+1)	0.99	0.474
268		513.2 (M+1)	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

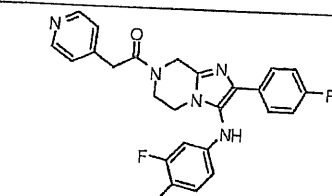
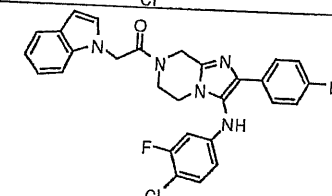
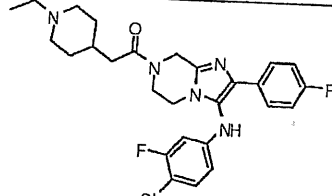
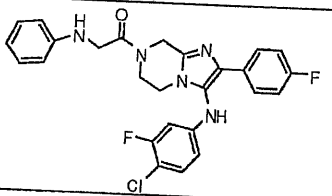
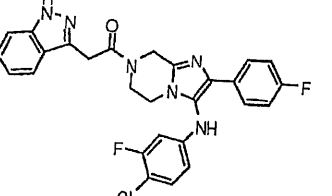
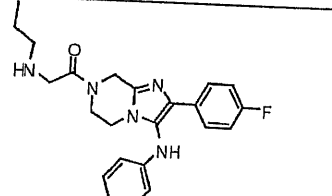
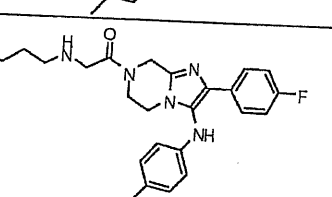
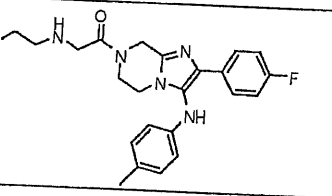
272		555.7 (M+1)	3.59	3.26
273		531.7(M+1)	3.33	3.471
274		517.7(M+1)	5.14	5.673
275		529.3 (M+1)	3.83	3.95
276		506.1 (M+1)		
277		465.1 (M+1)		
278		341.2 (M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70-7.53 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.29 (s, 3H).	0.21	0.269

279		339.1 (M+1) ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ7.70-7.62 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 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) ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ7.70-7.62(m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 2H), 6.92-6.76 (m, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 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

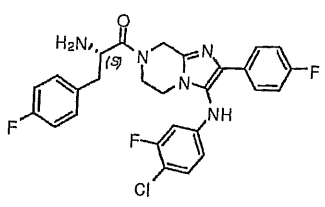
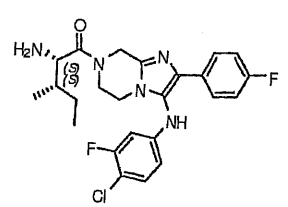
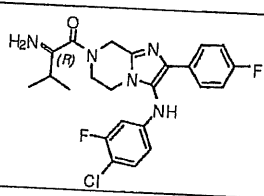
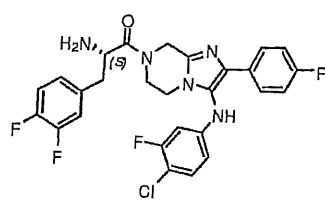
284		410.2 (M+1)	0.05	0.037
285		424.2 (M+1)	0.18	0.177
286		486.1 (M+1)	1.38	1.502
287		438.2(M+1)	4.36	7.262
288		472.2 (M+1)	0.89	1.388
289		436.1 (M+1)	3.88	0.747
290		512.2 (M+1)	0.44	0.397

291		526.2 (M+1)	1.2	0.567
292		375.1 (M+1) ¹ H NMR: (300MHz, CDCl ₃): δ 7.66- 7.60 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.55- 6.50 (m, 1H), 6.43-6.40 (m, 1H), 4.28(s, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.32- 3.25 (m, 5H)	0.15	0.156
293		432.0 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ 7.47 - 7.43 (m, 2H); 7.27-7.22 (m, 1 H); 7.14-7.07 (m, 2H); 6.7 (m, 1H); 6.53 (m, 1H); 4.99- 4.80 (m, 2H); 4.04 (m, 2H); 3.85 (m, 4 H).	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) ¹ H NMR: (300MHz, CDCl ₃): 7.72-7.75 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 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) ¹ H-NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400Hz) 8.59 - 7.55 (m, 2H); 7.22-7.12 (m, 3 H); 6.60-6.51 (m, 2H); 5.13- 4.89 (m, 2H); 4.49 (m, 2H); 4.02-3.90 (m, 3H); 1.43 (d, <i>J</i> = 6.8Hz, 3H).	0.03	0.02
315		515.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400Hz) 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 (m, 2H); 4.04-3.85 (m, 5H); 3.38- 3.28 (m, 2H).	0.02	0.008

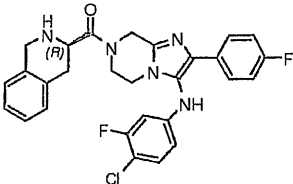
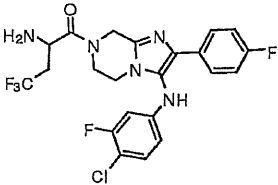
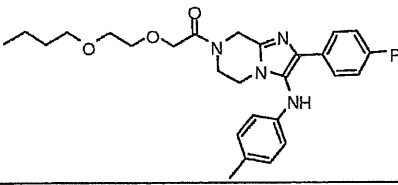
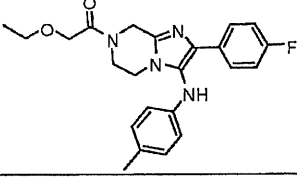
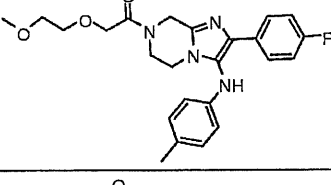
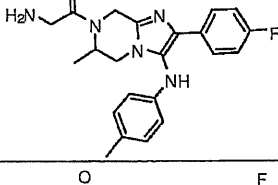
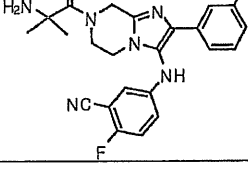
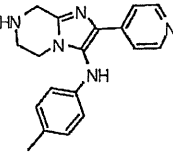
316		526.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.59 - 7.52 (m, 2H); 7.27-7.22 (m, 2 H); 7.03-6.92 (m, 2H); 6.53- 6.44 (m, 2H); 5.17 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.92-3.72 (m, 3H); 3.51-3.42 (m, 2H); 3.22 (m, 1H); 3.09- 3.06 (m, 1H).	0.02	0.014
317		474.0 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.59 - 7.56 (m, 2H); 7.22-7.11 (m, 3 H); 6.58-6.49 (m, 2H); 5.2- 4.88 (m, 2H); 4.5-3.62 (m, 5H); 1.91-1.88 (m, 1H); 1.5- 1.46 (m, 1H); 1.27-0.87 (m, 7H).	0.02	
318		460.2(M+1)	0.15	0.098
319		544.2(M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.58 - 7.53 (m, 2H); 7.22-7.12 (m, 6 H); 6.59-6.49 (m, 2H); 5.3- 5.25 (m, 1H); 4.93-4.73 (m, 2H); 4.05-3.65 (m, 4H); 3.15-- 3.1 (m, 1H); 3.07- 2.97(m,	0.04	0.027

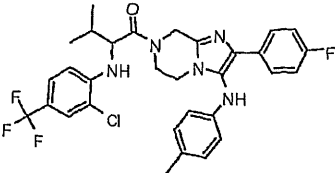
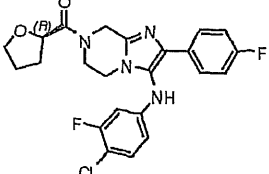
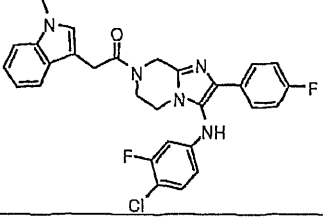
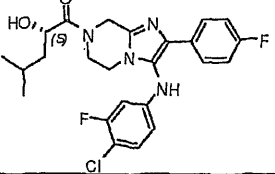
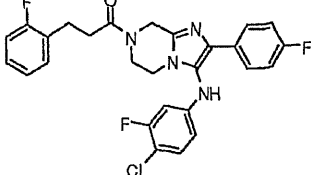
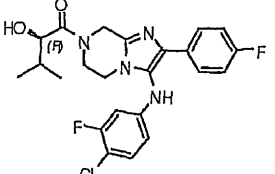
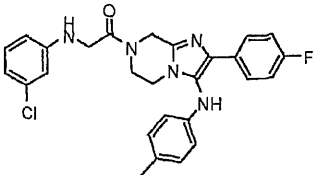
		1H).		
320		460.2 (M+1)	0.17	0.103
321		444.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400Hz) δ7.58 - 7.55 (m, 2H); 7.22-7.14 (m, 3 H); 6.61-6.51 (m, 2H); 5.03- 5.20 (m, 2H); 4.53-4.39 (m, 2H); 4.15-4.1 (m, 2H); 4.02- 3.95 (m, 3H); 1.18 (m, 1H); 1.06 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H); 0.963 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H).	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) ¹ H NMR: (300Hz, DMSO-d ₆) 87.47(s, 1H), 7.32(1H, d, J=4.5Hz), 7.17(1H, d, J=3.6Hz), 7.05(s, 1H), 3.91(2H, d, J=7.5Hz), 6.44(2H, d, J=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) ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 87.76-7.72 (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)	0.14	

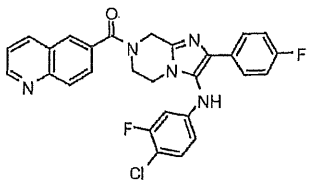
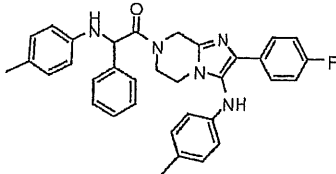
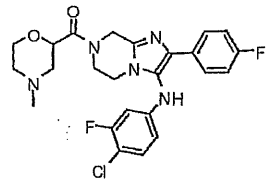
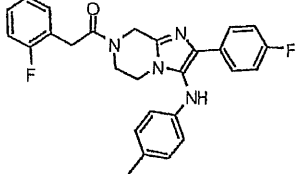
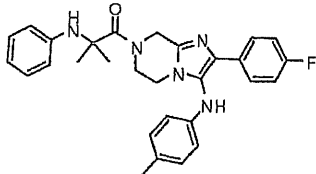
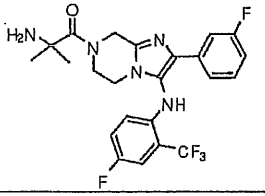
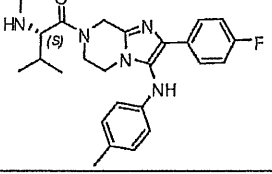
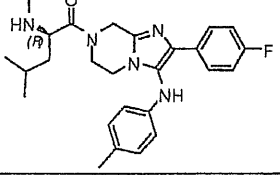
		3.73-3.69 (m, 2H) 3.27-3.23 (m, 2H) 2.05 (s, 2H) .		
332		570.3 (M+1)	1.04	
333		563.2(M+1)	1.11	
334		509.2(M+1)	0.05	
335		565.2(M+1)	2.3	
336		495.2(M+1)	0.04	
337		486.2(M+1)	>10	
338		458.2(M+1)	0.19	

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) H-NMR (300MHz, 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),	6.32	0.564

		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)		
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

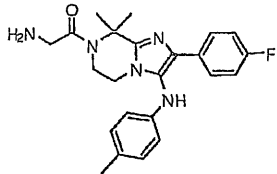
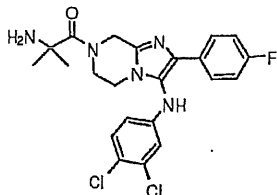
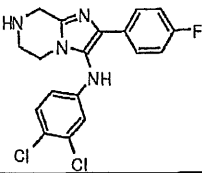
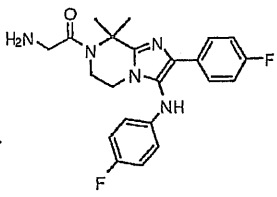
370		516.1 (M+1)	4.35	8.345
371		546.6 (M+1)	1.52	1.283
372		488.2 (M+1)	0.69	0.554
373		474.3 (M+1)	0.43	0.32
374		484.3 (M+1)	0.59	0.248
375		480.2 (M+1)	1.13	0.679
376		436.2 (M+1)	0.06	0.079
377		450.3 (M+1)		0.574

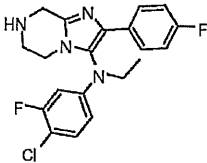
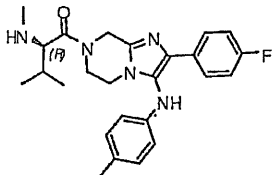
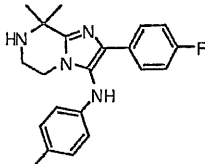
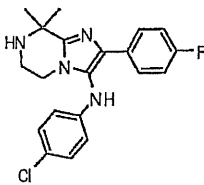
378		450.3 (M+1)	0.06	0.063
379		426.2 (M+1)	0.06	0.05
380		498.3 (M+1)	1.13	1.789
381		392.2 (M+1)	1.97	1.798
382		363.2 (M+1)	1.05	1.039
383		396.2 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.62-7.59 (m, 2H); 7.14-7.04 (m, 2H); 6.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H); 6.65-6.5 (dd, <i>J</i> = 2.7 Hz, <i>J</i> = 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

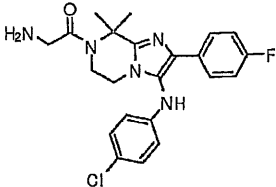
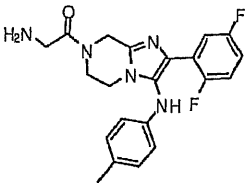
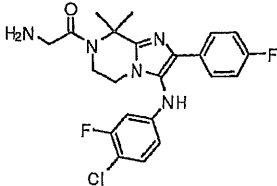
385		398.2 (M+1)	0.02	0.02
386		498.3 (M+1)	2.62	3.028
387		398.2 (M+1)	0.11	0.08
388		498.3 (M+1)	3.22	1.772
389		450.3 (M+1)	0.06	0.051
390		473.3 (M+1)	0.03	0.028
391		441.2 (M+1)	0.01	0.007
392		436.3 (M+1)	0.03	0.039

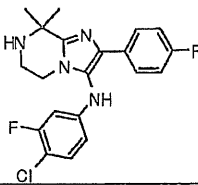
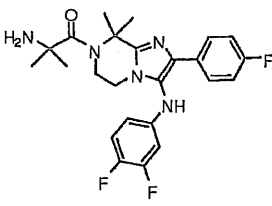
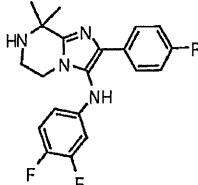
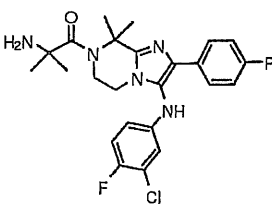
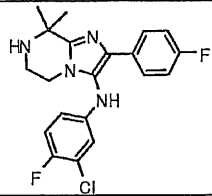
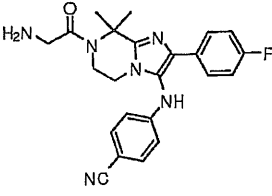
393		446.2 (M+1)	0.02	
394		474.0 (M+1)	0.05	0.043
395		426.2 (M+1)	0.44	0.246
396		440.2 (M+1)	0.03	0.022
397		424.2 (M+1)	2.45	1.673
398		391.2 (M+1)	2.73	2.685
399		436.2 (M+1)	0.22	0.196
400		518.2 (M+1)	0.18	0.105

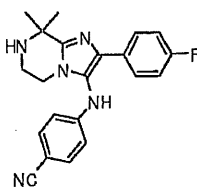
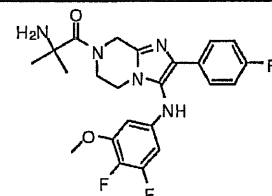
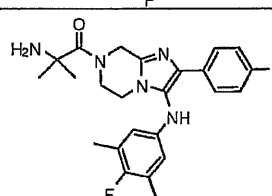
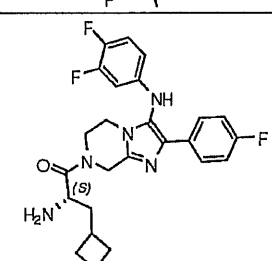
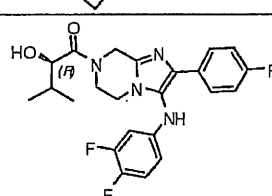
401		434.2 (M+1)	0.02	0.012
402		484.3 (M+1)	0.12	0.122
403		484.3 (M+1)	0.51	0.543
404		420.2(M+1)	0.02	0.012
405		524.2 (M+1)	0.02	0.012
406		412.2 (M+1)	0.06	0.04
407		484.3 (M+1)	0.71	0.523
408		426.2(M+1)	0.93	0.908

409		408.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.79- 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		412.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.61- 7.57 (m, 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). Analisi Elementare: (composto + 0.65 H ₂ O): C, 62.44; N, 16.55; H, 5.79, (calcolato) C =62.54/62.44; N=16.35/16.29; H=5.52/5.61	0.01	0.006

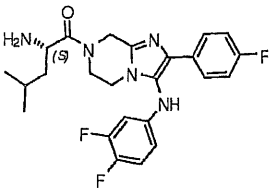
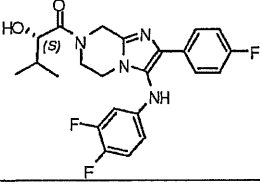
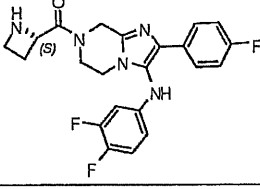
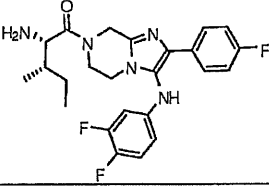
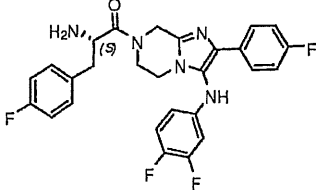
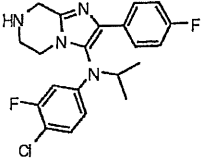
		(sperimentale)		
413		389.1 (M+1) ¹ H NMR: (300Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) 87.59(m, 2H), 7.35(t, J=6.6Hz, 1H), 7.12(t, J=6.6, 2H), 6.68(d, J=8.7Hz, 1H), 6.42(d, J=6.9Hz, 1H), 3.88(d, J=1.5Hz, 2H), 3.68-3.61(m, 2H), 3.57- 3.50(m, 2H), 3.02(t, J=4.2Hz, 2H), 1.04(t, J=5.4Hz, 3H)	0.18	0.131
414		436.2 (M+1)	0.16	0.156
415		351.2 (M+1)	0.01	0.013
416		371.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄ , 400Hz) 87.77- 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).	0.01	0.016

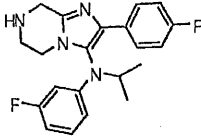
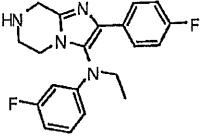
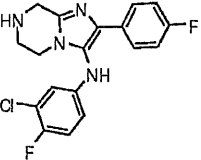
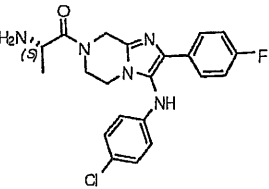
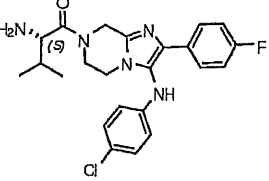
417		428.1 (M+1) ¹H-NMR: (MeOH-<i>d</i>₄, 400Hz) δ7.75- 7.71 (m, 2H), 7.13-7.1 (m, 2H), 6.59 (t <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.95 (s, 6H). Analisi Elementare: (composto + 0.33 H₂O): Analisi Elementare: C, 60.11; N, 15.93; H, 5.57; (calcolato) %C, 60.93/60.79; %N, 15.99/16.08; %H, 5.54/5.40 (sperimentale)	0.01	0.006
418		398.2 (M+1)	0.09	0.146
419		446.2 (M+1) ¹H-NMR: (MeOH-<i>d</i>₄, 400Hz) δ7.59- 7.55 (m, 2H); 7.20-7.13 (m, 3H); 6.60 (dd, <i>J</i> = 10.8 Hz, <i>J</i> = 11.2 Hz, 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).	0.03	0.024

420		389.8 (M+1)	0.02	0.028
421		430.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.73- 7.69 (m, 2H); 7.07-6.99 (m, 3H); 6.46-6.40 (m, 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) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.70- 7.66 (m, 2H); 7.18-7.14 (m, 3H); 7.07 (t, J = 9.2 Hz, 1H); 6.8-6.78 (m, 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) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.68- 7.65(m, 2H); 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.17	0.01	0.012

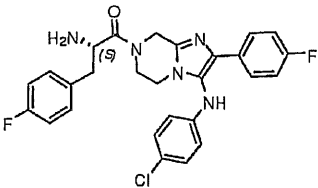
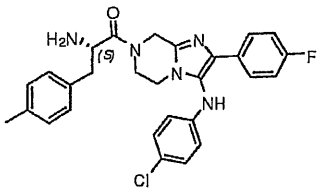
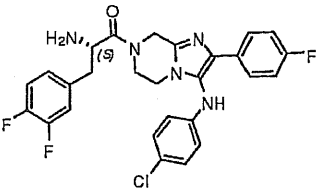
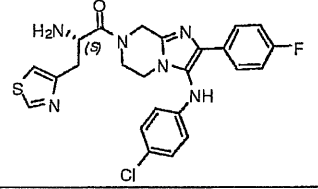
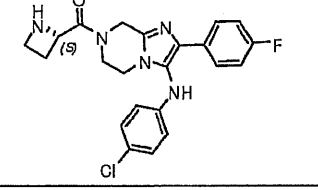
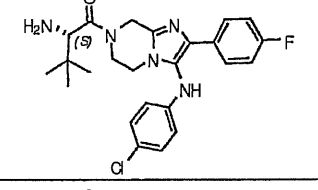
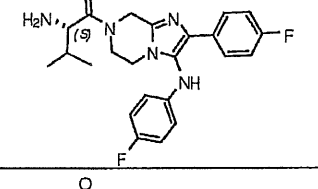
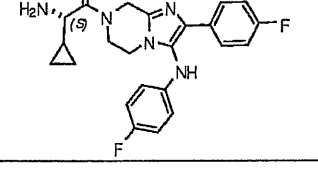
		(t, $J = 8.8$ Hz, 2H); 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 4.07 (s, 2H); 4.03 (s, 2H); 3.82 (m, 2H); 2.06 (s, 6H).		
426		362.1 (M+1) $^1\text{H-NMR}$: (MeOH- d_4 , 400Hz) 7.69 (m, 2H); 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H); 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 4.01 (m, 2H); 3.78 (m, 2H); 1.86 (s, 6H).	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

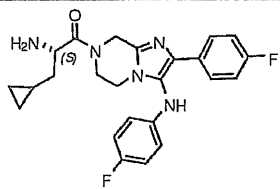
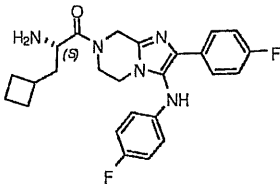
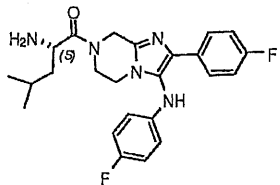
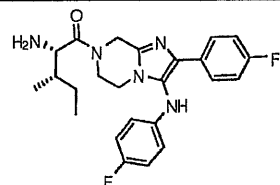
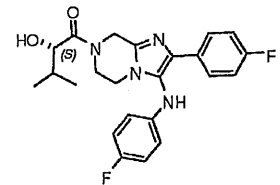
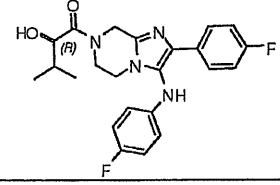
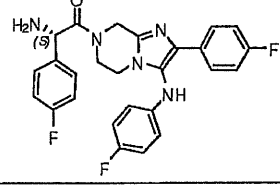
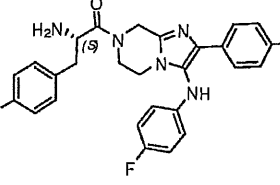
431		499.2(M+1)	0.07	0.08
432		506.2(M+1)	0.06	0.067
433		528.2(M+1)	0.04	0.049
434		444.2(M+1)	0.02	0.019
435		416.2(M+1)	0.05	0.098
436		496.3 (M+1)	0.03	0.052
437		442.2(M+1)	0.02	0.028
438		456.3 (M+1)	0.02	0.023

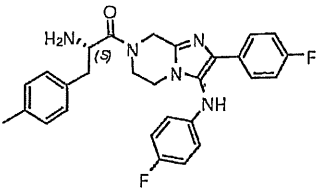
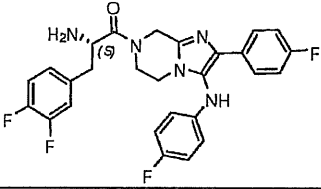
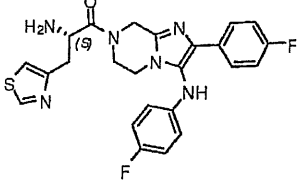
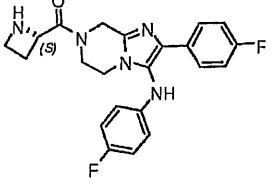
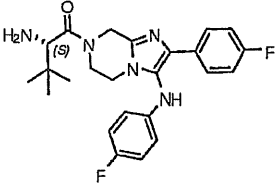
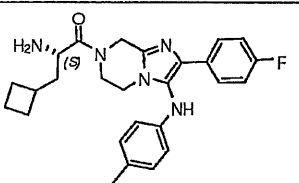
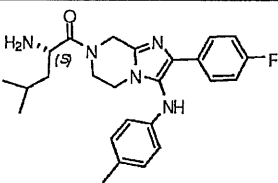
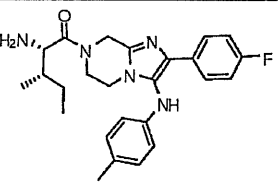
439		458.3 (M+1)	0.03	0.04
440		445.2(M+1)	0.02	0.028
441		428.2(M+1)	0.06	0.081
442		458.2(M+1)	0.02	0.033
443		510.2(M+1)	0.05	0.055
444		403.2 (M+1) ¹ H NMR: (300MHz, CDCl ₃) δ7.60- 7.55(m, 2H), 7.28-7.21(m, 1H), 7.03- 6.97(m, 2H), 6.58-6.53(m, 1H), 6.44- 6.39(m, 1H), 4.29(s, 2H), 4.19-4.10(m, 1H), 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) H-NMR: (DMSO, 300Hz): 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) ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) 8.76-7.71 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05- 6.99 (m, 2H), 6.48-6.41 (m, 2H), 5.44 (s, H), 4.17 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.27- 3.23 (m, 2H)	0.23	
448		414.2 (M+1)	0.02	0.022
449		442.2(M+1)	0.03	0.026

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

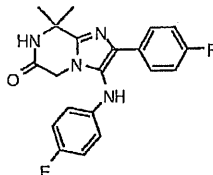
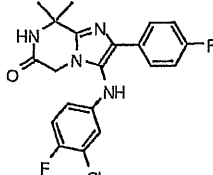
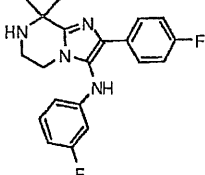
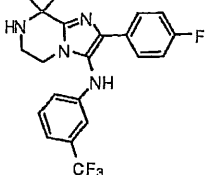
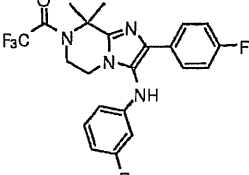
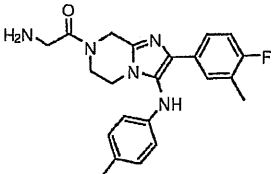
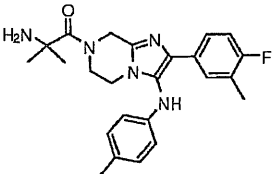
474		488.2(M+1)	0.13	0.088
475		510.0(M+1)	0.04	0.03
476		480.9 (M+1)	0.04	0.027
477		410.0 (M+1)	0.07	0.055
478		440.0 (M+1)	0.06	0.039
479		448.2(M+1)	0.02	0.012
480		436.2(M+1)	0.03	0.022
481		436.2(M+1)	0.02	0.014

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

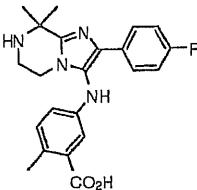
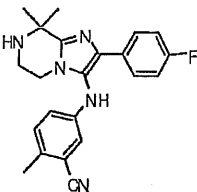
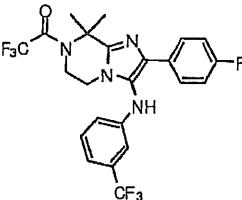
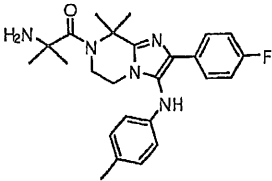
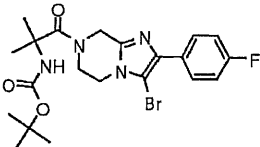
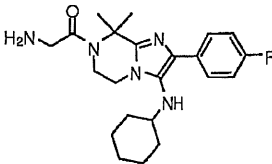
490		512.2(M+1)	0.05	0.033
491		458 (M+1)	0.08	0.055
492		446.2(M+1)	0.05	
493		355.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 8.7.62- 7.58 (m, 2H); 7.12-7.08 (m, 2H); 6.68-6.63 (m, 2H); 6.67 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 3.78 (m, 2H); 1.92 (s, 6H).	0.004	0.005
494		337.2(M+1)	2.82	2.141
495		426.0(M+1)	0.09	0.039
496		442.2(M+1)	0.03	0.008

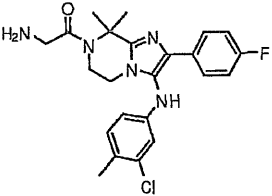
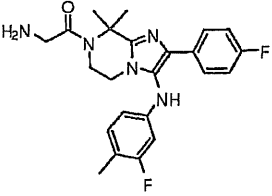
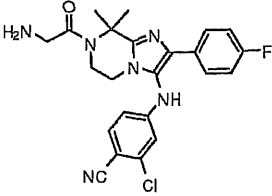
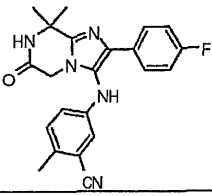
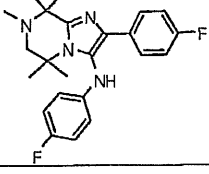
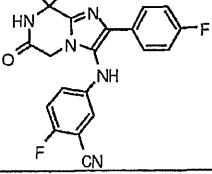
497		357.1(M+1)	8.0	5.825
498		357.1(M+1)	6.34	6.738
499		408.2(M+1)	0.01	0.006
500		419.0 (M+1)	1.56	1.1
501		369.2 (M+1)	0.4	0.305
502		502.3 (M+1)	1.39	1.373
503		450.3 (M+1)	0.12	0.095

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) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.74- 7.70 (m, 2H); 7.21 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H); 6.49-	0.04	0.065

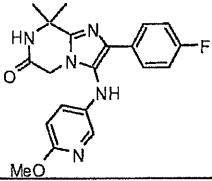
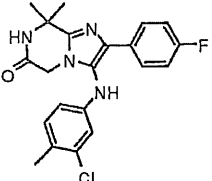
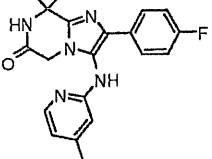
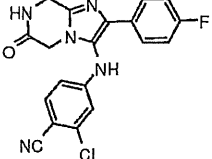
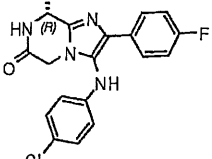
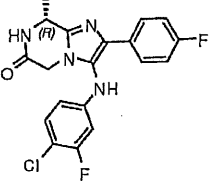
		6.40 (m, 2H); 4.43 (s, 2H);1.72 (s, 6H).		
512		369.2(M+1)	0.19	0.165
513		403.0 (M+1)	0.17	0.195
514		355.1(M+1)	0.03	0.024
515		405.1 (M+1)	0.04	0.034
516		451.2 (M+1)	0.03	0.026
517		394.1 (M+1)	0.05	0.051
518		422.2 (M+1)	4.98	2.888

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) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ 7.61- 7.57 (m, 2H); 7.15-7.07 (m, 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

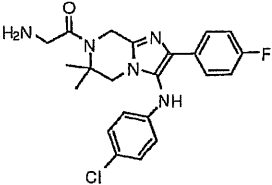
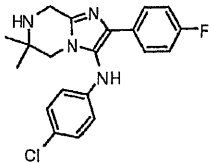
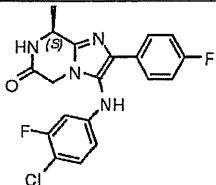
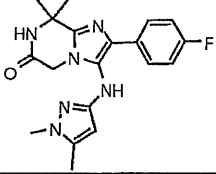
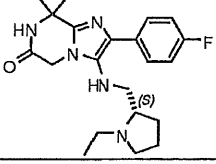
526		395.0 (M+1)	1.12	0.974
527		376.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.61- 7.57 (m, 2H); 7.15-7.07 (m, 4H); 7.02- 7.01(m,1H); 4.0(m,4H); 3.81 (m,2H); 2.01 (s, 6H).	0.004	0.006
528		501.2(M+1)	0.15	0.121
529		436.2(M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.78- 7.75 (m, 2H); 7.06-6.97 (m, 4H); 6.56 (d, 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) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.67- 7.63 (m, 2H);	0.04	0.057

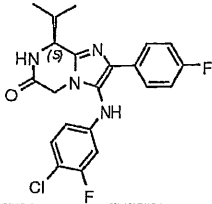
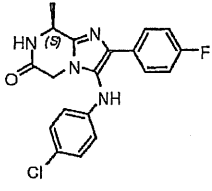
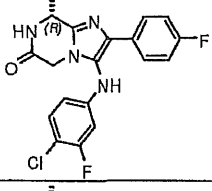
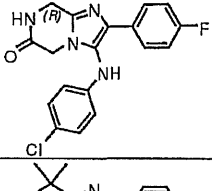
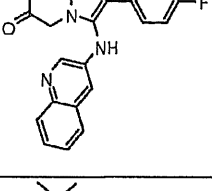
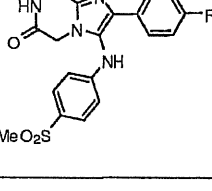
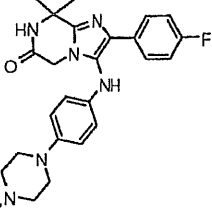
		7.21-7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.15 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 2.72 (m, 1H); 1.95 (s, 6H); 1.72 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 1.46 (m, 1H); 1.1-1.05 (m, 5H).		
532		442.2(M+1)	0.02	0.009
533		426.2(M+1)	0.03	0.022
534		453.2(M+1)	0.04	0.019
535		390.2(M+1)	2.72	2.351
536		397.2(M+1)	6.4	5.93
537		394.2(M+1)	11.91	8.342

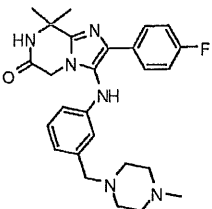
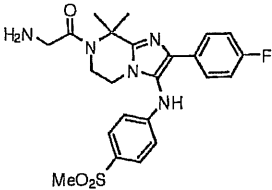
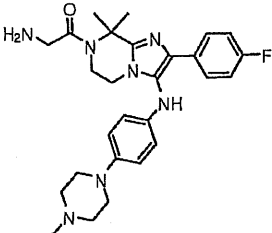
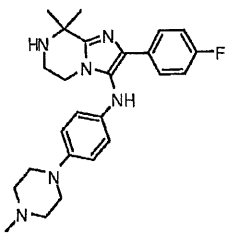
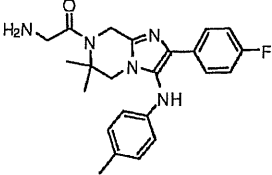
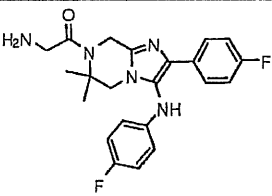
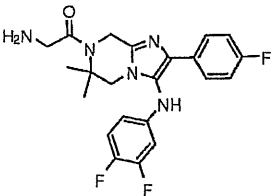
538		407.2(M+1)	7.67	8.065
539		393.2(M+1)	3.06	3.123
540		375.2(M+1) ¹ H-NMR: (300Hz, CD ₃ OD) δ7.74- 7.69(m, 2H), 7.42(s, 1H), 7.13-7.07(m, 2H), 4.84(s, 2H), 4.19- 3.97(6H, m), 1.47(9H, s)	8.42	9.807
541		369.2(M+1)	0.01	0.01
542		369.2(M+1)	0.002	0.003
543		405.2(M+1)	0.17	0.305
544		383.2(M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.65- 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,	0.02	0.037

		3H);1.81 (s, 6H).		
545		382.2(M+1)	3.38	5.618
546		399.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.60-7.56 (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).	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

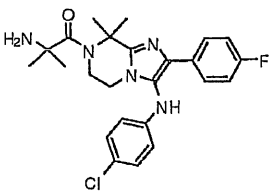
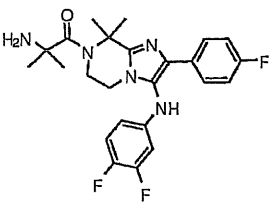
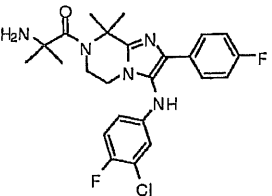
551		421.0 (M+1)	0.04	0.098
552		487.2(M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.72- 7.67 (m, 4H); 7.2 (t, J = 8.8 Hz, 2H); 6.8 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.86 (t, J = 4.4 Hz, 2H); 2.88 (s, 3H); 2.1 (s, 6H).	2.52	4.482
553		451.2(M+1)	2.37	4.658
554		448.0 (M+1)	0.0	0.007
555		391.2(M+1)	0.01	0.016
556		385.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.72- 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,	0.06	0.075

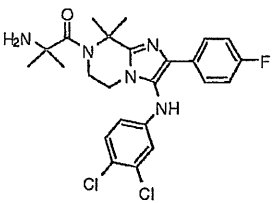
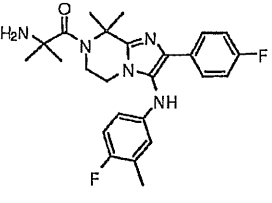
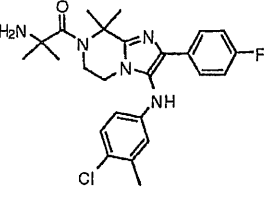
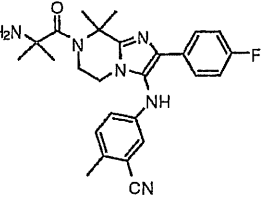
		2H), 1.43 (s, 6H).		
557		428.2 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ 7.74 (m, 2H); 7.19-7.15 (m, 2H); 6.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 4.88 (s, 2H); 4.08 (s, 2H); 3.99 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.54 (s, 6H).	0.02	0.02
558		371.1 (M+1) ¹ H-NMR: (CDCl ₃ , 400Hz) δ 7.75-7.71 (m, 2H); 7.18 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H); 6.99 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 6.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 5.37 (s, NH); 4.15 (s, 2H); 3.49 (s, NH); 3.42 (s, 2H); 1.22 (s, 6H).	0.06	0.089
559		389.0 (M+1)	0.53	0.642
560		369.2(M+1)	3.61	5.219
561		386.2(M+1)	7.17	4.403

562		417.2(M+1)	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

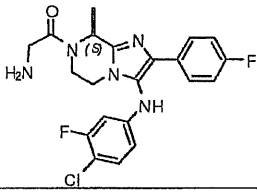
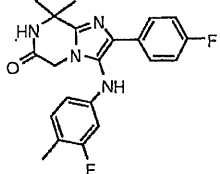
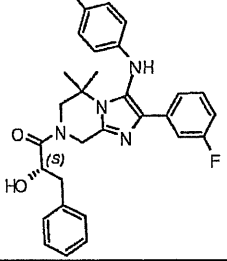
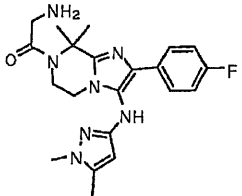
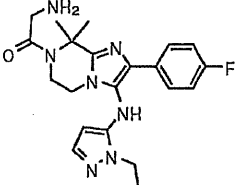
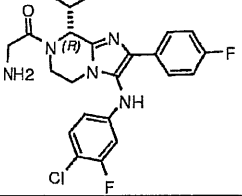
569		463.3 (M+1)	9.27	7.916
570		472.2(M+1)	5.68	5.562
571		492.1 (M+1)	6.2	7.48
572		435.1 (M+1)	11.18	8.73
573		408.2(M+1)	0.04	0.055
574		412.1(M+1)	0.08	0.111
575		430.2(M+1)	0.08	0.081

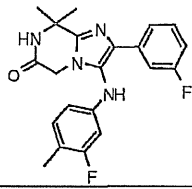
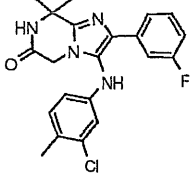
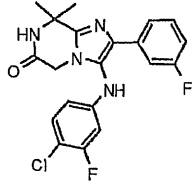
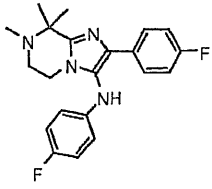
576		446.2(M+1)	0.2	0.234
577		437.1(M+1)	0.63	0.611
578		351.2(M+1)	0.25	0.339
579		355.2(M+1)	0.18	0.146
580		373.2(M+1)	0.15	0.169
581		380.2(M+1)	0.65	0.668
582		471.1 (M+1)	5.56	5.919
583		440.1 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.66 (dd, <i>J</i> = 5.2 Hz, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H); 7.11(t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 6.81(t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 6.72-6.68(m, 2H);	0.01	0.009

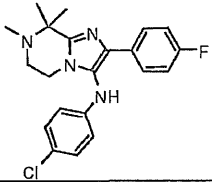
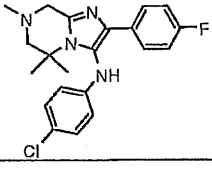
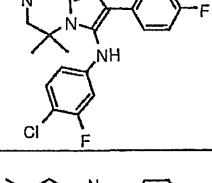
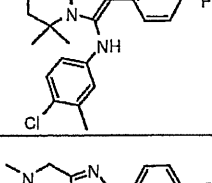
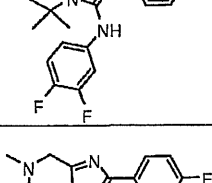
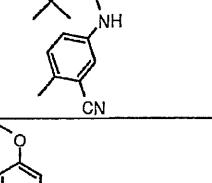
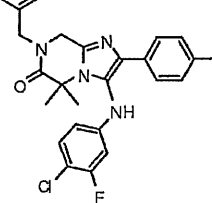
		4.04-3.99 (m, 4H); 2.01 (s, 6H); 1.66 (s, 6H).		
584		456.2 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.60-7.59 (m, 2H); 7.16-7.09 (m, 4H); 6.7(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H); 4.01(m, 4H); 2.01 (s, 6H); 1.65 (s, 6H).	0.02	0.021
585		458.1(M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.63-7.60 (m, 2H); 7.14(t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H); 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, <i>J</i> = 18.8 Hz, 1H); 6.68-6.63 (m, 1H); 6.5 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.01 (m, 2H); 2.01 (s, 6H); 1.66 (s, 6H).	0.01	0.007
586		474.2 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.63-7.59 (m, 2H); 7.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 6.97 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H); 6.84 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H); 4.03 (m, 2H); 4.01 (m, 2H); 2.01 (s, 6H); 1.66 (s, 6H).	0.01	0.007

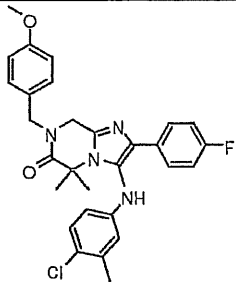
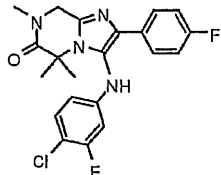
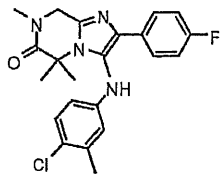
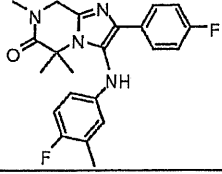
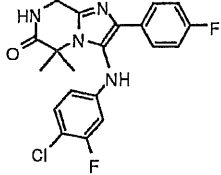
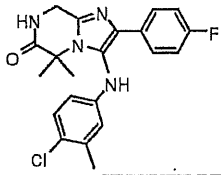
587		491.2(M+1)	0.01	0.012
588		454.2(M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.73-7.70 (m, 2H); 7.21 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 6.87 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H); 6.68 (m, 1H); 4.12 (m, 4H); 2.17 (s, 3H); 2.15 (s, 6H); 1.76 (s, 6H).	0.01	0.004
589		470.2 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.62-7.59 (m, 2H); 7.16-7.06 (m, 3H); 6.66 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H); 6.50 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H); 3.99 (m, 4H); 2.17 (s, 3H); 2.01 (s, 6H); 1.65 (s, 6H).	0.01	0.006
590		461.2(M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> 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).	0.03	0.018

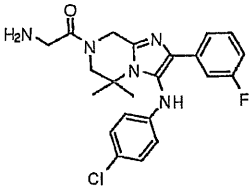
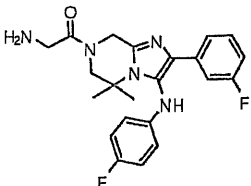
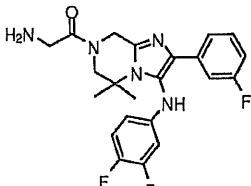
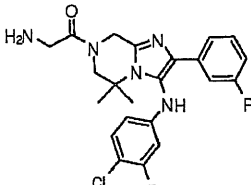
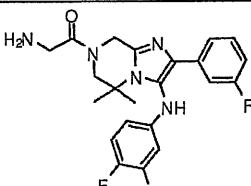
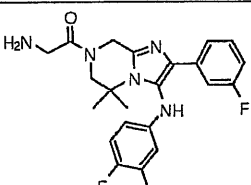
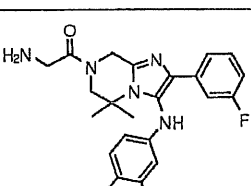
591		481.0(M+1)	0.06	0.046
592		451.2(M+1)	6.01	5.256
593		436.2(M+1)	5.06	3.937
594		408.2(M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 87.58- 7.40 (m, 3H); 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H); 6.99 (m, 2H); 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 5.17-5.14 (m, 2H); 4.28- 3.92 (m, 4H); 2.20 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).	0.02	0.032
595		460.2(M+1)	0.34	0.485
596		432.2(M+1)	0.03	0.029

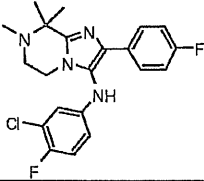
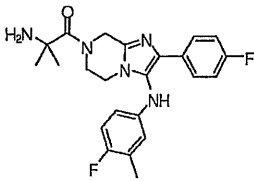
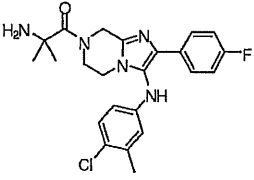
597		432.2(M+1)	0.03	0.024
598		383.2(M+1)	0.04	0.074
599		499.3(M+1)	0.12	0.134
600		412.2 (M+1) ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7.76 (dd, <i>J</i> = 5.2 Hz, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 7.29 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H); 4.26 (s, 2H); 4.16 (s, 2H); 4.00 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 1.92 (s, 6H); 2.14 (s, 6H).	0.07	0.05
601		412.2 (M+1)	3.96	4.117
602		460.2(M+1)	0.17	0.204

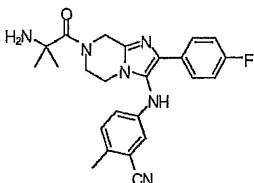
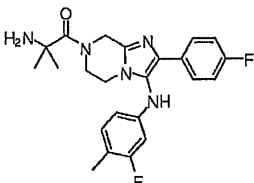
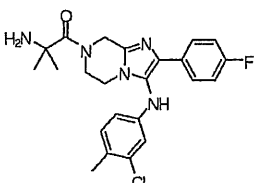
603		383.2(M+1)	0.05	0.073
604		399.2(M+1)	0.04	0.049
605		403.0 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ 7.43 (td, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz 1H); 7.38-7.34 (m,1H); 7.24- 7.18 (m, 1H); 7.11 (t, J = 8.40 Hz, 1H); 6.87-6.8 (m,1 H); 6.37 (dd, J = 11.2 Hz, J = 2.40 Hz 1H); 6.33-6.30 (m,1H); 4.33 (s, 2H), 1.62 (s, 6H).	0.04	0.057
606		369.1 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) 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 (m, 2H); 4.3 (m, 2H); 3.87 (m, 2H); 3.01(s,3H); 1.97 (s, 6H).	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

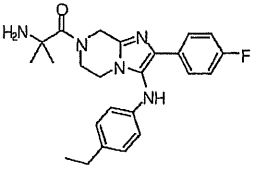
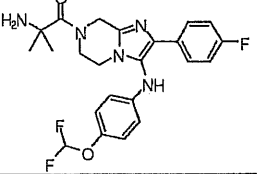
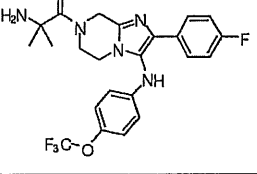
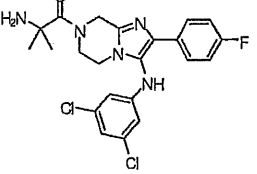
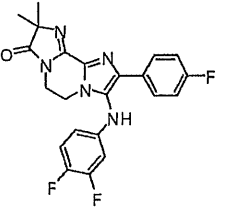
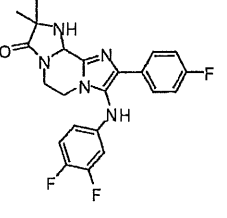
614		519.2(M+1)	5.02	4.524
615		417.0(M+1)	6.41	5.609
616		413.2(M+1)	5.72	4.562
617		397.2(M+1)	6.33	6.878
618		403.8(M+1)	2.13	2.887
619		399.2(M+1)	0.57	0.713

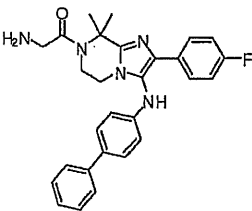
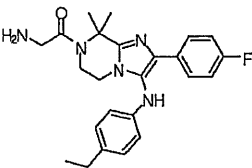
620		428.0 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.48- 7.41 (m,3H); 7.16-7.14 (m,3H); 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 5.17-5.14 (m, 2H); 4.28- 3.92 (m,4H); 1.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).	0.04	0.041
621		412.2(M+1)	0.04	0.045
622		430.2(M+1)	0.1	0.121
623		446.2(M+1)	0.03	0.032
624		446.2(M+1)	0.1	0.167
625		426.2(M+1)	0.17	0.194
626		442.0 (M+1) ¹ H-NMR: (MeOH-d ₄ , 400Hz) δ7.47- 7.39 (m, 2H); 7.19-7.11 (m, 2H); 6.67 (s,	0.02	0.017

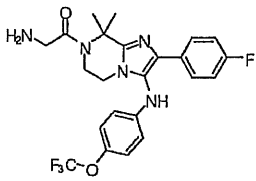
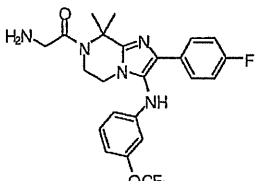
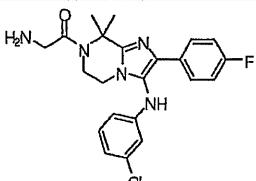
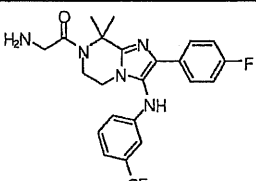
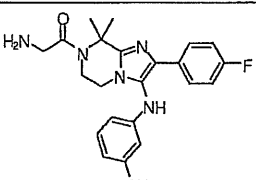
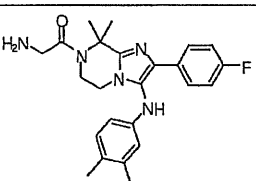
		1H); 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.27-3.91 (m, 2H); 2.24 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).		
627		403.2(M+1)	0.17	0.194
628		426.2 (M+1) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.69-7.73 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62-6.63 (m, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 5.12 (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)	0.033	0.04
629		442.1 (M+1) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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),	0.017	0.023

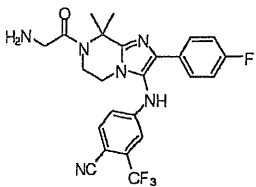
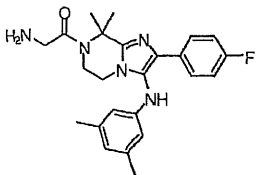
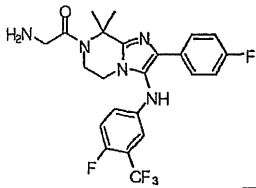
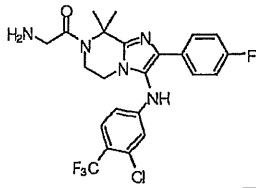
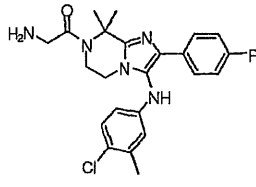
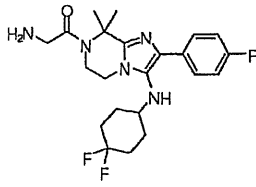
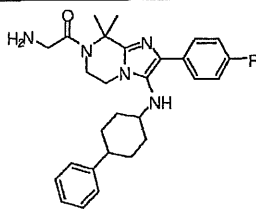
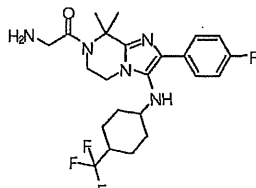
		2.27 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)		
630		433.3 (M+1)	0.035	0.085
631		426.3 (M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.72-7.76 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.27 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.09 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)	0.049	0.062
632		442.2(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.71-7.74 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.27 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 4.09 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)	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

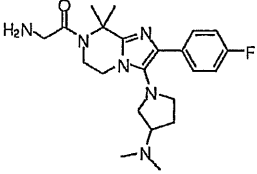
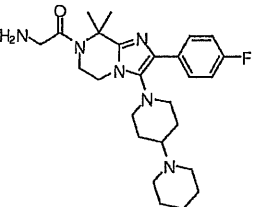
641		422.2(M+1)	0.799	1.285
642		460.2(M+1)	2.01	2.497
643		478.2(M+1)	2.798	2.171
644		462.1(M+1)	0.31	0.49
645		426.1(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.75-7.78 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 3H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.32-6.36 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H)	5.13	7.6
646		428.1 (M+1) ¹ H NMR (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,	5.68	6.13

		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)		
647		470.2(M+1) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.07-4.10 (m, 4H), 3.84 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.09 (s, 6H)	0.279	0.25
648		422.2(M+1) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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),	0.009	0.008

		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)		
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

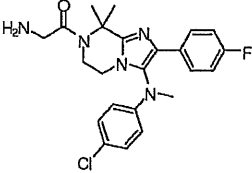
655		487.1(M+1)	0.017	0.02
656		422.1(M+1)	0.006	0.007
657		480.1(M+1)	0.618	1.086
658		496.0(M+1)	0.005	0.006
659		442.6(M+1)	4.39	5.28
660		436.1(M+1)	0.003	0.006
661		476.2(M+1)	0.339	0.52
662		468.1(M+1)	0.038	0.033

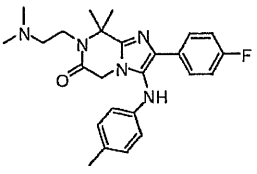
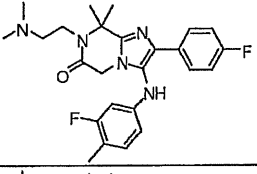
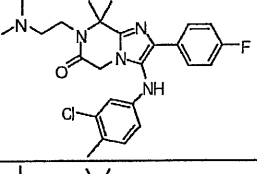
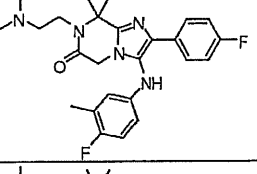
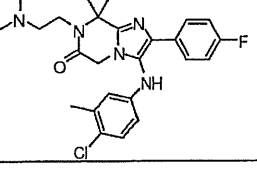
663		456.2(M+1)	1.062	1.658
664		414.2(M+1)	3.69	4.08
665		414.2(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.71-7.74 (m, 2H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.86 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.21-1.30 (m, 2H)	0.102	0.069
666		442.2(M+1)	>10	4.97
667		412.2(M+1)	0.104	0.082

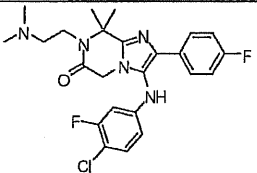
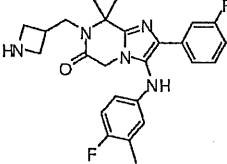
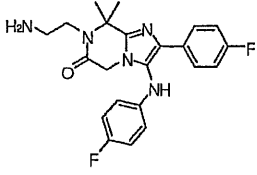
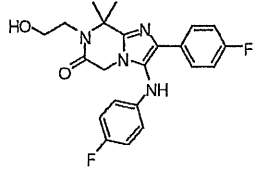
668		415.7(M+1) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.59-7.63 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.01 (s, 6H)	3.43	>10
669		469.7(M+1) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.47-7.51 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.42 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 10.8, 22.4 Hz, 4H), 2.00-2.03 (m, 2H),	3.98	>10

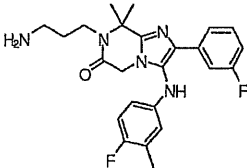
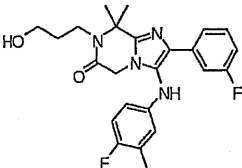
		1.90 (s, 6H), 1.68-1.87 (m, 6H), 1.37- 1.47(m, 1H		
670		386.6(M+1)	0.402	0.711
671		372.3(M+1)	1.286	1.087
672		402.3(M+1)	9.84	7.14
673			8.87	>8.72
674			6.28	6.31
675		446.5(M+1)	0.014	0.021
676		415.7(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.59-7.63 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 4.8 Hz, 2H),	0.032	0.031

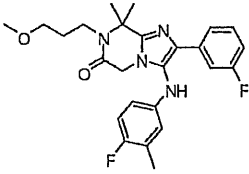
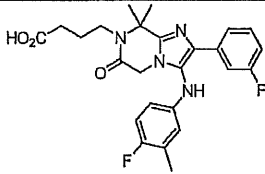
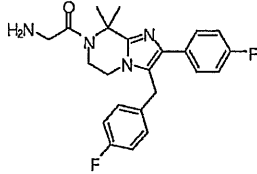
		4.13 (s, 2H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.49- 3.54 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.25- 3.30 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.23- 2.28 (m, 1H), 2.01 (s, 6H)		
677		^{469.7(M+1)} ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.47-7.51 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.42 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 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	0.08	0.076
678		^{415.7(M+1)} ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.59-7.63 (m,	0.053	0.047

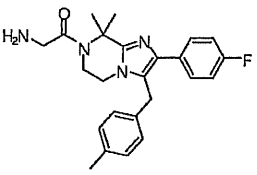
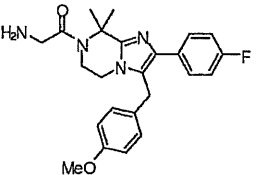
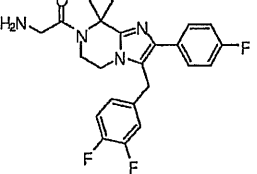
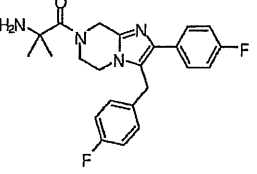
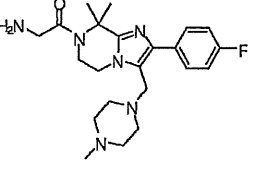
		2H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.88 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.01 (s, 6H)		
679		469.7(M+1) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.47-7.51 (m, 2H), 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	0.173	0.153

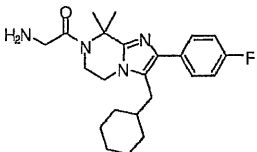
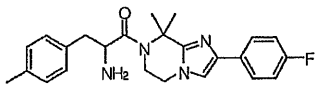
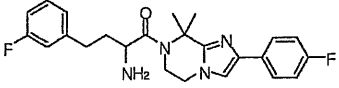
680		415.7(M+1) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.59-7.63 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.01 (s, 6H)	0.085	0.173
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

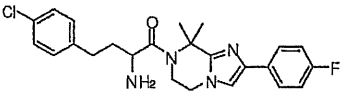
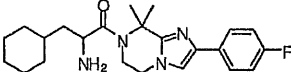
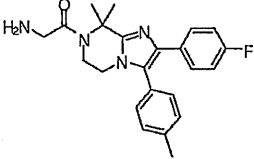
685		474.1(M+1)	0.173	0.131
686		452.2(M+1)	0.628	0.524
687		412.2(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.70-7.74 (m, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.77 (s, 6H)	3.42 (NF54)	3.35
688		413.2(M+1) ¹ H NMR (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

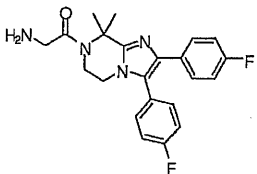
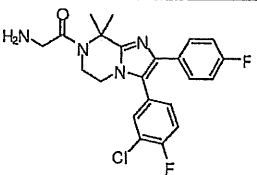
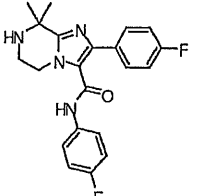
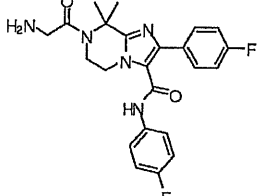
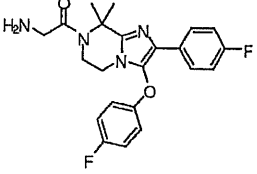
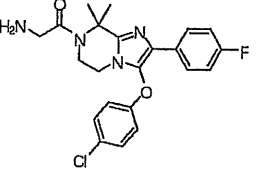
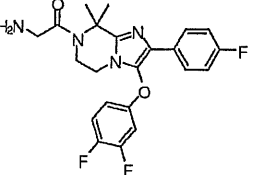
689		440.2(M+1) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.33-7.42 (m, 3H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.70 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.69-6.71 (m, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.25 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.77 (s, 6H)	0.512	0.295
690		441.2(M+1) ¹H NMR (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, <i>J</i> = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 6.57-6.61 (m, 1H), 6.47-6.53 (m, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 3.91 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.17 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)	0.866	0.76

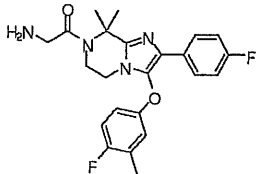
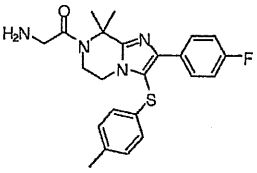
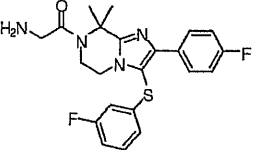
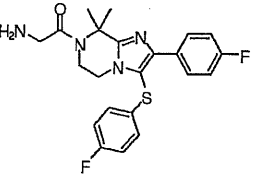
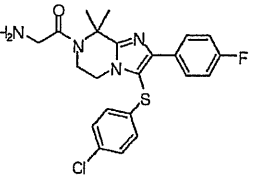
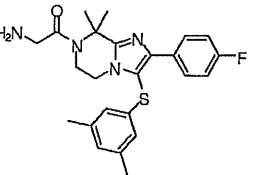
691		455.2(M+1) ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.37-7.43 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.36 (br, 5H), 3.34 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 1.79 (s, 6H)	0.068	0.06
692		469.2(M+1)	6.45	5.34
693		411.2(M+1) ¹H NMR (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)	0.008	0.008

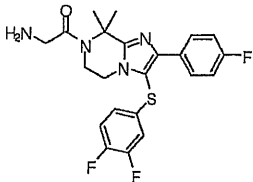
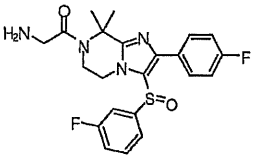
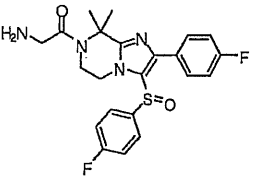
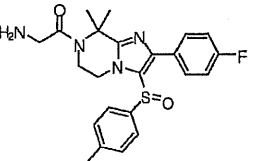
694		407.3(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.59-7.62 (m, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.04-4.08 (m, 4H), 3.80 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)	0.011	0.007
695		423.1(M+1)	0.017	0.019
696		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

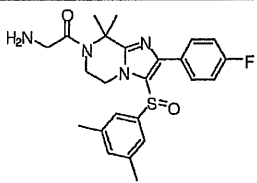
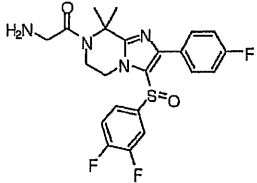
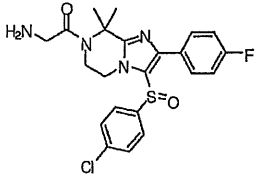
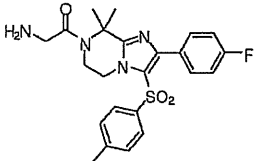
699		399.3(M+1)	0.678 (NF54)	ND
700		407.2(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.73-7.77 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 6H), 4.82-4.86 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.09-3.21 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)	>9.51	7.0
701		425.2(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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),	8.27	7.35

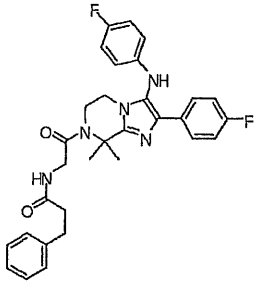
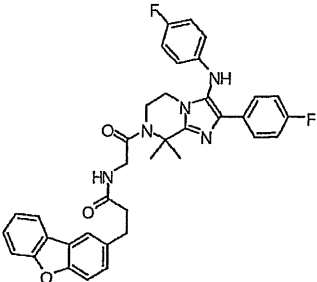
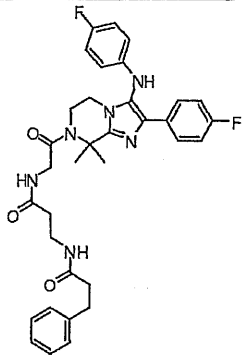
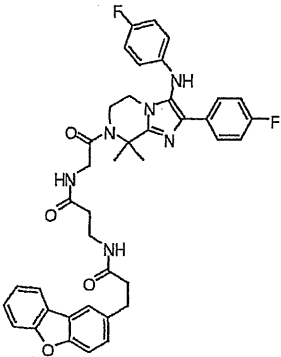
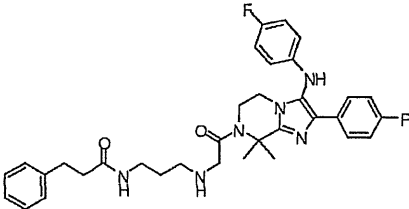
		2.14-2.20 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)		
702		441.2(M+1)	6.03	5.85
703		399.3(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.81 (s, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.60-4.64 (m, 2H), 4.40-4.43 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.70-1.83 (m, 6H), 1.49-1.53 (m, 1H), 1.20-1.42 (m, 4H), 0.99-1.35 (m, 2H)	8.57	8.29
704		393.3(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.42-7.46 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.09-4.12 (m, 4H), 3.82 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (s, 6H)	0.236	0.232

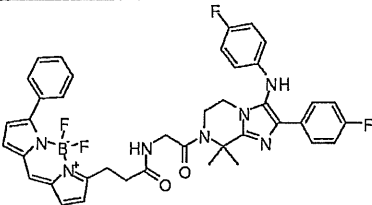
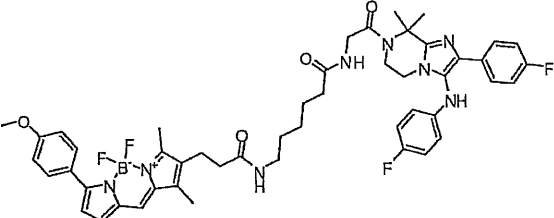
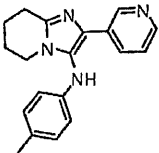
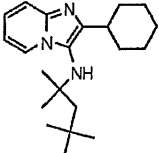
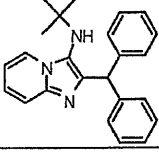
705		397.3(M+1)	1.241	0.76
706		431.2(M+1)	0.252	0.237
707		383.1(M+1)	6.54	>10
708		440.1(M+1)	0.809	1.134
709		413.1(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.67-7.71 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 6H), 4.06 (s, 2H), 4.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.04 (s, 6H)	0.003	0.008
710		429.1(M+1)	0.028 (NF54)	ND
711		431.1(M+1)	0.034 (NF54)	ND

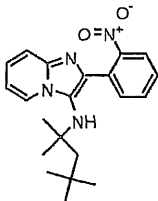
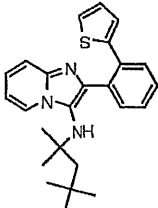
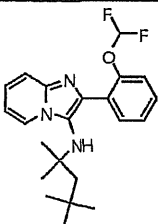
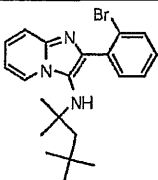
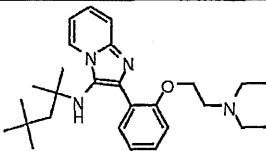
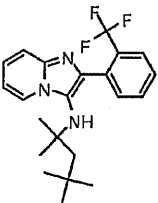
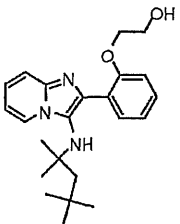
712		427.2(M+1)	0.019 (NF54)	ND
713		425.2(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.83-7.87 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (s, 6H)	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

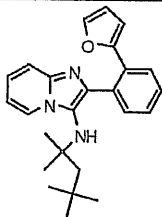
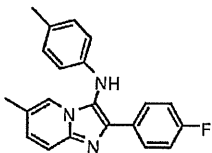
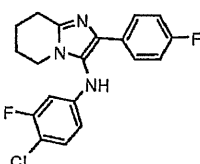
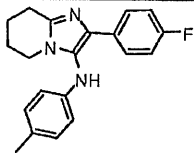
718		447.1(M+1)	0.008	0.006
719		445.1(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.58-7.62 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.67 (s, 6H)	0.481	0.361
720		445.1(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.60-7.63 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.59 (d, J = 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)	0.07	0.069
721		441.0(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.78-7.82 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz,	0.042	ND

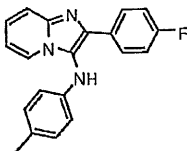
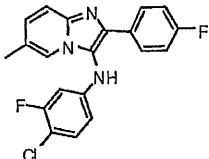
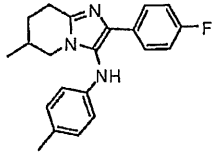
		2H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.77-3.92 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)		
722		455.1(M+1)	0.381	0.281
723		463.1(M+1)	0.089	0.068
724		461.1(M+1) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.70-7.74 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 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

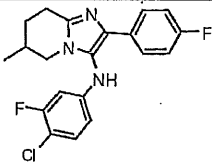
726		544.3(M+1)	1.925	1.48
727		634.3(M+1)	6.56	2.969
728		615.3(M+1)	5.4	1.485
729		705.3(M+1)	>10	6.29
730		601.2(M+1)	1.365	0.474

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) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.27 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (br, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 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) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.09 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 4H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.93(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)	3.44	4.15
749		360.8(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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)	1.053	0.814
750		322.2(M+1)	4.77	4.96

751		318.2(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 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)	1.792	4.55
752		370.8(M+1)	1.619	2.381
753		336.2(M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.65-7.68 (m, 2H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.62(dd, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	0.376	0.592

754		374.8(M+1)	0.104	0.19

Analisi

I composti dell'invenzione possono essere analizzati per misurare la loro capacità di inibire la proliferazione di parassitemia in globuli rossi infettati. La proliferazione è quantificata mediante l'aggiunta di colorante SYBR Green I (INVITROGEN)® che ha una elevata affinità per il DNA a doppio filamento.

L'analisi seguente illustra l'invenzione senza limitare in alcun modo l'ambito dell'invenzione stessa. Tale analisi di proliferazione di parassiti misura l'aumento nel contenuto di DNA dei parassiti usando un colorante di intercalatura di DNA, SYBR Green®.

Il ceppo *P. falciparum* è fatto crescere in un mezzo di coltura completo sino che la parassitemia non raggiunge da 3% a 8% con elettrociti umani O+. 20 µl di mezzo di screening sono dispersi in piastre di analisi a 384 pozzetti. 50 nl di composti dell'invenzione (in DMSO), includenti controlli antimalarici (meflo-china, pirimetammina e artemisinina), sono quindi trasferiti nelle piastre di analisi, come DMSO solamente per servire come controllo negativo per l'inibizione. Quindi, 30 µl di una sospensione di eritrociti infettati da 3D7 *P. falciparum* in mezzo di screening vengono erogati nelle piastre di analisi in modo tale che l'ematocrito finale sia

2,5% con una parassitemia finale di 0,3%. Le piastre sono poste in una incubatrice a 37°C per 72 ore in un ambiente a basso contenuto di ossigeno contenente una miscela gassosa di 93% N₂, 4% CO₂, e 3% O₂. 10 µl di tampone di lisi (saponina, triton-X, EDTA) contenente una soluzione 10X di SYBR Green I® in RPMI sono erogati nelle piastre. Le piastre sono coperte e mantenute a temperatura ambiente per tutta la notte per la lisi dei globuli rossi infettati. L'intensità di fluorescenza viene misurata (eccitazione 425 nm, emissione 530 nm) impiegando il sistema Envision™ (Perkin Elmer). L'inibizione percentuale di 50%, EC₅₀, viene calcolata per ciascun composto.

I composti dell'invenzione hanno una EC₅₀ di 10 µM o meno, preferibilmente inferiore a 1 µM, 750 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM e 50 nM. I composti dell'invenzione possono ritardare in grado significativo l'aumento della parassitemia.

I composti dell'invenzione possono essere analizzati per misurare la loro capacità di inibire la proliferazione del chinetoplastide parassita *Trypanosoma brucei*. La proliferazione è quantificata mediante l'aggiunta di Cell Titer Glo (Promega®), un'analisi di vitalità cellulare luminescente, che misura il numero di cellule vitali in coltura in base alla quantificazione della quantità di ATP cellulare, che è un indicatore di cellule metabolicamente attive.

L'analisi seguente illustra l'invenzione senza in alcun modo limitare l'ambito dell'invenzione stessa. Questa analisi di proliferazione parassitaria misura l'aumento nella crescita

parassitaria usando un'analisi che misura l'attività di ATP, Cell Titer Glo®.

Il ceppo *Trypanosoma brucei* Lister 427 è fatto crescere in mezzo HMI-9 per *Trypanosoma* per la forma di flusso sanguigno di *T. brucei*. 30 µl di mezzo HMI-9 sono distribuiti in piastre d'analisi a 384 pozzetti. 200 nl di composti dell'invenzione (in DMSO), includenti controlli anti-tripanosoma (pentamidina e suramina), sono quindi trasferiti nelle piastre di analisi, come pure in DMSO solamente per servire come un controllo per l'inibizione. Quindi 25 µl di una sospensione di coltura di *T. brucei* in mezzo HMI-9 sono distribuiti nelle piastre di analisi. La concentrazione finale di parassiti in coltura corrisponde a 1,7% di attività di 0,5 µM ATP con Cell Titer Glo® in mezzo HMI-9. Le piastre sono poste in una incubatrice a 37°C per 48 ore in ambiente atmosferico contenente 5% di CO₂. 40 µl di Cell Titer Glo® sono distribuiti nelle piastre. Le piastre sono quindi lette per la luminescenza. L'inibizione percentuale di EC₅₀ è calcolata per ciascun composto.

I composti dell'invenzione hanno una EC₅₀ di 10 µM o meno, preferibilmente inferiore a 1 µM, 750 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM e 50 nM. I composti dell'invenzione possono ritardare significativamente la proliferazione di *T-brucei*. Ad esempio, 2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-5,6-diidro-immidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone (Esempio 412) e 2-ammino-1-(3-(3,4-difluorofenilammino)-2-(4-fluorofenil)-5,6-diidroimmidazo-[1,2-a]-pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-one (Esempio 29) hanno una EC₅₀ di

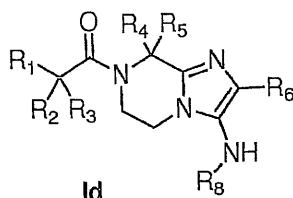
10 μM e 7 μM , rispettivamente.

Si comprenderà che gli Esempi e le forme di realizzazione qui descritti sono solamente per scopi illustrativi e che varie modifiche e vari cambiamenti alla luce di essi possono essere suggeriti a persone esperte nel ramo.

* * * * *

R I V E N D I C A Z I O N I

1. Composto di Formula Id:



in cui:

R_1 è $-NH_2$; R_2 e R_3 sono indipendentemente selezionati da idrogeno e metile;

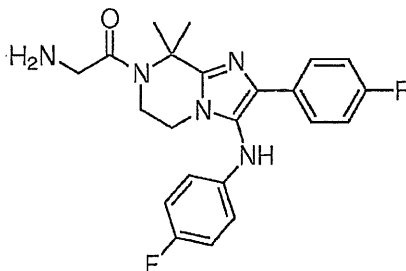
R_4 e R_5 sono indipendentemente selezionati da idrogeno e metile;

R_6 è fenile sostituito con un fluoro; e

R_8 è fenile sostituito con da 1 a 2 radicali indipendentemente selezionati da cloro e fluoro;

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

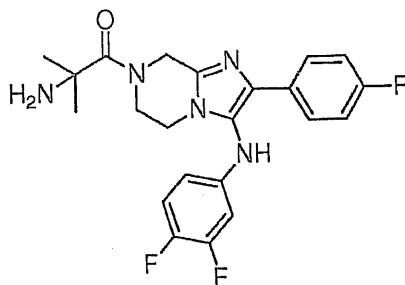
2. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è 2-ammino-1-(2-(4-fluorofenil)-3-(4-fluorofenilammino)-8,8-dimetil-5,6-diidroimmidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etanone avente la formula:



o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

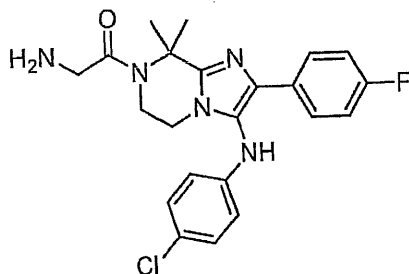
3. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è 2-

ammino-1-(3-(3,4-difluorofenilammino)-2-(4-fluorofenil)-5,6-diidro-
imidazo-[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-one avente la formula:



o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

4. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è 2-
ammino-1-(3-(4-clorofenilammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-
diidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-etanone avente la formula:



o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

5. Composto secondo la rivendicazione 1 selezionato da:

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-

5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]-pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-

5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]-pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(2-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-

5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]-pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

(2S)-2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,

7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,
7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,
7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(3-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,5-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,
7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,5-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,
7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,
8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-
5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(2,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,
7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(2,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,

7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(3-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(4-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(4-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-difluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,4-diclorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-[(8R)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[(8S)-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8-metil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

2-ammino-1-[2-(3-fluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)ammino]-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il]etan-1-one;

(2R)-2-ammino-1-{3-[(4-cloro-3-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}propan-1-one;

2-ammino-1-(3-((3,4-difluorofenil)ammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-diidroimmidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-(3-((3-cloro-4-fluorofenil)ammino)-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5,6-diidroimmidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3-cloro-4-fluorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one;

2-ammino-1-{3-[(3,5-diclorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2-metilpropan-1-one; e

2-ammino-1-{3-[(3-clorofenil)ammino]-2-(4-fluorofenil)-8,8-dimetil-5H,6H,7H,8H-immidazo[1,2-a]pirazin-7-il}etan-1-one;

o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

6. Composizione comprendente un composto secondo una qualsiasi

delle rivendicazioni da 1 a 5 e un veicolante farmaceuticamente accettabile.

7. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 per l'uso nel trattamento di una malattia correlata a Plasmodium, in cui il composto è opzionalmente in combinazione con un secondo agente.

8. Uso di un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5 nella produzione di un medicinale per trattare una malattia correlata a Plasmodium, in cui il composto è opzionalmente in combinazione con un secondo agente.

9. Composto per l'uso nel trattamento di una malattia correlata a Plasmodium secondo la rivendicazione 7, o l'uso della rivendicazione 8, in cui la malattia correlata a Plasmodium è la malaria.

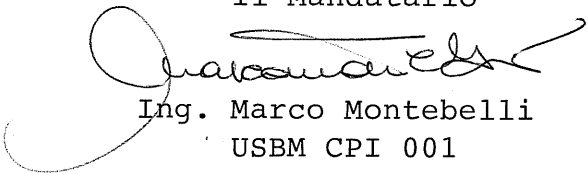
10. Composto per l'uso nel trattamento di una malattia correlata a Plasmodium secondo la rivendicazione 7, o l'uso della rivendicazione 8, in cui il secondo agente è selezionato tra un inibitore di chinasi, un farmaco antimalarico e un agente anti-infiammatorio.

11. Composto per l'uso nel trattamento di una malattia correlata a Plasmodium o l'uso della rivendicazione 10, in cui il farmaco antimalarico è selezionato da proguanile, clorproguanile, trimetoprim, cloroquina, meflochina, lumefantrina, atovaquone, pirimetamina-solfadossina, pirimetamina-dapsone, alofantrina, chinina, chinidina, amodiachina, amopirochina, solfonammidi, artemisinina, arteflene, artemetere, artesunato, primachina, e pironaridina.

12. Composto per l'uso nel trattamento di una malattia correlata a Plasmodium o l'uso della rivendicazione 11, in cui, nel trattamento, il composto viene somministrato prima del, simultaneamente col, o dopo il secondo agente.

Dogana, 14/07/2014

In fede
Il Mandatario



Ing. Marco Montebelli
USBM CPI 001