

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 153**

51 Int. Cl.:

C07D 241/16 (2006.01)

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2018** **E 21200585 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 3964501**

54 Título: **Derivados de imidazopirazina, procedimiento para la preparación de los mismos, y sus usos como luciferinas**

30 Prioridad:

28.04.2017 EP 17168838

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

25.11.2024

73 Titular/es:

**INSTITUT PASTEUR (50.0%)
25-28 rue du Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15, FR y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JANIN, YVES-LOUIS;
COUTANT, ELOI, PAUL;
HERVIN, VINCENT;
GAGNOT, GLWADYS;
JACOB, YVES;
GOYARD, SOPHIE y
ROSE, THIERRY**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 989 153 T3

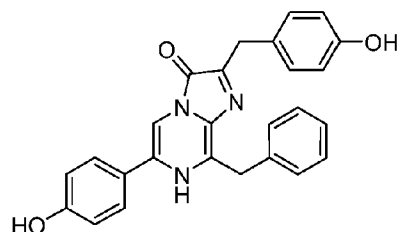
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

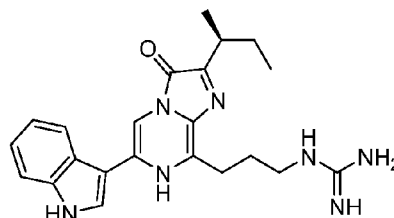
Derivados de imidazopirazina, procedimiento para la preparación de los mismos, y sus usos como luciferinas

La presente invención pertenece al campo de la bioluminiscencia en biología y/o medicina. En particular, la invención proporciona derivados de imidazopirazina, procedimientos para la preparación de los mismos, y sus usos como luciferinas.

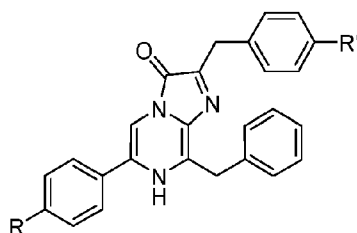
En el pasado reciente, los sistemas indicadores bioluminiscentes, hechos de una luciferasa/fotoproteína expresada y una luciferina, se han convertido en herramientas importantes en muchos campos de investigación, tal como estudios biológicos y bioquímicos, formación de imágenes de células completas o animales, diagnósticos, así como en muchos tipos de cribados de posibles actividades biológicas de moléculas pequeñas. Se han utilizado pocos tipos de luciferinas como indicadores bioluminiscentes para tales ensayos. Las luciferinas de luciérnaga relativamente grandes (es decir, 65 kDa) que requieren una luciferina, oxígeno y ATP se adaptaron inicialmente y, más tarde, luciferinas más pequeñas (es decir, 19-35 kDa) de origen marino a menudo se encontraron más apropiadas ya que son independientes de ATP y más pequeñas. Muchos tipos de luciferinas y fotoproteínas que se unen a calcio que se encuentran en un conjunto muy diverso de criaturas marinas en realidad usan luciferinas con un sistema de anillo de imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona. La coelenterazina (1) es el sustrato natural de las fotoproteínas de Cnidaria *Aequorea*, *Mitrocoma*, *Obelia*, y *Periphylla*, o la fotoproteína de *Clytia* hidróide. Además, también es el sustrato natural de las luciferinas del pensamiento marino *Renilla*, el camarón *Oplophorus*, y los copépodos planctónicos *Gaussia* y *Metridia*. Finalmente, la luciferina de *Vargula*/vargulina (2) es el sustrato de las luciferinas de los ostrácodos *Conchoecia* y *Vargula* o el pez *Porichthys*.



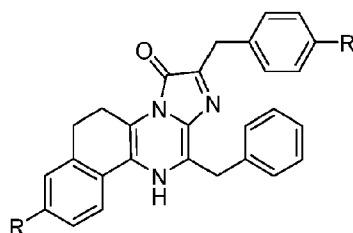
coelenterazina (1)

luciferina de *Vargula* (2)

Numerosas investigaciones se han centrado en la mejora de dichos sistemas bioluminiscentes. El uso de análogos de luciferina tal como los compuestos 4-9 en combinación con diversas formas de luciferinas de *Renilla* condujeron a señales con cambio de color púrpura y/o una más intensa.

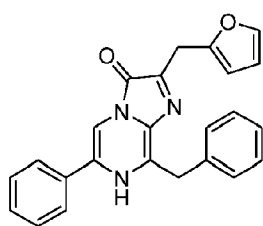
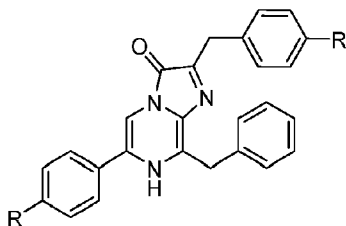


4: R = H, R' = H
 5: R = OH, R' = H
 6: R = OMe, R' = OMe

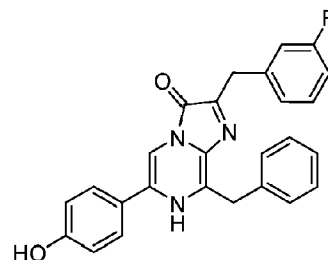


7: R = OMe, R' = OMe
 8: R = OMe, R' = F
 9: R = OH, R' = OH

Otro logro provino del uso de luciferinas artificiales hechas de fragmentos catalíticos modificados de luciferasa de *Oplophorus* en combinación con una variedad de sustratos no naturales. Se obtuvieron así señales fuertemente mejoradas con furimazina (12).

**12**

4 (bis-CTZ): R = H, R' = H
13 (6h-f-CTZ): R = H, R' = F
14 (h-CTZ): R = OH, R' = H
15 (f-CTZ): R = OH, R' = F



16 (3me-CTZ): R = Me
17 (3meo-CTZ): R = OMe
18 (3iso-CTZ): R = OH

Con muchos de estos sistemas de luciferina/luciferasa artificiales, se observaron mejoras en la intensidad de la señal de bioluminiscencia así como en su duración en comparación con el uso de las luciferasas de tipo natural correspondientes y su sustrato natural coelenterazina (1).

- 5 Sin embargo, existe la necesidad de sistemas bioluminiscentes que proporcionen una señal más fuerte (con una relación señal/ruido más alta) durante más tiempo. De hecho, el uso de tales sistemas como indicadores en cribados de alto rendimiento requiere una fuerte señal de bioluminiscencia durante al menos 30 minutos para permitir retrasos inherentes a los procedimientos robóticos. Además, cuanto más fuerte sea la señal de un ensayo dado, mayor será la posibilidad de miniaturización de este ensayo, lo cual es deseable cuando se considera el coste involucrado en la realización de grandes campañas de cribado de alto rendimiento. En la formación de imágenes de células completas, también es deseable en muchos casos una alta intensidad bioluminiscente inicial así como una alta relación de "señal bioluminiscente" sobre "ruido quimioluminiscente". Por ejemplo, tal intensidad de señal puede permitir el diseño de herramientas biológicas muy diversas basadas en el uso de una luciferasa pequeña (hasta ahora 19 kDa para las más pequeñas), una luciferina y un microscopio común en lugar de las muchas herramientas basadas en la monitorización de una señal de fluorescencia, que requiere el uso de un fluoróforo, tal como la proteína verde fluorescente más grande (27 kDa), y un microscopio con un dispositivo para iluminar este fluoróforo en una longitud de onda dada para detectar una señal en la longitud de onda emisora del fluoróforo.

Además, las condiciones de almacenamiento recomendadas de estas luciferinas (en solución o como polvo seco) requieren el uso de temperaturas muy bajas (-80°C) ya que se ha notificado que las soluciones de dichos compuestos son muy inestables durante la noche a temperatura ambiente (documento US 20140302539).

Kongiinda et al. (Chemistry - An Asian Journal 2011, 6, 2080-2091) divulga 2-bencil-6-(4-hidroxifenil)-8-bencil-3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina en la que el 2-bencilo está sustituido con flúor en la posición 2 y en las posiciones 2 y 6.

El documento CN 105 968 114 divulga 2-bencil-6-fenil-8-bencil-3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina en la que el 6-fenilo está sustituido con flúor en la posición 4.

Guiliani et al. (Tetrahedron Letters 2012, 53(38), 5114-5118) divulga 2-bencil-6-(4-hidroxifenil)-8-bencil-3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina en la que el 8-bencilo está sustituido con cloro en la posición 4.

Isobe et al. (Tetrahedron 2002, 58(11), 2117-2126) divulga 2-bencil-6-(4-hidroxifenil)-8-bencil-3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina en la que el 2-bencilo está sustituido con flúor en 2-fluoro o 3-fluoro.

Levi et al. (Journal of the American Chemical Society 2007, 129, 11900-11901), el documento US 2015/212078, y el documento US 2012/107849 divulgan derivados de bisdesoxicoelenterazina.

Modha et al. (Journal of Organic Chemistry 2011, 76(3), 846-856) divulga análogos de nucleósidos que contienen pirazina.

El documento US 2015/344936 también describe análogos de coelenterazina.

Saha et al. (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2013, 23, 1013-1016) divulga ma'edaminas A and B de productos naturales marinos.

El documento WO 2017/142852 divulga 2-bencil-6-fenil-8-bencil-3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina en la que el 6-fenilo está sustituido con flúor, alcoxi, CF₃ o es reemplazado por un furano o tiofeno opcionalmente sustituidos.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una alternativa a las luciferinas convencionales, que conduzcan a señales de bioluminiscencia sustancialmente mejores en términos de intensidad, relación señal/ruido y/o duración.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar precursores estables de luciferinas, almacenables en condiciones convenientes antes de su uso.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método fácil, versátil y fiable de desprotección de estos

precursores estables de luciferinas. En particular, un método de desprotección tan fácil no requeriría llevarse a cabo bajo gas inerte.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento versátil y fiable de preparación de dichas luciferinas y precursores de luciferina, que dan acceso al espacio químico inexplorado que rodea a estos compuestos y/o permiten la preparación y purificación a escala de kilo.

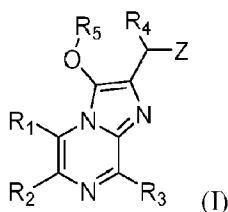
Los inventores han demostrado por primera vez que los compuestos de fórmula (I) pueden desprotegerse fácilmente poniéndolos en contacto con un ácido fuerte.

Además, los inventores han demostrado por primera vez que una selección de derivados de imidazopirazina produce excelentes señales bioluminiscentes.

En particular, los inventores han descubierto que los compuestos de fórmula (III) proporcionan señales bioluminiscentes notablemente mejoradas, en términos de intensidad, relación señal/ruido y/o duración, en comparación con sustratos previamente notificados tal como la furimazina (12).

El objeto de la presente invención se define en el presente documento mediante las reivindicaciones 1 a 9.

Por tanto, en un aspecto, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, al uso de un compuesto de la siguiente fórmula (I) en presencia de una solución que comprende un ácido fuerte para detectar y/o medir la actividad enzimática de una proteína luminógena, *in vitro*, *in cellulo* o *ex vivo*;



en donde:

R₁ representa H o un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁;

R₂ representa un grupo seleccionado de grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₂;

o R₁ y R₂ juntos forman con los dos átomos de carbono a los que están unidos respectivamente un grupo cicloalqueno C₅-C₇, un grupo heterocicloalqueno C₄-C₇, o un areno C₆-C₁₀, estando dichos grupo cicloalqueno C₅-C₇ y grupos heterocicloalqueno C₄-C₇ condensados con un areno C₆-C₁₀, estando dichos grupo cicloalqueno C₅-C₇, grupo heterocicloalqueno C₄-C₇, areno C₆-C₁₀, grupo cicloalqueno C₅-C₇ y grupos heterocicloalqueno C₄-C₇ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁₂;

R₃ representa H, un alquilo C₁-C₆, un grupo aralquilo, un grupo hetaralquilo o un grupo heterocicloalquil-CH₂-, estando dicho grupo alquilo C₁-C₆, grupo aralquilo, grupo hetaralquilo y grupo heterocicloalquil-CH₂- opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₃;

R₄ representa H o un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₄;

R₅ representa un grupo -C(=O)R_a o un grupo -C(=O)OR_a, estando dichos grupo C(=O)R_a y grupo -C(=O)OR_a opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₅;

R_a representa H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un arilo C₆-C₁₀, o un grupo aralquilo, estando dichos grupo alquilo C₁-C₆, grupo cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y grupo aralquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y_a;

Z representa un arilo C₆-C₁₀, grupos heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, un alquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₃-C₇, un heterocicloalquilo C₄-C₇, seleccionándose Z en particular de fenilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo y dioxolanilo, estando dicho arilo C₆-C₁₀, grupos heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y_z;

seleccionándose dichos grupos Y₁, Y₂, Y₁₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y_a e Y_z cada uno independientemente de:

- un alquilo C₁-C₆;
- un cicloalquilo C₃-C₇;
- un arilo C₆-C₁₀;
- un grupo heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros;
- 5 — un halógeno, en particular -F;
- un grupo -CF₃;
- un grupo -CN;
- un grupo -OR_i;
- un grupo -OSO₃H;
- 10 — un grupo -NR_iR_{ii};
- un grupo guanidinilo;
- un grupo -C(=O)OR_a, siendo R_a como se definió anteriormente;

15 R_i y R_{ii} cada uno representa independientemente H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo aralquilo o un grupo protector *ad hoc*; o forma junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocicloalquilo C₄-C₇.

La presencia del ácido fuerte permite la obtención del correspondiente compuesto desprotegido (después de la eliminación del resto R₅), que es una luciferina, es decir, en el marco de la presente invención una imidazopirazinona capaz de emitir fotones en condiciones básicas y/o en presencia de una proteína luminógena, en particular una enzima adecuada denominada luciferasa.

20 Dicha luciferina, que puede estar en presencia del ácido fuerte, puede usarse diluida en un medio tamponado, p. ej. que comprende ácido 2-(N-morfolin)etanosulfónico (MES), tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) y/o solución salina tamponada con fosfato (PBS), preferiblemente que conduzca a un pH de entre 6 y 9, más preferiblemente que conduzca a un pH de entre 7 y 8, para detectar y/o medir la actividad enzimática de una proteína luminógena, *in vitro*, *in cellulo* o *ex vivo*.

25 En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, el ácido fuerte es ácido clorhídrico.

En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, la solución que comprende un ácido fuerte es una solución de ácido clorhídrico etanoico.

En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, la fracción volumétrica de ácido clorhídrico (37% en agua) en dicha solución es del 0,1 al 10%, en particular aproximadamente el 1%.

30 Una vez realizada la desprotección, el compuesto desprotegido correspondiente en presencia de la solución que comprende el ácido fuerte puede usarse directamente en medios tamponados conocidos por el experto en la técnica, sin necesidad de neutralización antes de dicho uso en medios tamponados.

35 Por tanto, el compuesto de la siguiente fórmula (I) se pone en contacto en particular con un ácido fuerte antes de ser utilizado en un medio tamponado para detectar y/o medir la actividad enzimática de una proteína luminógena, *in vitro*, *in cellulo* o *ex vivo*.

40 En otros términos, el compuesto de la siguiente fórmula (I) puede usarse en presencia de una solución que comprende un ácido fuerte (que permite la desprotección de dicho compuesto de la siguiente fórmula (I)) para detectar y/o medir la actividad enzimática de una proteína luminógena, *in vitro*, *in cellulo* o *ex vivo*, en particular después de la dilución del compuesto desprotegido en un medio tamponado (p. ej., MES, TRIS, HEPES, PBS) conduciendo preferiblemente a un pH de entre 6 y 9, conduciendo más preferiblemente a un pH de entre 7 y 8.

En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R₁ representa H.

En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R₄ representa H.

En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R₅ representa (C=O)Me.

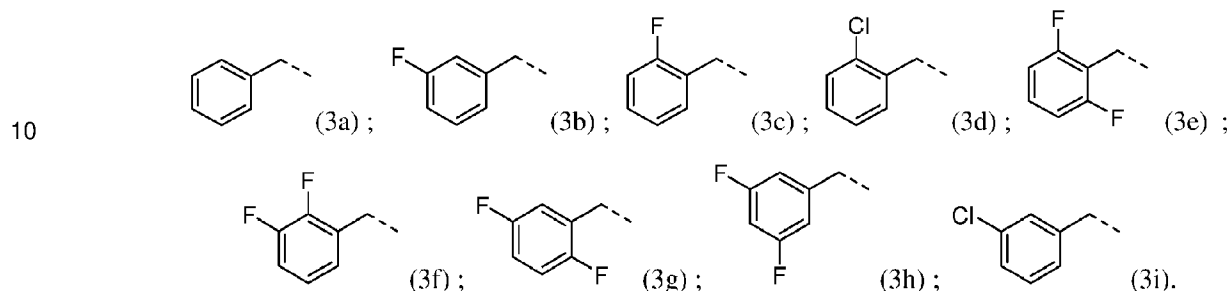
En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R₃ representa un grupo aralquilo o

un grupo heteralquilo, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente.

En una realización más particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R_3 representa un bencilo, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente, en particular con al menos un halógeno, más particularmente F.

- 5 En una realización aún más particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R_3 representa un bencilo, sustituido con al menos un halógeno, más particularmente F. En este caso, R_3 puede representar un bencilo, sustituido con un halógeno, más particularmente F, o un bencilo, sustituido por dos halógenos que sean idénticos o diferentes, más particularmente F y/o Cl, siendo la sustitución por ejemplo en 2,3; 2,5; 2,6 o 3,5.

Por ejemplo, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:



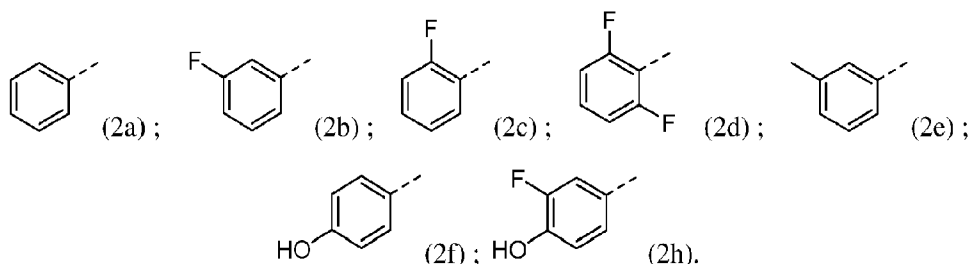
En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R_2 representa un fenilo, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente,

representando R_2 en particular un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo Y_2 seleccionado de:

- 15
- un alquilo C_1-C_6 , en particular un metilo;
 - un halógeno, en particular F;
 - un grupo $-OR_i$;

representando H, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo aralquilo o un grupo protector *ad hoc*, representando R_i en particular H, Me o Bn, representando R_i más particularmente H;

- 20 seleccionándose R_2 más particularmente del grupo que consiste en:

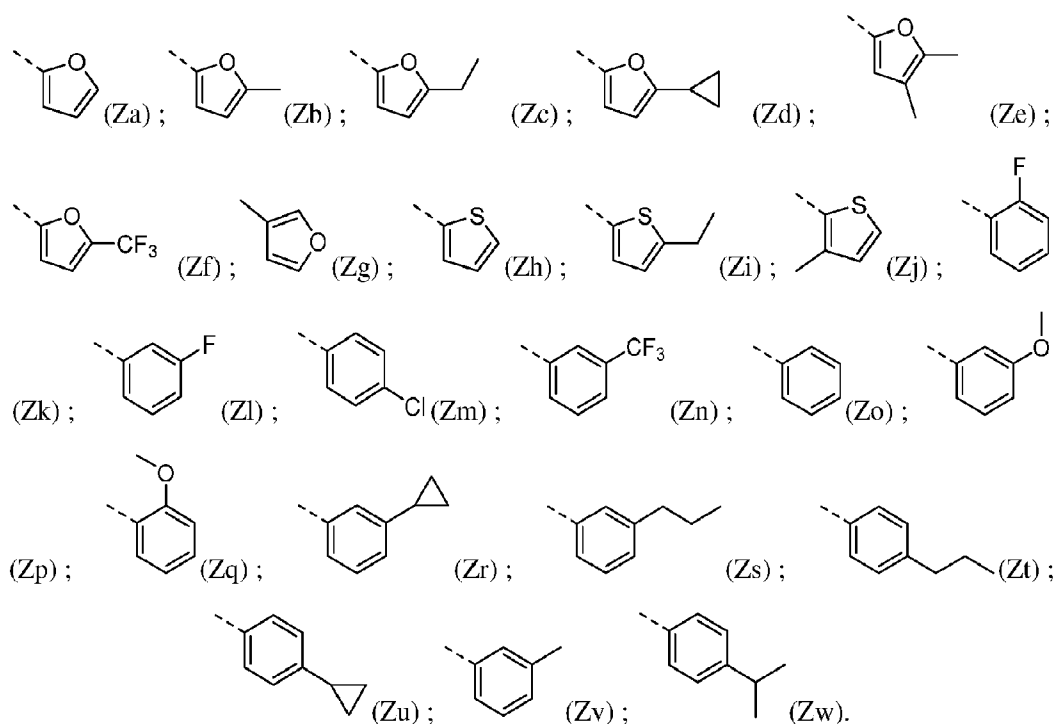


En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, Z se selecciona de fenilo, furanilo, tiofenilo y está opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente,

- 25 representando Z en particular un fenilo, furanilo o tiofenilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo Y_z seleccionado de:

- 30
- un alquilo C_1-C_6 ;
 - un cicloalquilo C_3-C_7 ;
 - un halógeno, en particular F o Cl;
 - un grupo $-CF_3$;
 - un grupo $-OR_i$, en particular un grupo $-OMe$;

seleccionándose Z más particularmente del grupo que consiste en:

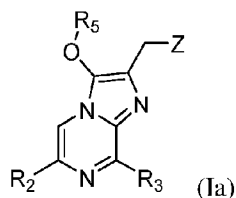


5

Cabe señalar que la presente divulgación incluye, al margen del tema principal de las reivindicaciones, la combinación de todas las realizaciones enumeradas anteriormente para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y/o Z .

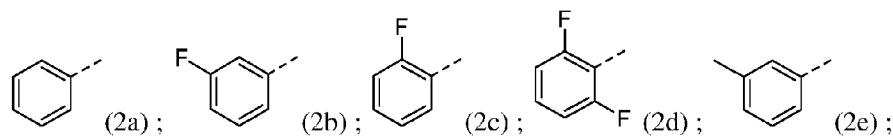
En particular, R_3 representa un bencilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, más particularmente F; y Z representa un furanilo o tiofenilo, opcionalmente sustituido con al menos un Y_z tal como se definió anteriormente.

- 10 En una realización particular, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, al uso, tal como se definió anteriormente, de un compuesto de la siguiente fórmula (Ia):



en donde:

R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

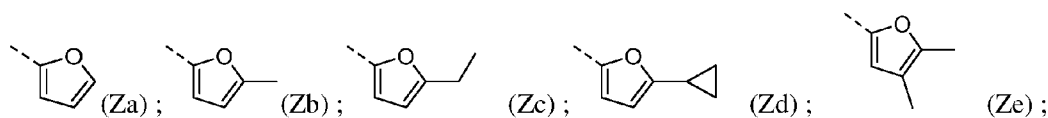


15

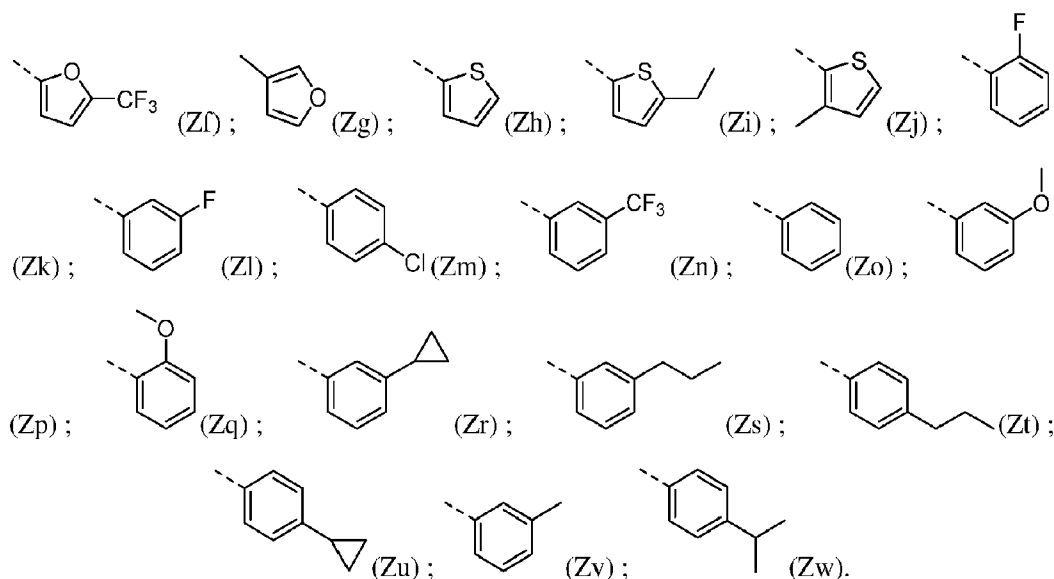
R_3 representa un grupo aralquilo, en particular un bencilo, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente, en particular con al menos un halógeno, más particularmente F, o un grupo hetaralquilo;

R_5 es tal como se definió anteriormente;

Z se selecciona del grupo que consiste en:



20



5 En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, la proteína luminógena es una luciferasa derivada de luciferasa de *Oplophorus*, más particularmente la luciferasa nanoKAZ.

En una realización particular, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, al uso, tal como se definió anteriormente, de un compuesto de la siguiente fórmula (IV) tal como se define a continuación.

10 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente para su uso, después de ponerlo en contacto con una solución que comprende un ácido fuerte, en un método *in vivo* para detectar y/o medir la actividad enzimática de una proteína luminógena.

15 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente para la implementación de un kit que comprende dicho compuesto de fórmula (I) y una solución que comprende un ácido fuerte.

La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un kit que comprende:

- i) Un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente; y
- ii) Una solución que comprende un ácido fuerte.

20 En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, el compuesto de fórmula (I) y la solución que comprende un ácido fuerte están en recipientes separados.

En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, el kit tal como se definió anteriormente comprende además un compuesto seleccionado del grupo que consiste en una proteína luminógena, un polinucleótido que codifica para la proteína luminógena, un vector recombinante que comprende el polinucleótido, y un transformante que comprende el polinucleótido.

25 En una realización más particular de la divulgación, que está al margen del tema principal de las reivindicaciones, la proteína luminógena se elige de:

- las luciferasas y fotoproteínas que se encuentran en organismos marinos tales como Cnidaria *Aequorea*, *Mitrocoma*, *Obelia*, y *Periphylla*; *Clytia* hidroide; pensamiento marino *Renilla*, camarón *Oplophorus*, copépodos planctónicos *Gaussia* y *Metridia*; ostrácodos *Conchoecia* y *Vargula*; el pez *Porichthys*; recogiendo estas luciferasas y fotoproteínas en particular de fuentes naturales o produciéndose mediante ingeniería genética;
- cualquier mutante en el que la secuencia de aminoácidos esté mutada a partir de la secuencia natural de las luciferasas y fotoproteínas tal como se definió anteriormente mediante tecnología de recombinación genética;
- un dominio que cataliza la luminiscencia de las luciferasas y fotoproteínas nativas tal como se definió anteriormente o sus proteínas mutadas, en particular la proteína de 19 kDa de luciferasa de *Oplophorus* (acceso de GenBank BAB 13776, 196 aminoácidos) o sus proteínas mutadas.

Estas proteínas luminógenas y sus proteínas mutadas pueden producirse mediante métodos bien conocidos por el

experto en la técnica.

Alternativamente, algunos de ellos pueden estar disponibles comercialmente en JNC Corporation (Cosmo Bio), Wako Pure Chemicals Industries, Promega Corporation, Prolume, etc.

5 En particular, la proteína luminógena corresponde a un dominio catalítico de luciferasa optimizado (en términos de secuencia, producción, estabilidad, así como propiedades de bioluminiscencia) (nanoKAZ, 19kDa) de la luciferasa derivada de *Oplophorus*. Esta optimización puede realizarse mediante técnicas bien conocidas por el experto en la técnica.

En una realización incluso más particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, la proteína luminógena es una luciferasa de *Oplophorus*, en particular la luciferasa nanoKAZ (referencia de GenBank NCBI: AB823628.1).

10 En particular, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un kit que comprende:

- i) Un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente;
- ii) Una solución que comprende un ácido fuerte; y
- iii) Un medio tamponado.

15 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, al kit tal como se definió anteriormente, como una herramienta de diagnóstico *in vitro* o *ex vivo*.

La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un kit tal como se definió anteriormente para su uso como herramienta de diagnóstico *in vivo*.

20 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para producir luminiscencia, el cual comprende

- poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con una solución que comprende un ácido fuerte para obtener un compuesto desprotegido;
- poner en contacto dicho compuesto desprotegido con una proteína luminógena, en particular una luciferasa de *Oplophorus*, más particularmente la luciferasa nanoKAZ.

25 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para producir luminiscencia, el cual comprende

- poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con una solución que comprende un ácido fuerte para obtener una solución concentrada que comprende un compuesto desprotegido;
- diluir dicha solución concentrada que comprende un compuesto desprotegido en un medio tamponado para obtener una solución diluida que comprende dicho compuesto desprotegido;
- poner en contacto dicha solución diluida que comprende dicho compuesto desprotegido con una proteína luminógena, en particular una luciferasa de *Oplophorus*, más particularmente la luciferasa nanoKAZ.

30

Dicha solución concentrada comprende el compuesto desprotegido y en particular comprende además dicho ácido fuerte.

35 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para detectar luminiscencia en una muestra que comprende

- poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con una solución que comprende un ácido fuerte para obtener un compuesto desprotegido;
- poner en contacto una muestra con dicho compuesto desprotegido;
- opcionalmente poner en contacto la muestra con una proteína luminógena, en particular una luciferasa de *Oplophorus*, más particularmente la luciferasa nanoKAZ, si no está presente en la muestra; y
- detectar luminiscencia.

40

La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para detectar luminiscencia en una muestra que comprende

- poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con una solución que comprende un ácido fuerte para obtener una solución concentrada que comprende un compuesto desprotegido;

45

- diluir dicha solución concentrada que comprende un compuesto desprotegido en un medio tamponado para obtener una solución diluida que comprende dicho compuesto desprotegido;
- poner en contacto una muestra con dicha solución diluida que comprende dicho compuesto desprotegido;
- opcionalmente poner en contacto la muestra con una proteína luminógena, en particular una luciferasa de *Oplophorus*, más particularmente la luciferasa nanoKAZ, si no está presente en la muestra; y
- detectar luminiscencia.

En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, la muestra contiene células vivas.

En otra realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, la muestra contiene una proteína luminógena, en particular una luciferasa de *Oplophorus*, más particularmente la luciferasa nanoKAZ.

10 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para detectar luminiscencia en un animal transgénico que expresa una proteína luminógena, que comprende:

- poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con una solución que comprende un ácido fuerte para obtener un compuesto desprotegido;
- administrar dicho compuesto desprotegido a dicho animal; y

15 – detectar luminiscencia.

La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para detectar luminiscencia en un animal transgénico que expresa una proteína luminógena o un animal que hospeda un organismo transgénico que expresa una proteína luminógena, que comprende:

- poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con una solución que comprende un ácido fuerte para obtener una solución concentrada que comprende un compuesto desprotegido;
- diluir dicha solución concentrada que comprende un compuesto desprotegido en un medio tamponado para obtener una solución diluida que comprende dicho compuesto desprotegido;
- administrar dicha solución diluida que comprende dicho compuesto desprotegido a dicho animal; y

25 detectar luminiscencia. La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para someter a ensayo la actividad de una secuencia asociada con la regulación del promotor, el cual comprende

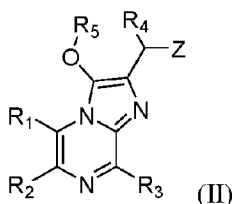
- poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con una solución que comprende un ácido fuerte para obtener un compuesto desprotegido;
- utilizar un polinucleótido que codifica para una proteína luminógena como gen indicador y, como sustrato de luminiscencia, un compuesto desprotegido tal como se definió anteriormente.

La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para someter a ensayo la actividad de una secuencia asociada con la regulación del promotor, el cual comprende

- poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con una solución que comprende un ácido fuerte para obtener una solución concentrada que comprende un compuesto desprotegido;
- diluir dicha solución concentrada que comprende un compuesto desprotegido en un medio tamponado para obtener una solución diluida que comprende dicho compuesto desprotegido;
- utilizar un polinucleótido que codifica para una proteína luminógena como gen indicador y, como sustrato de luminiscencia, un compuesto desprotegido dentro de la solución diluida tal como se definió anteriormente. En lo anterior, el compuesto de fórmula (I) es en particular de fórmula (IV) o de fórmula (II) tal como se define a continuación.

En los métodos definidos anteriormente, el compuesto de fórmula (I) se encuentra en particular, antes de su uso, dentro de un kit tal como se definió anteriormente. Por tanto, los métodos tal como se definieron anteriormente que enumeran un compuesto de fórmula (I), un ácido fuerte y opcionalmente un medio tamponado pueden entenderse como métodos en donde se usan las diferentes partes de los kits mencionados anteriormente.

45 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un compuesto de la siguiente fórmula (II):



R₁ representa H o un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁;

- 5 R₂ representa un grupo seleccionado de grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₂;

o R₁ y R₂ juntos forman con los dos átomos de carbono a los que están unidos respectivamente un grupo cicloalqueno C₅-C₇, un grupo heterocicloalqueno C₄-C₇, o un areno C₆-C₁₀, estando dichos grupo cicloalqueno C₅-C₇ y grupos heterocicloalqueno C₄-C₇ condensados con un areno C₆-C₁₀, estando dichos grupo cicloalqueno C₅-C₇, grupo heterocicloalqueno C₄-C₇, areno C₆-C₁₀, grupo cicloalqueno C₅-C₇ y grupos heterocicloalqueno C₄-C₇ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁₂;

R₃ representa H, un alquilo C₁-C₆, un grupo aralquilo, un grupo hetaralquilo o un grupo heterocicloalquil-CH₂-, estando dicho alquilo C₁-C₆, grupo aralquilo, grupo hetaralquilo y grupo heterocicloalquil-CH₂- opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₃;

- 15 R₄ representa H o un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₄;

R₅ representa un grupo -C(=O)R_a o un grupo -C(=O)OR_a, estando dichos grupo C(=O)R_a grupo y grupo -C(=O)OR_a opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₅;

- 20 R_a representa H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un arilo C₆-C₁₀, o un grupo aralquilo, estando dichos grupo alquilo C₁-C₆, grupo cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y grupo aralquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y_a;

Z representa un arilo C₆-C₁₀, grupos heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, un alquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₃-C₇, un heterocicloalquilo C₄-C₇, seleccionándose Z en particular de fenilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano y dioxolanilo, estando dichos arilo C₆-C₁₀, grupos heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y_z;

seleccionándose dichos grupos Y₁, Y₂, Y₁₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y_a e Y_z cada uno independientemente de:

- un alquilo C₁-C₆;
- un cicloalquilo C₃-C₇;
- 30 — un arilo C₆-C₁₀;
- un grupo heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros;
- un halógeno, en particular -F;
- un grupo -CF₃;
- un grupo -CN;
- 35 — un grupo -OR_i;
- un grupo -OSO₃H;
- un grupo -NR_iR_{ii};
- un grupo guanidinilo;
- un grupo -C(=O)OR_a, siendo R_a tal como se definió anteriormente;

- 40 R_i y R_{ii} cada uno representan independientemente H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo

aralquilo o un grupo protector *ad hoc*; o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo C₄-C₇;

con la condición de que cuando R₁ y R₄ representan H, entonces:

- 5
- R₂ es distinto de fenilo no sustituido y 4-hidroxi-fenilo opcionalmente protegido con un grupo protector *ad hoc*, o
 - R₃ es distinto de bencilo no sustituido, o
 - Z es distinto de fenilo no sustituido, 4-hidroxi-fenilo, opcionalmente protegido con un grupo protector *ad hoc*, y de furano no sustituido.

10 En una realización particular, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a compuestos con la fórmula general II y los siguientes nombres:

- acetato de 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(furan-3-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 15 acetato de 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-8-bencil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(4-(benciloxi)bencil)-6-(4-(benciloxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 20 acetato de 8-bencil-2-(furan-3-ilmetil)-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(tiofen-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 25 acetato de 8-bencil-2-(4-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(piridin-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 30 acetato de 2,8-dibencil-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-((tetrahidrofuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-(furan-2-ilmetil)-6-fenil-8-((tetrahidrofuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 4-(3-acetoxi-2-(4-acetoxibencil)-8-bencilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenilo
- 35 acetato de 2,12-dibencil-5H-cromeno[4,3-e]imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(2,6-difluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-6-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(2-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(3-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(4-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 5 acetato de 8-bencil-6-(4-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(4-metoxifenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(4-isopropilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(3-propilbencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 10 acetato de 8-bencil-2-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(4-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(piridin-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(4-propilbencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-(p-tolil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 15 acetato de 8-bencil-2-(4-bromobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(4-clorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-(m-tolil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(4-ciclopropilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(3-ciclopropilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 20 acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(3-metoxifenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(4-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(3-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(4-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 25 acetato de 8-bencil-2-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(2-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-etiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(sec-butil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((3-metiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 30 acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(2-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencilimidazo[1,2-a]quinoxalin-1-ilo
- acetato de 2,4-dibencilimidazo[1,2-a]quinoxalin-1-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(1-feniletil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 35 acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(2,4-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(ciclohexilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

- acetato de 8-bencil-2-(ciclopentilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 5 acetato de 2-bencil-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(4-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(4-hidroxifenil)-2-(3-propilbencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-5-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 10 acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 15 acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(4-hidroxibencil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-clorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 20 acetato de 2-bencil-8-(2-clorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(2-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-fenil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(2-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 25 acetato de 2-(furan-2-ilmetil)-8-(2-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-(furan-2-ilmetil)-8-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 30 acetato de 8-(2-clorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 35 acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-clorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

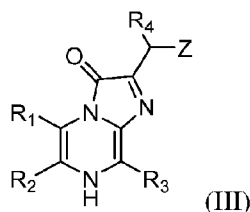
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 5 acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,12-dibencil-6-fluorobenzo[f]imidazo[1,2-a]quinoxalin-3-ilo
- acetato de 12-bencil-6-fluoro-2-(furan-2-ilmetil)benzo[f]imidazo[1,2-a]quinoxalin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 10 acetato de 8-bencil-2-((3-etilisoxazol-5-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(2,3-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(2-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(3-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(2,3,5-trifluorobencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 15 acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 20 acetato de 2-(furan-2-ilmetil)-6-fenil-8-(2,3,5-trifluorobencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 25 acetato de 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((5-propilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 30 acetato de 8-bencil-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-6-fenil-2-((4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-isopropil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 35 acetato de 8-bencil-2-(1-(furan-2-il)etil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(4-hidroxibencil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(4-hidroxibencil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-isopropil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

acetato de 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

acetato de 8-bencil-2-(4-hidroxibencil)-6-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo.

5 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un compuesto de la siguiente fórmula (III):



en donde:

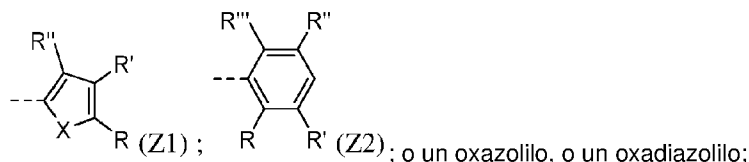
10 R₁ representa H o un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁;

R₂ representa un grupo seleccionado de grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₂;

R₃ representa un grupo aralquilo, estando dicho grupo aralquilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo Y₃;

15 R₄ representa H o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ y grupos cicloalquilo C₃-C₇, estando dichos alquilo C₁-C₆ y grupos cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₄;

Z representa un grupo de la siguiente fórmula:



R, R', R'' y R''' representan cada uno independientemente H o un grupo seleccionado de:

- un grupo alquilo C₁-C₆;
- 20 — un grupo cicloalquilo C₃-C₇;
- un halógeno;
- un grupo -OR_i;
- un grupo -CF₃;

X representa O o S;

25 seleccionándose dichos grupos Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄, cada uno independientemente de:

- un grupo alquilo C₁-C₆;
- un grupo cicloalquilo C₃-C₇;
- un halógeno;
- un grupo -OR_{ii};

30 R_i y R_{ii} cada uno representa independientemente H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo aralquilo;

con la condición de que:

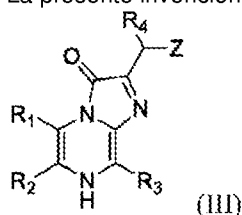
— cuando $Z=Z1$:

- al menos uno de R, R' y R'' no representa H; o
- cuando R, R' y R'' representan H, entonces R₂ representa un grupo seleccionado de grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F, representando R₂ en particular un grupo 2-F-fenilo, 3-F-fenilo o 2,6-diF-fenilo; o R₃ representa un grupo seleccionado de grupos aralquilo C₆-C₁₀ sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F;

— cuando $Z=Z2$:

- al menos uno de R, R', R'' y R''' no representa H; o
- cuando R, R', R'' y R''' representan H; entonces R₂ representa un grupo seleccionado de grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F, representando R₂ en particular un grupo 2-F-fenilo, 3-F-fenilo o 2,6-diF-fenilo; o R₃ representa un grupo seleccionado de grupos aralquilo C₆-C₁₀ sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F; o
- cuando R, R' y R''' representan H y R'' representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo -OR_i; entonces R₂ no representa un grupo 4-HO-Ph-, representando R₂ en particular un grupo fenilo o un grupo seleccionado de grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F, representando R₂ más particularmente un grupo 2-F-fenilo, 3-F-fenilo o 2,6-diF-fenilo; o R₃ representa un grupo seleccionado de grupos aralquilo C₆-C₁₀ sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F.

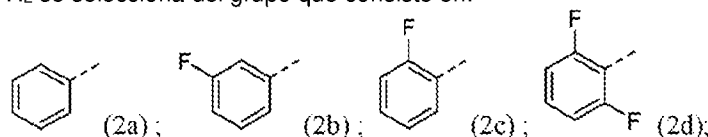
La presente invención tiene que ver con un compuesto de la siguiente fórmula (III):



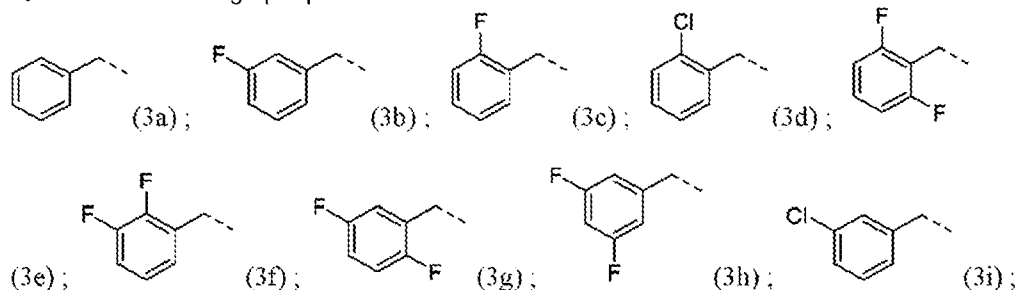
en donde:

R₁ representa H o un grupo seleccionado entre grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

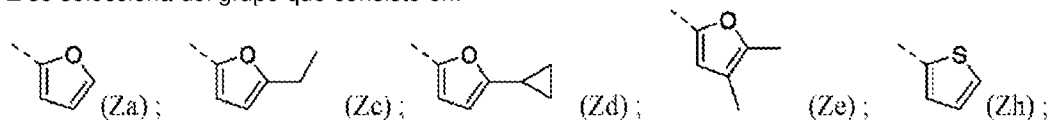


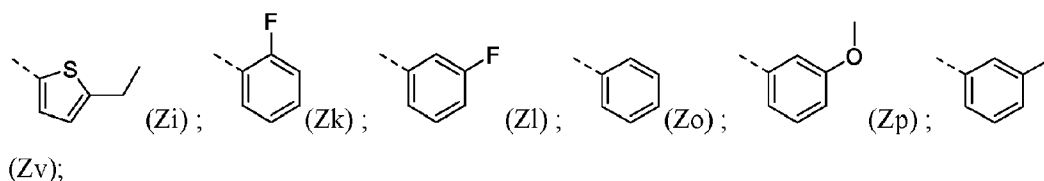
R₃ se selecciona del grupo que consiste en:



R₄ representa H o un grupo seleccionado entre grupos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₄;

Z se selecciona del grupo que consiste en:





seleccionándose dichos grupos Y_1 e Y_4 , cada uno independientemente entre:

- un grupo alquilo C_1-C_6 ;
- un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ;
- un halógeno;
- un grupo $-OR_{ii}$;

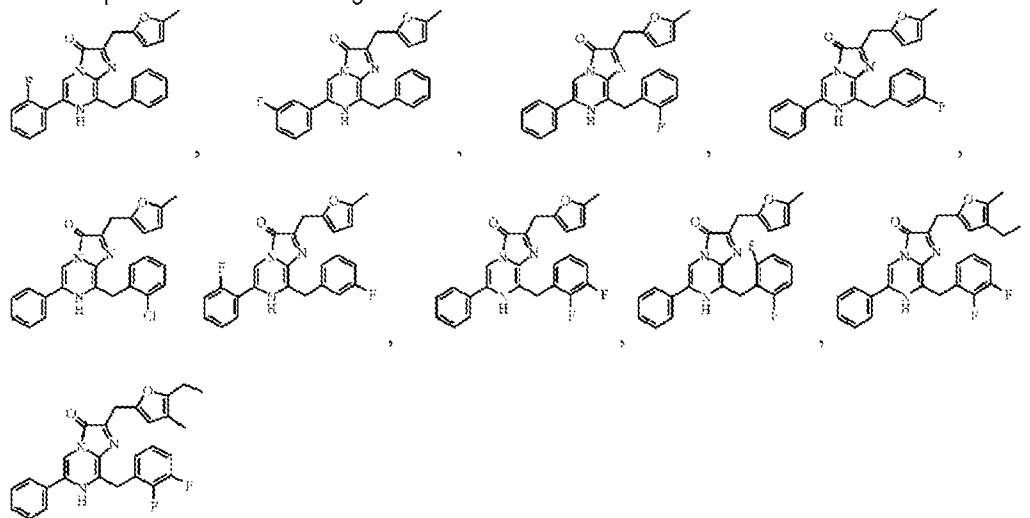
R_i y R_{ii} representan cada uno independientemente H, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} o un grupo aralquilo;

con la condición de que:

10 ◦ Z es (Zc), (Zd), (Ze), (Zi), (Zk), (Zl) o (Zv); o

◦ cuando Z es (Za), (Zh), (Zo) o (Zp), entonces R_2 representa un grupo 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, o 2,6-diF-fenilo; o R_3 representa un grupo (3b)-(3i);

o un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



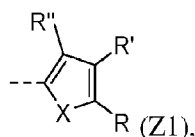
20 En una realización particular, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un compuesto de fórmula (III) tal como se definió anteriormente, en donde:

❖ Z representa un grupo Z2 y R_3 representa un grupo aralquilo, estando dicho grupo aralquilo sustituido con al menos un grupo Y_3 , con la condición de que:

- al menos uno de R , R' , R'' y R''' no representa H; o
- cuando R , R' , R'' y R''' representan H; entonces R_2 representa un grupo seleccionado de grupos arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de C_5-C_{10} miembros sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F, representando R_2 en particular un grupo 2-F-fenilo, 3-F-fenilo o 2,6-diF-fenilo; o R_3 representa un grupo seleccionado de grupos aralquilo C_6-C_{10} sustituidos con al menos un grupo -F; o
- cuando R , R' y R''' representan H y R'' representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo $-OR_{ii}$; entonces R_2 no representa un grupo 4-HO-Ph-, representando R_2 en particular un grupo fenilo o un grupo seleccionado de grupos arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de C_5-C_{10} miembros sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F, representando R_2 más particularmente un grupo 2-F-fenilo, 3-F-fenilo o 2,6-diF-fenilo; o R_3 representa un grupo seleccionado de grupos aralquilo C_6-C_{10} sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F;

o

❖ Z representa un grupo de la siguiente fórmula:



Siendo R y R' en particular distintos de H.

- 5 En una realización más particular, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un compuesto de fórmula (III) tal como se definió anteriormente, en donde:

❖ Z representa un grupo Z2 y R3 representa un grupo aralquilo, estando dicho grupo aralquilo sustituido con al menos un grupo -F,

o

- 10 ❖ Z representa un grupo Z1, siendo R y R' en particular distintos de H.

En una realización particular, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un compuesto de fórmula (III) tal como se definió anteriormente, en donde:

❖ R3 representa un grupo aralquilo, estando dicho grupo aralquilo sustituido con al menos un grupo Y3, con la condición de que cuando Z=Z2:

- 15 o al menos uno de R, R', R'' y R''' no representa H; o
- o cuando R, R', R'' y R''' representan H; entonces R2 representa un grupo seleccionado de grupos arilo C6-C10 y heteroarilo de C5-C10 miembros sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F, representando R2 en particular un grupo 2-F-fenilo, 3-F-fenilo o 2,6-diF-fenilo; o R3 representa un grupo seleccionado de grupos aralquilo C6-C10 sustituidos con al menos un grupo -F; o
- 20 o cuando R, R' y R''' representan H y R'' representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo -ORi; entonces R2 no representa un grupo 4-HO-Ph-, representando R2 en particular un grupo fenilo o un grupo seleccionado de grupos arilo C6-C10 y heteroarilo de C5-C10 miembros sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F, representando R2 más particularmente un grupo 2-F-fenilo, 3-F-fenilo o 2,6-diF-fenilo; o R3 representa un grupo seleccionado de grupos aralquilo C6-C10 sustituidos con al menos un grupo halógeno, en particular -F;
- 25

o

❖ R2 representa un grupo seleccionado de grupos arilo C6-C10 y heteroarilo de C5-C10 miembros, estando dichos grupos arilo C6-C10 y heteroarilo de C5-C10 miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y2;

o

- 30 ❖ Z representa un grupo Z1, siendo R y R' en particular distintos de H.

En una realización particular, R1 representa H.

En una realización particular, R4 representa H.

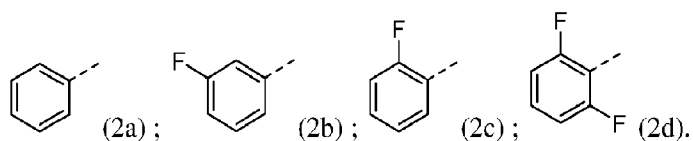
- 35 En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R3 representa un grupo bencilo, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente, en particular con al menos un halógeno, más particularmente F.

En una realización incluso más particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R3 representa un bencilo, sustituido con al menos un halógeno, más particularmente F. En este caso, R3 puede representar un bencilo, un halógeno sustituido, más particularmente F, o un bencilo, sustituido con dos halógenos que son iguales o diferentes, más particularmente F y/o Cl, siendo la sustitución, por ejemplo, en 2,3; 2,5; 2,6 o 3,5.

- 40 En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R2 representa un fenilo, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente,

representando R2 en particular un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, en particular F;

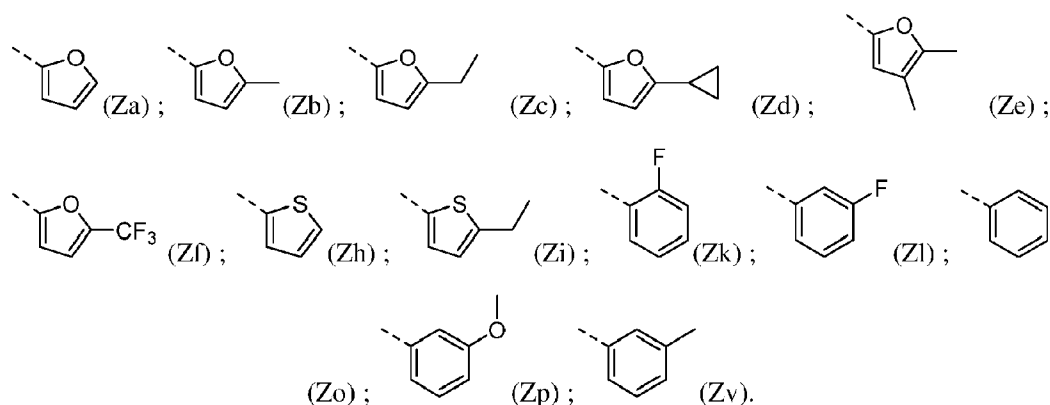
seleccionándose R_2 más particularmente del grupo que consiste en:



En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, Z se selecciona entre Z1 y Z2, representando R , R' , R'' y R''' cada uno independientemente en particular H o un grupo seleccionado de:

- 5
- un grupo alquilo C_1 - C_6 ;
 - un grupo cicloalquilo C_3 - C_7 ;
 - un halógeno;
 - un grupo $-OR_i$;
 - un grupo $-CF_3$;

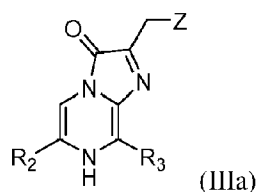
10 seleccionándose Z más particularmente del grupo que consiste en:



15 Cabe señalar que la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a la combinación de todas las realizaciones enumeradas anteriormente en el presente documento para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y/o Z.

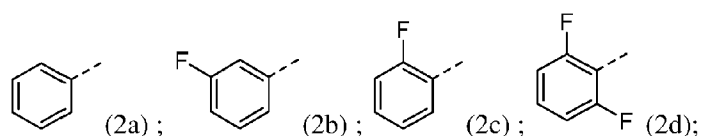
En particular, R_3 representa un bencilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, más particularmente F; y Z representa un furanilo o tiofenilo, opcionalmente sustituido con al menos un Y_z tal como se definió anteriormente.

20 En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de la siguiente fórmula (IIIa):

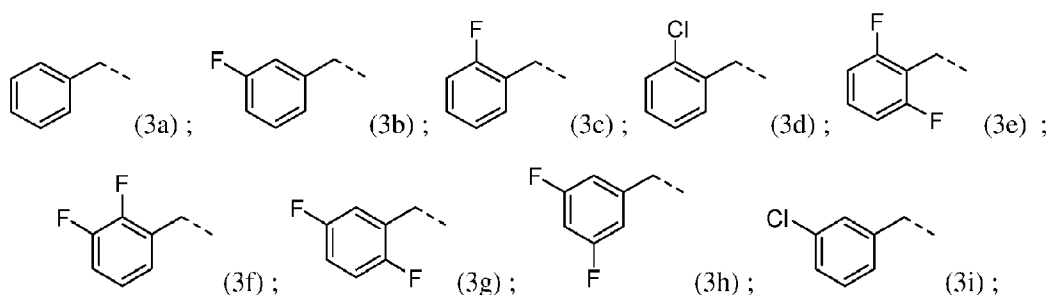


en donde:

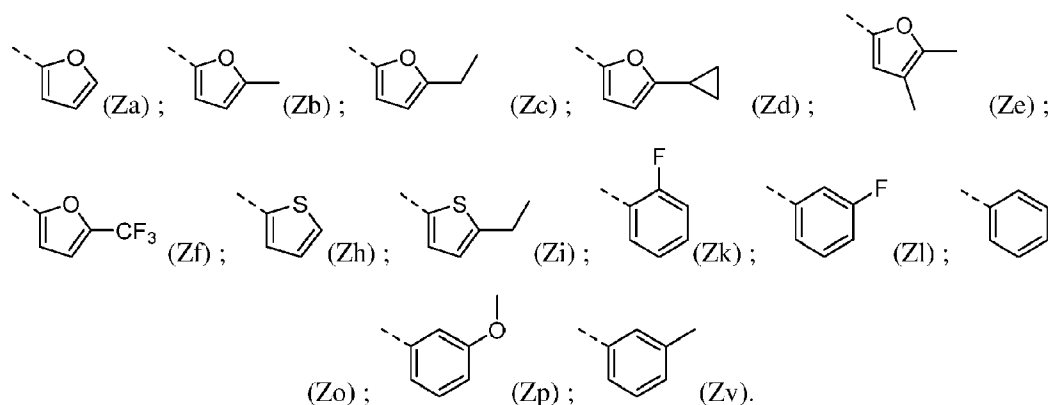
R_2 que se selecciona en particular del grupo que consiste en:



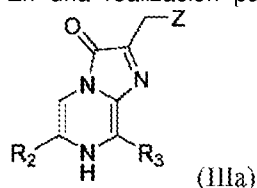
25 R_3 que se selecciona en particular del grupo que consiste en:



Z se selecciona del grupo que consiste en:



En una realización particular, el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de la siguiente fórmula (IIIa):



en donde:

10 R_2 , R_3 y Z se definen como antes.

En una realización particular, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a compuestos con la fórmula general IIIa y los siguientes nombres:

- 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 15 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 2,8-dibencil-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 20 8-bencil-6-(2,6-difluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-6-fenil-2-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 2,8-dibencil-6-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 25 8-bencil-2-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona

- 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-6-(3-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-2-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-2-((5-etiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 5 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 2-bencil-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 2-bencil-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(3-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 10 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 15 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(2-clorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(3-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(3-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 20 8-(2,3-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 2-bencil-8-(2,3-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 25 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 30 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona.
 En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos con la fórmula general **IIIa** y los siguientes nombres:
 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 35 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
 8-bencil-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona

- 2,8-dibencil-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-bencil-6-(2,6-difluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 2,8-dibencil-6-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 5 8-bencil-2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-bencil-2-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-bencil-6-(3-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-bencil-2-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 10 8-bencil-2-((5-etiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 2-bencil-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 2-bencil-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(3-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 15 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 20 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2-clorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(3-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 25 8-(3-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2,3-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 2-bencil-8-(2,3-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 30 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 35 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) o (IIIa) tal como se definió

anteriormente como una herramienta de diagnóstico *in vitro* o *ex vivo*.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (III) o (IIIa) tal como se definió anteriormente para su uso como herramienta de diagnóstico *in vivo*.

- 5 La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para producir luminiscencia, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (III) o (IIIa) tal como se definió anteriormente con una proteína luminógena, en particular una luciferasa de *Oplophorus*, más particularmente la luciferasa nanoKAZ.

La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para detectar luminiscencia en una muestra que comprende

- 10 — poner en contacto una muestra con un compuesto de fórmula (III) o (IIIa) tal como se definió anteriormente;
- opcionalmente poner en contacto la muestra con una proteína luminógena, en particular una luciferasa de *Oplophorus*, más particularmente la luciferasa nanoKAZ, si no está presente en la muestra; y
- detectar luminiscencia.

En una realización particular, la muestra contiene células vivas.

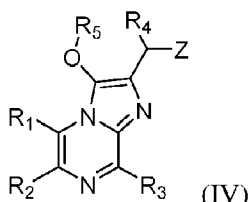
- 15 En otra realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, la muestra contiene una proteína luminógena, en particular una luciferasa *Oplophorus*, más particularmente la luciferasa nanoKAZ.

La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para detectar luminiscencia en un animal transgénico que expresa una proteína luminógena, que comprende:

- administrar un compuesto de fórmula (III) o (IIIa) tal como se definió anteriormente a dicho animal; y
- 20 — detectar luminiscencia.

La presente divulgación también se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un método para someter a ensayo la actividad de una secuencia asociada con la regulación del promotor, que comprende el uso de un polinucleótido que codifica para una proteína luminógena como gen indicador y, como sustrato de luminiscencia, un compuesto de fórmula (III) o (IIIa) tal como se definió anteriormente.

- 25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula (IV):



en donde:

R₁, R₂, R₃, R₄ y Z son tal como se definen para la fórmula (III) o (IIIa).

- 30 R₅ representa un grupo -C(=O)R_a o un grupo -C(=O)OR_a, estando dicho grupo C(=O)R_a y grupo -C(=O)OR_a opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₅;

R_a representa H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un arilo C₆-C₁₀, o un grupo aralquilo, estando dicho grupo alquilo C₁-C₆, grupo cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, y grupo aralquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y_a;

seleccionándose independientemente cada uno de dichos grupos Y₅ e Y_a entre:

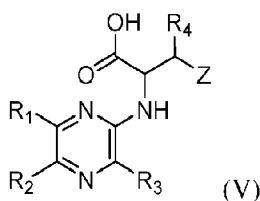
- 35 • un alquilo C₁-C₆;
- un cicloalquilo C₃-C₇;
- un arilo C₆-C₁₀;
- un grupo heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros;

- un halógeno, en particular -F;
- un grupo -CF₃;
- un grupo -CN;
- un grupo -OR_i;
- 5 • un grupo -OSO₃H;
- un grupo -NR_iR_{ii};
- un grupo guanidinilo;
- un grupo -C(=O)OR_a, definiéndose R_a como antes;

10 R_i y R_{ii} representan cada uno independientemente H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo aralquilo o un grupo protector ad hoc; o juntos forman con el átomo de nitrógeno al que están anclados un grupo heterocicloalquilo C₄-C₇.

Cabe señalar que la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a la combinación de todas las realizaciones enumeradas anteriormente en el presente documento para la fórmula (III) y/o (IIIa).

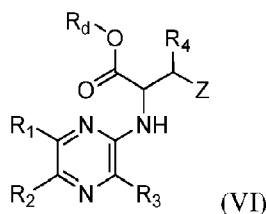
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula (V):



15 en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y Z son tal como se definen para la fórmula (III) o (IIIa).

Cabe señalar que la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a la combinación de todas las realizaciones enumeradas anteriormente en el presente documento para la fórmula (III) y/o (IIIa).

20 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un compuesto de la siguiente fórmula (VI):



en donde:

R₁, R₂, R₃, R₄ y Z son tal como se definen para la fórmula (III) o (IIIa);

R_d representa un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y aralquilo, en particular metilo, etilo o bencilo.

25 Cabe señalar que la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a la combinación de todas las realizaciones enumeradas anteriormente en el presente documento para la fórmula (III) y/o (IIIa).

En una realización particular, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a a compuestos de fórmula general (IV) y los siguientes nombres:

acetato de 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

30 acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

- acetato de 8-bencil-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(2,6-difluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 5 acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-6-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 10 acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(3-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-etiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 15 acetato de 2-bencil-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 20 acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 25 acetato de 8-(2-clorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 30 acetato de 8-(3-clorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 35 acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(2,3-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(2-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(3-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(2,3,5-trifluorobencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 5 acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-(furan-2-ilmetil)-6-fenil-8-(2,3,5-trifluorobencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 10 acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 15 acetato de 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((5-propilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-isopropil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 20 acetato de 8-bencil-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(1-(furan-2-il)etil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-isopropil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo;
- 25 o compuestos con la fórmula general (V) y los siguientes nombres:
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- 30 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoico
- (3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)fenilalanina
- ácido 2-((3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-(trifluorometil)furan-2-il)propanoico
- 35 (3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-il)fenilalanina
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-ciclopropilfuran-2-il)propanoico

- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-fluorofenil)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(3-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(2-fluorofenil)propanoico
- 5 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etiltiofen-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoico
- (3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalanina
- (3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalanina
- ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- 10 ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoico
- 15 ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoico
- ácido 3-(5-etilfuran-2-il)-2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoico
- ácido 2-((3-(2-clorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 3-(5-etilfuran-2-il)-2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoico
- 20 ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- ácido 3-(3-(3-clorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- ácido 3-(3-(3-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- 25 ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 2-bencil-3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)propanoico
- 30 ácido 2-bencil-3-(5-fenil-3-(2-(trifluorometil)bencil)pirazin-2-il)propanoico
- ácido 2-bencil-3-(5-fenil-3-(3-(trifluorometil)bencil)pirazin-2-il)propanoico
- ácido 2-bencil-3-(5-fenil-3-(2,3,5-trifluorobencil)pirazin-2-il)propanoico
- ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico
- 35 ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico

- ácido 3-(furan-2-il)-2-((5-fenil-3-(2,3,5-trifluorobencil)pirazin-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico
 5 ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)metil)propanoico
 ácido 2-((3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-etil-5-metilfuran-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-etil-5-metilfuran-2-il)propanoico
 10 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-isopropil-4-metilfuran-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etil-4-metilfuran-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etil-4-metilfuran-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)butanoico (144)
 ácido 2-((3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-isopropil-4-metilfuran-2-il)propanoico
 15 ácido 2-((3-bencil-5-(3-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-bencil-5-(3-(hidroxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico.

En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos con los siguientes nombres:

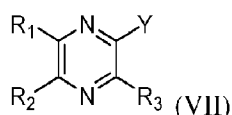
- acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 20 acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-bencil-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 2,8-dibencil-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-bencil-6-(2,6-difluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 2,8-dibencil-6-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 25 acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-bencil-2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-bencil-2-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-bencil-6-(3-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 30 acetato de 8-bencil-2-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-bencil-2-((5-etiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 2-bencil-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 2-bencil-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 35 acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
 acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 5 acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-clorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 10 acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-clorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 15 acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(2,3-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(2-(trifluorometil)bencilo)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 20 acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(3-(trifluorometil)bencilo)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(2,3,5-trifluorobencilo)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 25 acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-(furan-2-ilmetil)-6-fenil-8-(2,3,5-trifluorobencilo)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 30 acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((5-propilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (133)
- 35 acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-isopropil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

- acetato de 8-bencil-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(1-(furan-2-il)etil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-isopropil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 5 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoico
- 10 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoico
- (3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)fenilalanina
- ácido 2-((3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-(trifluorometil)furan-2-il)propanoico
- (3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-il)fenilalanina
- 15 ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-ciclopropilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-fluorofenil)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(3-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- 20 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(2-fluorofenil)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etiltiofen-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoico
- (3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalanina
- (3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalanina
- 25 ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- 30 ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoico
- ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoico
- ácido 3-(5-etilfuran-2-il)-2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoico
- ácido 2-((3-(2-clorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- 35 ácido 3-(5-etilfuran-2-il)-2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoico.
- ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico

- ácido 3-(3-(3-clorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
 ácido 3-(3-(3-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
 ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
 5 ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
 ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 2-bencil-3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)propanoico
 ácido 2-bencil-3-(5-fenil-3-(2-(trifluorometil)bencilo)pirazin-2-il)propanoico
 10 ácido 2-bencil-3-(5-fenil-3-(3-(trifluorometil)bencilo)pirazin-2-il)propanoico
 ácido 2-bencil-3-(5-fenil-3-(2,3,5-trifluorobencilo)pirazin-2-il)propanoico
 ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico
 15 ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(furan-2-il)-2-((5-fenil-3-(2,3,5-trifluorobencilo)pirazin-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico
 20 ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)metil)propanoico
 ácido 3-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)metil)propanoico
 ácido 2-((3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-etil-5-metilfuran-2-il)propanoico
 25 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-etil-5-metilfuran-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-isopropil-4-metilfuran-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etil-4-metilfuran-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etil-4-metilfuran-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)butanoico
 30 ácido 2-((3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-isopropil-4-metilfuran-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-bencil-5-(3-(bencilooxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
 ácido 2-((3-bencil-5-(3-(hidroxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a un compuesto de la siguiente fórmula (VII):



en donde:

R₁ representa H o un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁;

- 5 R₂ representa un grupo seleccionado de grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₂;

R₃ representa un grupo aralquilo, estando dicho grupo aralquilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo Y₃;

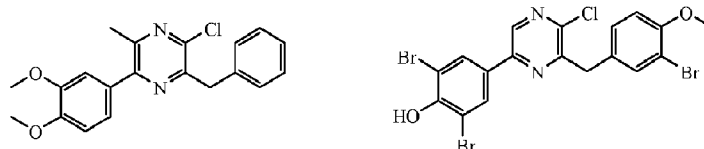
Y es un grupo saliente, en particular un halógeno, más particularmente un -Cl;

seleccionándose dichos grupos Y₁, Y₂ e Y₃ cada uno independientemente de:

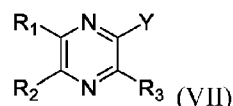
- 10 — un grupo alquilo C₁-C₆;
 — un grupo cicloalquilo C₃-C₇;
 — un halógeno;
 — un grupo -OR_{ii};

R_{ii} representa H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo aralquilo;

- 15 con la condición de que dicho compuesto no sea de una de las siguientes fórmulas:



En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula (VII):

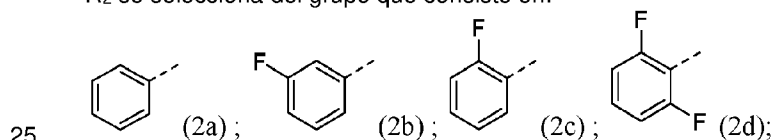


en donde:

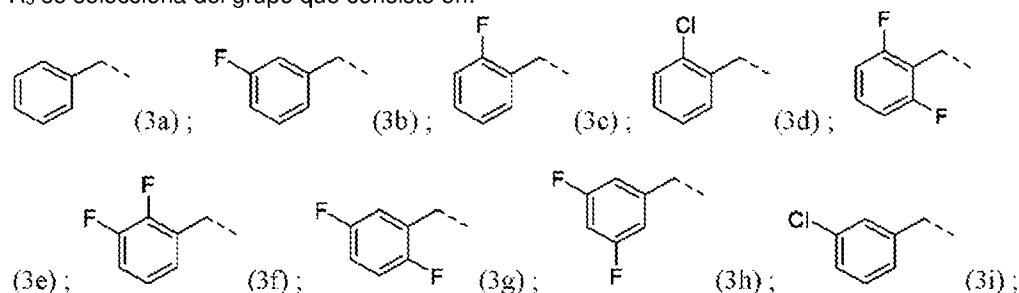
- 20 Y representa un grupo saliente, en particular un halógeno, más particularmente un -Cl;

R₁ representa H o un grupo seleccionado entre grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:



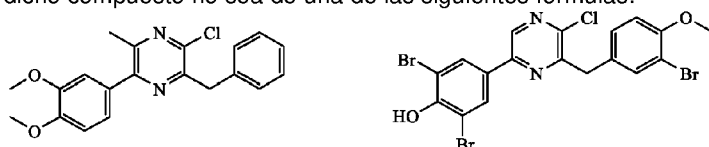
R₃ se selecciona del grupo que consiste en:



- 30 seleccionándose cada uno de dichos grupos Y₁ independientemente entre:

- un grupo alquilo C₁-C₆;
- un grupo cicloalquilo C₃-C₇;
- un halógeno;
- un grupo -OR_{ii};

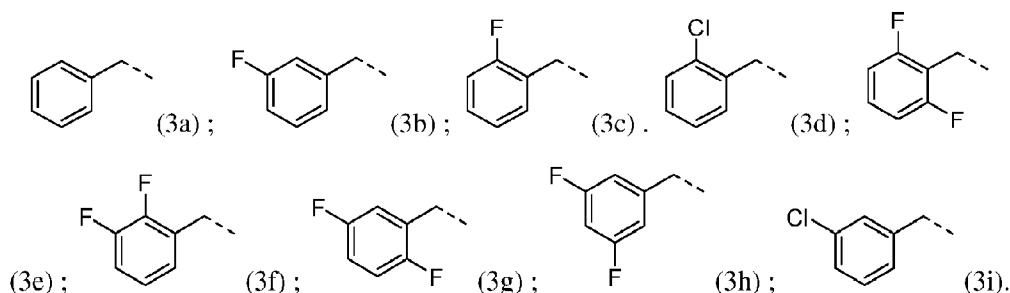
5 R_{ii} representa H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo aralquilo; con la condición de que dicho compuesto no sea de una de las siguientes fórmulas:



En una realización particular, R₁ representa H.

10 En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R₃ representa un grupo bencilo, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente, en particular con al menos un halógeno, más particularmente F,

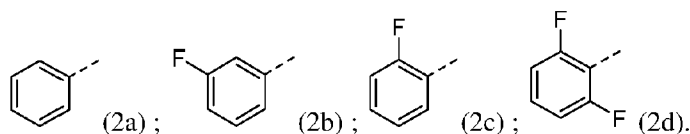
seleccionándose R₃ más particularmente del grupo que consiste en:



15 En una realización particular, al margen del tema principal de las reivindicaciones, R₂ representa un fenilo, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente,

representando R₂ en particular un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, en particular F;

seleccionándose R₂ más particularmente del grupo que consiste en:



20

Definiciones

Los siguientes términos y expresiones contenidos en el presente documento se definen de la siguiente manera:

25 Tal como se usa en el presente documento, un intervalo de valores en la forma "x-y" o "de x a y", o "x a y", incluye los números enteros x, y, y los números enteros entre ellos. Por ejemplo, las frases "1-6", o "de 1 a 6" o "1 a 6" pretenden incluir los números enteros 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Las realizaciones preferidas incluyen cada número entero individual en el intervalo, así como cualquier subcombinación de números enteros. Por ejemplo, los números enteros preferidos para "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, etc. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo, tal como los grupos aralquilo u O-alquilo, tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Los grupos alquilo inferior, que se prefieren, son grupos alquilo tal como se definieron anteriormente que contienen de 1 a 4 carbonos. Una designación tal como "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de alquilo mono o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Una designación tal como "cicloalquilo C₅-C₆" se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenilo y adamantanilo. El resto cicloalquilo de grupos que contienen cicloalquilo, tal como grupos O-cicloalquilo, tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de hidrocarburo mono o bicíclico, sustituido o no sustituido, que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferidos incluyen grupos fenilo y naftilo sustituidos o no sustituidos. Se incluyen dentro de la definición de "arilo" los sistemas de anillos condensados, que incluyen, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático se condensa con un anillo de cicloalquilo. Los ejemplos de tales sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, indano, indeno y tetrahidronaftaleno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aralquilo" se refiere a un grupo arilalquilo de fórmula Ar-alquilo-, en donde "arilo" y "alquilo" son tal como se definieron anteriormente, siendo Ar en particular Ph, siendo alquilo en particular Me(-CH₂-).

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que contiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo en el que uno o más átomos de carbono en el anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo tal como -O-, -N- o -S-. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianafuranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y quinoxalinilo. Dentro de la definición de "heteroarilo" se incluyen los sistemas de anillos condensados, que incluyen, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado con un anillo de heterocicloalquilo. Los ejemplos de tales sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno e isocromeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hetaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilalquilo de fórmula Heteroaril-alquilo-, en donde "heteroarilo" y "alquilo" son tal como se definieron anteriormente, siendo alquilo en particular Me(-CH₂-).

Tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del juicio médico sensato, son adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, el término "proteínas luminógenas" se refiere a luciferasas y fotoproteínas que usan luciferinas.

Por "ácido fuerte" se entiende un ácido que se ioniza completamente en solución acuosa al perder un protón.

Por "grupo saliente" se entiende un nucleófilo que retiene el par solitario de su enlace anterior con otra especie, en particular en una reacción de sustitución nucleófila. El grupo saliente se elige, por ejemplo, del grupo que consiste en halógenos, en particular -I, -Br, -Cl y -F, y triflato -OS(O₂)CF₃.

Todos los demás términos usados en la descripción de la presente invención tienen sus significados tal como se conoce bien en la técnica.

En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida, al margen del tema principal de las reivindicaciones, a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente. Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de compuestos de la presente divulgación, al margen del tema principal de las reivindicaciones, derivadas de la combinación de tales compuestos con ácido no tóxico.

Las sales de adición de ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, para-toluensulfónico, succínico y benzoico, y ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, en la divulgación se incluyen otras sales, al margen del tema principal de las reivindicaciones. Pueden servir como intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales, o en la identificación y caracterización de los compuestos o intermedios.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente divulgación, al margen del tema principal de las reivindicaciones, también pueden existir como diversos solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y similares. También pueden prepararse mezclas de tales solvatos. La fuente de tal

solvato puede ser del disolvente de cristalización, inherente al disolvente de preparación o cristalización, o accidental a tal disolvente. Dichos solvatos están dentro del alcance de la presente divulgación, al margen del tema principal de las reivindicaciones.

5 Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Como tales, los compuestos de la presente divulgación, al margen del tema principal de las reivindicaciones, incluyen tanto diastereómeros como enantiómeros. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y pueden usarse convenientemente como tales, pero los enantiómeros individuales pueden aislarse o sintetizarse mediante técnicas convencionales si así se desea. Dichos racematos y enantiómeros individuales y mezclas de los mismos forman parte de la presente divulgación, al margen del tema principal de las reivindicaciones.

10 Se conoce bien en la técnica cómo preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Pueden prepararse estereoisómeros específicos mediante síntesis estereoespecífica usando productos de partida enantioméricamente puros o enriquecidos enantioméricamente. Los estereoisómeros específicos de los productos de partida o de los productos pueden resolverse y recuperarse mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, recristalización, resolución enzimática o
15 recristalización fraccionada de las sales de adición formadas por los reactivos utilizados para tal fin. Métodos útiles para resolver y recuperar estereoisómeros específicos descritos en Eliel, E. L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: Nueva York, 1994, y Jacques, J, *et al.* *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: Nueva York, 1981, cada uno incorporado por referencia en el presente documento en su totalidad.

Síntesis

20 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una serie de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación, o mediante modificaciones de estos métodos aplicando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Las modificaciones y sustituciones apropiadas serán fácilmente evidentes y bien conocidas o se podrán obtener fácilmente de la bibliografía científica para los expertos en la técnica. En particular, estos métodos pueden encontrarse en R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH Publishers, 1999.

Se contempla que todos los procedimientos divulgados en asociación con la presente invención se practiquen en cualquier escala, incluyendo miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o escala industrial comercial.

30 Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Por tanto, se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas, isoméricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Es bien conocido en la técnica cómo preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, pueden separarse mezclas de estereoisómeros mediante técnicas convencionales que incluyen, pero no se limitan a, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación de sal de preferencia, recristalización, y similares, o mediante síntesis quiral o bien a partir
35 de productos de partida quirales o bien mediante síntesis deliberada de centros quirales diana.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de rutas sintéticas. Los reactivos y productos de partida están disponibles comercialmente, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por un experto en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique de otro modo, son tal como se definieron previamente.

40 En las reacciones descritas a continuación en el presente documento, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica convencional; para ejemplos, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3ª ed., John Wiley and Sons, 1999; J. F. W. McOmie en *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (III) tal como se definió anteriormente, que comprende una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (IV) tal como se definió anteriormente en un compuesto de fórmula (III).

50 En una realización particular, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (III) tal como se definió anteriormente comprende:

i) Una etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula (IV) tal como se definió anteriormente con un ácido fuerte en presencia de un disolvente del compuesto de fórmula (IV); o

55 ii) Una etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula (IV) tal como se definió anteriormente con un ácido fuerte o amoniaco, en particular bajo gas inerte cuando se usa amoniaco, en presencia de un disolvente del compuesto de fórmula (IV).

En una realización particular, el ácido fuerte es ácido clorhídrico.

En una realización particular, la conversión de (IV) en (III) se realiza a una temperatura comprendida entre 40°C y 90°C, por ejemplo a 50°C, en particular en un tubo sellado.

5 En una realización particular, el ácido fuerte utilizado para la conversión de (IV) en (III) es ácido clorhídrico, en particular en solución en etanol.

En una realización particular, la conversión de (IV) en (III) se realiza a una temperatura comprendida entre 40°C y 90°C, en particular a 50°C.

En una realización particular, dicho compuesto de fórmula (IV) se prepara según un procedimiento que comprende:

10 i) Una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (VI) tal como se definió anteriormente en un compuesto de fórmula (V), seguido de una etapa de conversión del compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (IV); o

ii) Una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (IV).

En una realización particular, dicho compuesto de fórmula (IV) se prepara según un procedimiento que comprende:

15 i) Una etapa de hidrólisis de la función éster COO-Ra de un compuesto de fórmula (VI) tal como se definió anteriormente, en particular poniendo en contacto el compuesto de fórmula (VI) con una base fuerte en presencia de un disolvente de dicho compuesto de fórmula (VI) para dar un compuesto de fórmula (V), seguido de una etapa de poner en contacto el compuesto de fórmula (V) con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en anhídridos, cloroformatos y dicarbonatos; o

20 ii) Una etapa de poner en contacto dicho compuesto de fórmula (VI) con una mezcla de ácido acético y anhídrido alifático, en particular anhídrido acético.

En una realización particular, la base fuerte utilizada para la conversión de (VI) en (V) es hidróxido de sodio, realizándose la hidrólisis en particular a una temperatura comprendida entre 15 y 30°C.

25 En una realización particular, el compuesto seleccionado del grupo que consiste en anhídridos, cloroformatos y dicarbonatos es anhídrido acético o pivalico, realizándose el contacto con dicho compuesto en particular a una temperatura comprendida entre 15 y 30°C.

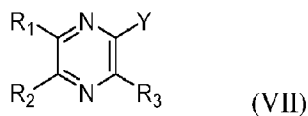
En una realización particular, la conversión de (VI) en (IV) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 100°C y 150°C, en particular a 140°C, en particular bajo irradiación de microondas.

En una realización particular, dicho compuesto de fórmula (VI) se obtiene a partir de un procedimiento que comprende:

i) una etapa de sustitución del grupo hidroxilo de un compuesto de la siguiente fórmula (VIII):



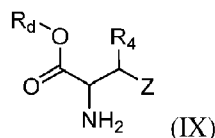
por un grupo saliente -Y, siendo Y en particular un halógeno, para dar un compuesto de la fórmula (VII) siguiente:



y

ii) una etapa de poner en contacto el compuesto de la siguiente fórmula (VII):

35 con un compuesto de la siguiente fórmula (IX):



en donde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z y R_d son tal como se definieron anteriormente,

en presencia de un catalizador que comprende cobre o paladio y un ligando elegido de BINAP, Xantphos, dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden] (3-cloropiridilo) (PEPPSI-IPentCl),

obteniendo así un compuesto de fórmula (VI).

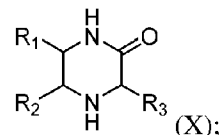
- 5 En una realización particular, Y es Cl, siendo la etapa vi) una etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII) con dicloruro fenilfosfónico, en particular a una temperatura comprendida entre 60°C y 150°C, más particularmente a 100°C.

- 10 En una realización particular, Y es Br, siendo la etapa i) una etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII) con anhídrido trifílico, seguido de una etapa de poner en contacto el producto obtenido en la etapa anterior con bromuro de sodio, en particular a una temperatura comprendida de 80°C a 160°C, por ejemplo a 120°C, en particular en un tubo sellado.

En una realización particular, la etapa ii) se realiza en presencia de una base, en particular carbonato de cesio.

En una realización particular, el catalizador y el ligando de la etapa ii) son acetato de paladio y BINAP, respectivamente, realizándose dicha etapa ii) a una temperatura comprendida entre 40°C y 80°C, más particularmente a 60°C.

- 15 En una realización particular, dicho compuesto de fórmula (VIII) se obtiene a partir de un procedimiento que comprende una etapa de deshidrogenación y aromatización de un compuesto de la fórmula (X) siguiente:

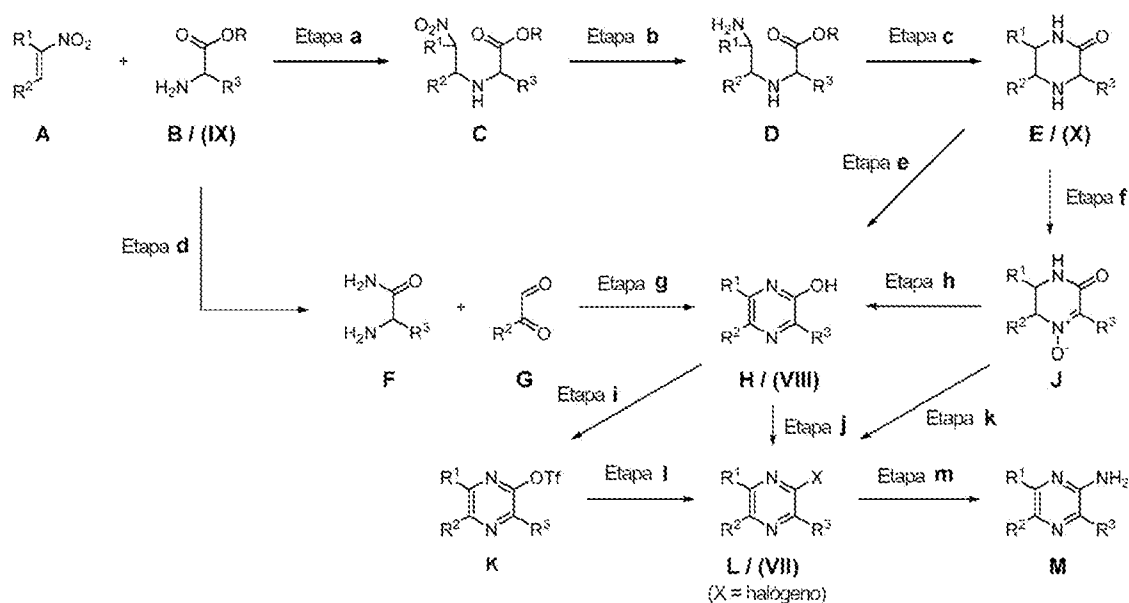


En particular a partir de un procedimiento que comprende:

- 20 i) Una etapa de poner en contacto el compuesto de fórmula (X) con azufre, en presencia de un disolvente, a una temperatura comprendida entre 180°C y reflujo; o
- ii) Una etapa de poner en contacto el compuesto de fórmula (X) con oxidantes a base de peróxidos tal como ácido peracético, seguido de una etapa de tratamiento térmico a una temperatura comprendida entre 150°C y 190°C, en particular en presencia de un disolvente.

- 25 Las rutas generales para preparar los ejemplos de la presente invención se muestran en los esquemas A-C a continuación en el presente documento.

Los reactivos y productos de partida están disponibles comercialmente, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por un experto en la técnica. Todos los sustituyentes de los compuestos A-Q representados en los esquemas A-C son, a menos que se indique de otro modo, tal como se definieron anteriormente para los compuestos correspondientes (III)-(X).

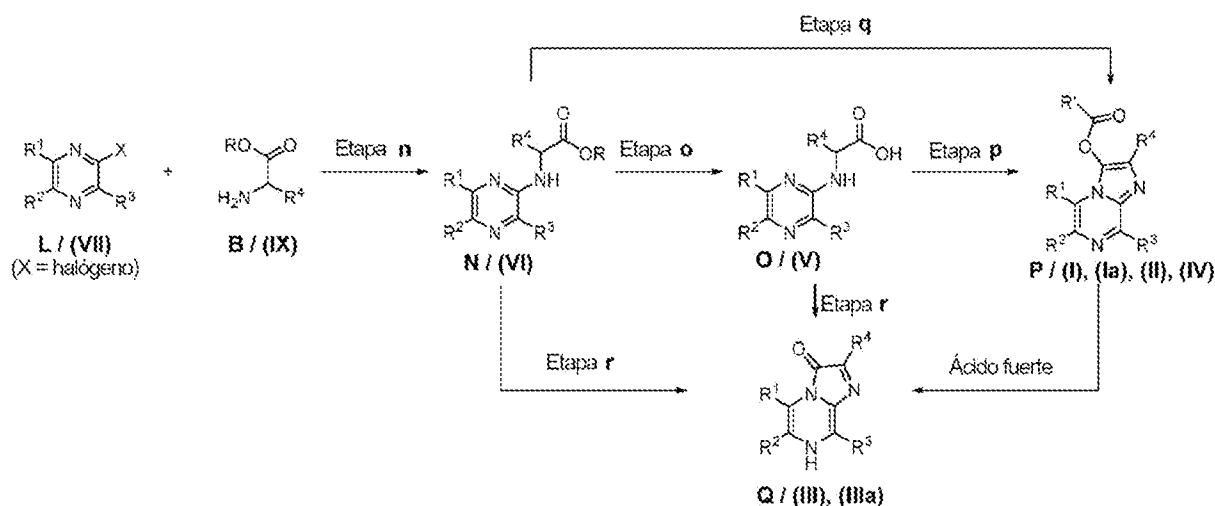


Esquema A

Con respecto a las rutas sintéticas descritas en el esquema A, la etapa a es una adición 1,4 de aminoésteres B sobre nitrovinilos A que se consigue preferentemente en ausencia de disolventes. La etapa b es la reducción del grupo nitro de los compuestos C que se consigue preferentemente en medio ácido utilizando zinc. La etapa c implica la ciclación provocada por calor de la diamina libre resultante D en compuesto E. Las etapas a, b y c, por lo general, se extienden telescópicamente para minimizar las reacciones secundarias y las pérdidas potenciales en el curso de los procedimientos de purificación. La etapa e es una deshidrogenación/aromatización del compuesto E para dar los derivados de hidroxipirazina H, que se consigue preferiblemente utilizando azufre en un disolvente inerte en ebullición. Se encontró una alternativa mediante la preparación de derivados de 1-óxido de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazina J usando ácido peracético (etapa f) y su reordenamiento en derivados de hidroxipirazina H (etapa h). Cuando R¹ es H, también puede prepararse la 3-hidroxipirazina H, mediante la etapa g, usando la condensación notificada (*J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 78; documento US 2520088, 1949; *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 1580; documento US 4046763, 1977) de glicoxales G y aminoamidas F (elaboradas a partir de la reacción entre aminoésteres B y amoniacio mediante la etapa d). La etapa j es la sustitución del grupo hidroxilo del compuesto H por un halógeno para dar los compuestos L. En el caso de que el grupo X sea un cloruro, el reactivo preferido utilizado para lograr esta transformación es el dicloruro fenilfosfónico. Estos compuestos también pueden prepararse en dos etapas (i y l) a través de un intermedio de éster dotado de una fuerte capacidad saliente, tal como los ésteres trifílicos K seguido de una reacción similar a una reacción aromática de Finkelstein (*Heterocycles*, 1998, 1255; documento WO 2012119046, 2012). También es posible una sustitución posterior con una sal de yodo para obtener derivados de yodo (X = I) mediante una reacción conocida catalizada por ácido (*J. Org. Chem.*, 1961, 1907; *Tetrahedron*, 1998, 9701; *Synlett*, 2003, 1801). Además, la conversión directa de los derivados de 1-óxido de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazina J en cloropirazinas L (etapa k) también se encontró posible, por ejemplo, mediante el uso de dicloruro fenilfosfónico y calor. Finalmente, una publicación reciente (*Org. Process. Res. Dev.* 2017, 21, 346) ofrece la posibilidad de preparar, a partir de estas halogenopirazinas, las correspondientes aminopirazinas M, a través de la etapa m, que son intermedios clave en la gran mayoría de la preparación notificada anteriormente de imidazol[1,2-*a*]pirazin-3(7*H*)-ona luciferinas (*Chem. Eur. J.* 2015, 21, 17158).

Tal como se representa en el esquema B, a partir de las halogenopirazinas L, la preparación de las luciferinas O-protegidas de fórmula general P se encontró que era posible, o bien en dos etapas por separado a través de los aminoácidos O o en un solo recipiente (*one pot*) a partir de sus precursores de aminoésteres de fórmula general N. Entre muchos aspectos interesantes, es importante mencionar que nuestra invención responde a la necesidad insatisfecha de disponer de una solución recién hecha, y por lo tanto de un título reproducible, de cualquier luciferina de fórmula general Q. Pues las luciferinas O-protegidas (pre-luciferinas), de fórmula general P, pueden, tras un tratamiento simple y sin precedentes con ácido, conducir a soluciones listas para usar de las luciferinas correspondientes Q. De hecho, estas luciferinas O-protegidas P son mucho más estables y pueden transportarse y almacenarse convenientemente durante mucho tiempo a temperatura ambiente y luego hidrolizarse para generar fácilmente soluciones de luciferinas para su uso inmediato. Además, la eliminación de dicho grupo se logra de manera simple en un vial utilizando soluciones que contienen un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, sin la necesidad de atmósfera inerte. Este uso sin precedentes de un ácido es realmente fundamental para proporcionar un grado de estabilidad de la solución resultante, ya que se observa poco o ningún producto resultante del procedimiento de quimioluminiscencia en el curso de esta etapa de desprotección. Esto está en marcado contraste con los usos notificados anteriormente (*Tetrahedron Lett.*, 1977, 2685; *Chemistry*, 2013, 14970) de una base, tal como amoníaco, el cual en presencia de oxígeno conduce a una descomposición mucho más extensa. Con respecto a la química descrita en el esquema B, la etapa n es una reacción de aminación que utiliza una amplia variedad de α -aminoésteres

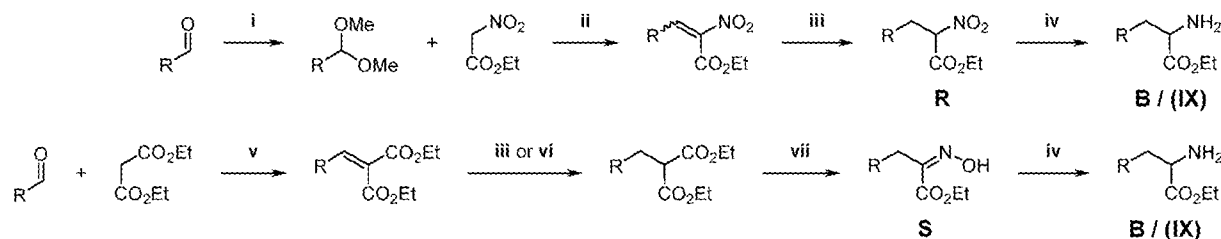
B para dar los compuestos N. Esto puede lograrse usando catalizadores de cobre o paladio y una variedad de ligandos tal como se describe en el caso de muchos derivados aromáticos o heteroaromáticos halogenados (*Acc. Chem. Res.*, 1998, 852; *J. Organomet. Chem.*, 1999, 125; *Chem. Rev.*, 2006, 2651; *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, 6338; *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, 3096; *J. Org. Chem.*, 2013, 7930; *Org. Lett.*, 2016, 4128; *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, 2004; *Tetrahedron*, 2011, 9405). En los casos presentes, para evitar reacciones secundarias, se encontró que esta etapa requería una temperatura baja (60°C). La etapa o es una hidrólisis de la función éster de N, preferiblemente lograda en condiciones básicas para dar los ácidos O. La etapa p es una ciclización seguida de una protección de O que se logra mediante la activación de la función de ácido de O, preferiblemente con una variedad de reactivos tales como anhídridos, cloroformatos o dicarbonatos. Esto da directamente los compuestos O-protegidos P, bastante más estables. Además, la etapa o y p en muchos casos pueden realizarse en un solo recipiente (*one pot*) (etapa q) usando ácido acético junto con anhídrido acético. Finalmente, los compuestos N u O pueden transformarse directamente en la luciferina correspondiente Q utilizando, por ejemplo, ácido clorhídrico y/o ácido acético caliente (etapa r).



Esquema B

Al considerar cada etapa sintética representada individualmente en los esquemas anteriores, la etapa e, la deshidrogenación/aromatización de piperazin-2-onas E en 2-hidroxipirazinas H la preparación de la N-óxidos J mediante la etapa f y su reordenamiento en 2-hidroxipirazinas H mediante la etapa h, la transformación de los N-óxidos J en las halogenopirazinas L mediante la etapa k y el aislamiento de los derivados O-protegidos P obtenidos a partir de los compuestos O mediante la etapa p o a partir del compuesto N mediante la etapa q son los únicos que no tienen precedentes. Además, antes o después de cada una de estas etapas, la química adicional que se centra en las cadenas laterales R¹, R², R³ y R⁴ y sus diversos grupos protectores o funciones pueden planificarse con el fin de alterarlos y/o hacerlos compatibles con la química utilizada en las siguientes etapas. Por ejemplo, la hidrogenación de eventuales grupos bencilo que protegen las funciones OH presentes en compuestos de tipo N u O puede realizarse antes de sus transformaciones en compuestos de tipo P mediante la etapa o-q.

Estas rutas sintéticas están haciendo un amplio uso de muchos aminoésteres de tipo B. Por consiguiente, para preparar tales intermedios; usamos, por ejemplo, las rutas representadas en el esquema C. La primera ruta se basa en el uso notificado (*Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Trad. Ingl.)*, 1980, 458; *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Trad. Ingl.)*, 1981, 466) de nitroacetato de etilo para preparar los correspondientes nitroacrilatos que luego se reducen a aminoésteres. Una simplificación del procedimiento nos llevó a extender las primeras tres etapas de este método y solo aislar adecuadamente los nitroésteres intermedios R antes de su reducción final en aminoésteres B. La segunda ruta está dotada de un mayor alcance y se basa en el uso de una reacción de Knoevenagel con malonato de dietilo que, tras una reducción, da los correspondientes malonatos sustituidos. A partir de ellos, tal como se notificó (*Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1902, 3772; *Org. Process. Res. Dev.*, 2007, 1069), los ésteres de α-oxima se preparan fácilmente y pueden reducirse a los correspondientes aminoésteres. Una vez más, extender las primeras tres etapas muy a menudo nos llevó a aislar adecuadamente solo las oximas intermedias S antes de su reducción final a aminoésteres. Tal como se describe adicionalmente en detalle a continuación, también se emplearon métodos menos generales para preparar otros tipos de ésteres de α-oxima.



Esquema C. i: HC(OMe)_3 , Dowex 50W, MeOH. ii: Ac_2O , calor. iii: NaBH_4 , *i*PrOH. iv: Zn , EtOH, $\text{H}_3\text{O}^+\text{Cl}^-$. v: AcOH , piperidina, EtOH, 4 Å de tamiz molecular. vi: H_2 , Pd/C, EtOH. EtONa, vii: a) EtOH, isoamilnitrito, b) $\text{H}_3\text{O}^+\text{Cl}^-$.

Dibujos

La Figura 1 ilustra los perfiles de HPLC a lo largo del tiempo para la hidrólisis de acetilo de P-21 ($M = 451$) en la luciferina Q-12 correspondiente ($M = 409$). Obtenido en un aparato Agilent, con una columna XDB-C18 de 3,5 μm y un gradiente de agua/metanol (que contiene formiato de amonio 5 mM, desde 95-5 hasta 5-95 en 3,5 min, 3,5 min a 5-95, y luego de nuevo a 95-5 en 0,5 min), monitorización UV ajustada a 254 nM.

La Figura 2 ilustra la emisión de bioluminiscencia a lo largo de dos horas de furimazina (Q-1) e hidroxifurimazina (Q-80), así como las imidazo[1,2-*a*]pirazin-3(7*H*)-onas Q-84 y Q-85 de la invención.

La Figura 3 ilustra el intervalo dinámico (unidades relativas [RLU] frente a diluciones en serie) de nanoKAZ, que se representó utilizando la imidazo[1,2-*a*]pirazin-3(7*H*)-ona Q-3.

La Figura 4 muestra una representación comparativa de Lineweaver-Burk de la actividad bioluminiscente de la nanoKAZ usando furimazina (Q-1) e imidazo[1,2-*a*]pirazin-3(7*H*)-ona Q-3 como sustratos: la inversa de la velocidad de reacción (unidades relativas [RLU]/segundo) se representa frente a la inversa de la concentración de sustrato (10^5 M^{-1}), manteniendo constante la concentración de la enzima en ambos casos. Las dos líneas de puntos (regresión lineal) convergen en la misma intersección con el eje x ($-1/K_m$) y diferentes intersecciones con el eje y ($1/V_{\text{max}}$). Se indican las ecuaciones de las dos regresiones lineales y los factores de correlación correspondientes (R^2) con los datos experimentales.

La Figura 5 compara la expresión y ubicación de quimeras proteicas fusionadas con la nanoKAZ en líneas celulares HEK y Jurkat transfectadas transitoriamente, y células T humanas primarias: el receptor de citocinas IL7R α :nanoKAZ en la membrana (arriba), la proteína de unión a tubulina enconsina EMTB:nanoKAZ asociada con microtúbulos (centro), el factor de transcripción STAT5a:nanoKAZ denso en todo el citoplasma y débil en el núcleo (abajo). Se adquirieron imágenes durante un segundo de células vivas utilizando los sustratos Q-1 (línea superior) y Q-3 (líneas 2-4) que muestran la resolución subcelular en condiciones de cultivo celular y la ganancia de emisión de luz con Q-3.

La Figura 6 representa una superposición de dos espectros de ^1H RMN del mismo lote del compuesto acetato de 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (almacenado a 4°C) elaborado el día de su producción (A) y 30 meses después (B).

Ejemplos

Descripción, química

Procedimiento experimental general

Se usó un horno de microondas Biotage initiator 2 para las reacciones que mencionaban dicho método de calentamiento. Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400 a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente. Los desplazamientos (δ) se dan en ppm con respecto a la señal de TMS y las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hercios. La cromatografía en columna se realizó o bien sobre gel de sílice Merck 60 (0,035 - 0,070 mm) o bien alúmina neutra usando una bomba de disolvente y un sistema de recogida automatizado accionado por un detector de UV ajustado a 254 nm a menos que se requiriera de otro modo. La deposición de muestra se llevó a cabo por absorción de la mezcla a purificar sobre una pequeña cantidad de la fase sólida seguido de su deposición en la parte superior de la columna. Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron en un sistema LC/MSD Agilent serie 1100 utilizando un sistema de ionización por electropulverización atmosférica y los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron utilizando un instrumento Waters Micromass Q-ToF con una fuente de iones de electropulverización.

Procedimientos generales para la síntesis de α -aminoésteres B mediante α -nitroésteres R, preparación de nitroésteres R. Etapa 1: preparación del dimetilacetal. Se disolvieron el aldehído correspondiente (0,044 mol) y ortoformiato de trimetilo (5,8 ml, 0,053 mol) en metanol (7,3 ml, 0,24 mol, secado sobre tamiz molecular de 3A). A esto se le añadió la resina de intercambio iónico DOWEX 50WX8-100 (0,2 g) y la solución se agitó durante la noche en una atmósfera protegida con cloruro de calcio. Luego, la resina se retiró por filtración, el filtro se lavó con metanol seco y el filtrado se concentró hasta sequedad (a 30 mbar) para producir el acetal volátil correspondiente (generalmente no completamente estable en CDCl_3). Etapa 2: condensación con nitroacetato de etilo, preparación de los nitroacrilatos. Para eliminar eventuales trazas de agua, antes de esta reacción, bajo una atmósfera protegida con cloruro de calcio, se agitó el nitroacetato (5,7 g, 0,042 mol) en anhídrido acético (5 ml, 0,053 mol) durante 15 minutos. A esta solución se le añadió el acetal bruto descrito anteriormente disuelto en anhídrido acético (5,1 ml, 0,053 mol) y la solución se calentó a la temperatura y el tiempo descritos en cada caso a continuación mientras se dejaba destilar el acetato de metilo de bajo punto de ebullición resultante. A continuación, esto se concentró completamente hasta sequedad para producir los 3-aril-2-nitroacrilatos brutos. Etapa 3: reducción con borohidruro de sodio, preparación de los nitroésteres sustituidos. El acrilato bruto se dispersó/disolvió en isopropanol (100 ml, secado sobre un tamiz molecular de 4A). A esto se le añadió borohidruro de sodio en porciones (2 g, 0,053 mol) y la suspensión se calentó hasta reflujo antes de dejarla enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió cuidadosamente ácido acético (3,3 ml, 0,053 mol) y el isopropanol se eliminó a vacío. El residuo bruto se dispersó en agua (100 ml) y se añadió ácido clorhídrico al 10% (5,7 ml, 0,0057 mol) para ayudar a la hidrólisis de los hidruros de boro a medio reaccionar. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. A continuación, el residuo se purificó tal como se describe en cada caso a continuación para producir el α -nitroéster R correspondiente.

3-(4-fluorofenil)-2-nitropropanoato de etilo (R-1): obtenido como un aceite (2,72 g, 23% a partir de 4-fluorobenzaldehído) después de calentar a 190°C durante 4 h en el transcurso de la etapa de condensación y dos cromatografías sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 9/1) y (ciclohexano - diclorometano 2/1). ^1H RMN (CDCl_3): 7,21 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H, $J = 5,7, 9,4$), 4,30 (m, 2H), 3,56 (dd, 1H, $J = 9,4, 14,7$), 3,47 (dd, 1H, $J = 5,7, 14,7$), 1,31 (m, 3H). HRMS (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_4$: 240,0672; hallado, 240,0645.

3-(2-metoxifenil)-2-nitropropanoato de etilo (R-2): obtenido como un aceite (6,12 g, 53% a partir de 2-metoxibenzaldehído) después de calentar a 150°C durante 9 h en el transcurso de la etapa de condensación y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 95/5 a 9/1). ^1H RMN (CDCl_3): 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 5,57 (dd, 1H, $J = 6,2, 9,1$), 4,28 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,82 (s, 3H), 3,55 (dd, 1H, $J = 6,2, 14,1$), 3,51 (dd, 1H, $J = 9,1, 14,1$), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}$: 276,0848; hallado, 276,0831.

3-(3-metoxifenil)-2-nitropropanoato de etilo (R-3): obtenido como un aceite (2,34 g, 21% a partir de 3-metoxibenzaldehído) después de calentar a 150°C durante 9 h en el transcurso de la etapa de condensación y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 95/5 a 9/1). ^1H RMN (CDCl_3): 7,25 (t, 1H, $J = 7,9$), 6,81 (m, 3H), 5,35 (dd, 1H, $J = 5,8, 9,3$), 4,31 (q, 2H, $J = 7,2$), 3,81 (s, 3H), 3,56 (dd, 1H, $J = 9,3, 14,7$), 3,47 (dd, 1H, $J = 5,8, 14,7$), 1,31 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}$: 276,0848; hallado, 276,0831.

3-(4-metoxifenil)-2-nitropropanoato de etilo (R-4): obtenido como un aceite (6,95 g, 55% a partir de 4-metoxibenzaldehído) después de calentar a 150°C durante 9 h en el transcurso de la etapa de condensación y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 95/5 a 9/1). ^1H RMN (CDCl_3): 7,15 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,31 (dd, 1H, $J = 5,9, 9,5$), 4,30 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, $J = 9,5, 14,6$), 3,44 (dd, 1H, $J = 5,9, 14,6$), 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}$: 276,0848; hallado, 276,0840.

3-(4-(benciloxi)fenil)-2-nitropropanoato de etilo (R-5): obtenido como un sólido amarillo (4,08 g, 51% a partir de 4-benciloxibenzaldehído) después de calentar a 150°C durante 9 h en el transcurso de la etapa de condensación y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 92/8 a 9/1). ^1H RMN (CDCl_3): 7,46-7,33 (m, 5H), 7,15 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 5,31 (dd, 1H, $J = 6,0, 9,3$), 5,06 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,52 (dd, 1H, $J = 9,3, 14,6$), 3,44 (dd, 1H, $J = 6,0, 14,6$), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$: 352,1161; hallado, 352,1150.

2-nitro-3-m-tolilpropanoato de etilo (R-6): obtenido como un aceite (1,05 g, 16% a partir de 3-metilbenzalaldehído) después de calentar a 180°C durante 8 h en el transcurso de la etapa de condensación y dos cromatografías sobre gel de sílice (ciclohexano - diclorometano de 2/1 a 1/6) y (ciclohexano - acetato de etilo 97/3). ^1H RMN (CDCl_3): 7,22 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H, $J = 5,8, 9,4$), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,54 (dd, 1H, $J = 9,4, 14,6$), 3,46 (dd, 1H, $J = 5,8, 14,6$), 2,34 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 236,0923; hallado, 236,0983.

3-(furan-2-il)-2-nitropropanoato de etilo (R-7): En el presente caso, el nitroacrilato se preparó directamente a partir de furfural tal como se describió anteriormente. (*Org. Biomol. Chem.*, 2012, 524) Obtenido como un aceite (5,04 g, 39% a partir de furfural) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - metanol 99/1). ^1H RMN (CDCl_3): 7,36 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,44 (dd, 1H, $J = 5,5, 9,3$), 4,32 (q, 2H, $J = 7,2$), 3,66 (dd, 1H, $J = 9,3, 15,7$), 3,54 (dd, 1H, $J = 5,5, 15,7$), 1,32 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{Na}$: 236,0535; hallado, 236,0522.

3-(5-metilfuran-2-il)-2-nitropropanoato de etilo (R-8): obtenido como un aceite (3,44 g, 60% a partir de 5-metilfurfural) después de calentar a 140°C durante 2 h en el transcurso de la etapa de condensación y una cromatografía sobre gel

de sílice (ciclohexano - diclorometano 3/2). ^1H RMN (CDCl_3): 6,02 (d, 1H, $J = 3,0$), 5,86 (dd, 1H, $J = 3,0, 0,9$), 6,19 (m, 1H), 5,40 (dd, 1H, $J = 5,5, 9,3$), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,58 (dd, 1H, $J = 9,3; 15,7$), 3,45 (dd, 1H, $J = 5,5, 15,7$), 2,23 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Na}$: 250,0691; hallado, 250,0682.

- 5 3-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2-nitropropanoato de etilo (R-9): según lo visto por ^1H RMN, este compuesto se obtuvo después de calentar a 140°C durante 2 h en el transcurso de la etapa de condensación y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - diclorometano 2/1) como un aceite que también contenía el 50% en moles de 3-(4,5-dimetilfuran-2-il)acrilato de etilo (1,94 g). Esto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

- 10 3-(5-etilfuran-2-il)-2-nitropropanoato de etilo (R-10): obtenido como aceite (3,68 g, 39% a partir de 5-etilfurfural) después de calentar a 140°C durante 2 h en el transcurso de la etapa de condensación y dos cromatografías sobre gel de sílice (ciclohexano - diclorometano de 2/1 a 1/6) y (ciclohexano - acetato de etilo 97/3). ^1H RMN (CDCl_3): 6,05 (d, 1H, $J = 3,0$), 5,88 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,42 (dd, 1H, $J = 5,7, 9,1$), 4,31 (q, 2H, $J = 7,0$), 3,61 (dd, 1H, $J = 9,1, 15,7$), 3,48 (dd, 1H, $J = 5,7; 15,7$), 2,60 (q, 2H, $J = 7,0$), 1,32 (t, 3H, $J = 7,0$), 1,21 (t, 3H, $J = 7,5$). HRMS (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_5$: 240,0872; hallado, 240,0857.

- 15 3-(furan-3-il)-2-nitropropanoato de etilo (R-11): obtenido como un aceite (0,74 g, 34% a partir de furan-3-carbaldehído) a partir de (E)-3-(furan-3-il)-2-nitroacrilato de etilo preparado tal como se describió anteriormente (*Org. Biomol. Chem.*, 2012, 524), después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 95/5 a 9/1). ^1H RMN (CDCl_3): 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,26 (dd, 1H, $J = 5,3, 9,4$), 4,32 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,39 (dd, 1H, $J = 9,4, 15,2$), 3,32 (dd, 1H, $J = 5,4; 15,2$), 1,32 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{Na}$, 236,0559; hallado, 236,0567.

- 20 2-nitro-3-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (R-12) Obtenido como aceite (3,43 g, 33% a partir de tiofen-2-carbaldehído) después de calentar a 140°C durante 4 h en el transcurso de la etapa de condensación y dos cromatografías sobre gel de sílice (ciclohexano - diclorometano 3/2) y (ciclohexano - acetato de etilo de 97/3 a 95/5). ^1H RMN (CDCl_3): 7,23 (dd, 1H, $J = 1,3, 5,1$), 6,96 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,35 (dd, 1H, $J = 5,6, 9,2$), 4,32 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,83 (dd, 1H, $J = 9,2, 15,4$), 3,70 (dd, 1H, $J = 5,6; 15,4$), 1,32 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS (m/z): $[\text{M}-\text{H}]^-$ calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_4$, 228,0331; hallado, 228,0348.

- 25 Procedimiento general para la reducción de los α -nitroésteres R. El α -nitroéster considerado (0,023 mol) se disolvió en etanol (75 ml) y ácido clorhídrico al 37% (29 ml, 0,34 mol) y se enfrió hasta $^\circ\text{C}$. Se añadió en porciones zinc en polvo (9,05 g, 0,13 mol, tamaño inferior a 10 μm). Se dejó agitar durante la noche, se eliminó el etanol a vacío, se dispersó el residuo en agua y acetato de etilo, se basificó la suspensión con amoníaco al 22%, esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre carbonato de sodio y se concentró hasta sequedad para producir el aminoéster que en algunos casos se purificó adicionalmente tal como se describe a continuación.

- 30 2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo (B-1): obtenido como un aceite (1,95 g, 94%). ^1H RMN (CDCl_3): 7,18 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,68 (dd, 1H, $J = 5,5, 7,6$), 3,04 (dd, 1H, $J = 5,5, 13,6$), 2,86 (dd, 1H, $J = 7,6, 13,6$), 1,48 (s, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$: 212,1087; hallado, 212,1069.

- 35 2-amino-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (B-2): obtenido como un aceite (5,16 g, 90%). ^1H RMN (CDCl_3): 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,2$), 3,84 (s, 3H), 3,81 (dd, 1H, $J = 5,8, 8,1$), 3,10 (dd, 1H, $J = 5,8; 13,3$), 2,84 (dd, 1H, $J = 8,1, 13,3$), 1,51 (s, 2H), 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 224,1287; hallado, 224,1218.

- 40 2-amino-3-(3-metoxifenil)propanoato de etilo (B-3): obtenido como un aceite (0,81 g, 92%). ^1H RMN (CDCl_3): 7,23 (t, 1H, $J = 7,9$), 6,77-6,82 (m, 3H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,81 (s, 3H), 3,73 (dd, 1H, $J = 5,2, 7,9$), 3,08 (dd, 1H, $J = 5,2; 13,5$), 2,84 (dd, 1H, $J = 7,9, 13,5$), 1,51 (s, 2H), 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 224,1287; hallado, 224,1260.

- 45 2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoato de etilo (B-4): obtenido como un aceite (4,2 g, 95%). ^1H RMN (CDCl_3): 7,15 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,80 (s, 3H), 3,68 (dd, 1H, $J = 5,3, 7,7$), 3,03 (dd, 1H, $J = 5,3; 13,7$), 2,83 (dd, 1H, $J = 7,7, 13,7$), 1,48 (s, 2H), 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 224,1287; hallado, 224,1238.

- 45 2-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)propanoato de etilo (B-5): obtenido como un aceite (2,65 g, 67%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 96/4). ^1H RMN (CDCl_3): 7,46-7,33 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,68 (dd, 1H, $J = 5,3, 7,8$), 3,04 (dd, 1H, $J = 5,3, 13,7$), 2,84 (dd, 1H, $J = 7,8, 13,7$), 1,47 (s, 2H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 300,1600; hallado, 300,1591.

- 50 2-amino-3-(*m*-tolil)propanoato de etilo (B-6): obtenido como un aceite (0,73 g, 80%). ^1H RMN (CDCl_3): 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,72 (dd, 1H, $J = 8,0, 5,2$), 3,07 (dd, 1H, $J = 13,6, 5,2$), 2,84 (dd, 1H, $J = 13,6, 8,0$), 2,34 (s, 3H), 1,50 (s, 2H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 208,1338; hallado, 208,1334.

- 55 2-amino-3-(furan-2-il)propanoato de etilo (B-7): obtenido como un aceite (4,84 g, 94%). ^1H RMN (CDCl_3): 7,34 (dd, 1H, $J = 0,8, 1,9$), 6,30 (dd, 1H, $J = 1,9, 3,2$), 6,12 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (dd, 1H, $J = 7,3, 5,2$), 3,10 (dd, 1H, $J = 14,9, 5,2$), 2,99 (dd, 1H, $J = 14,9, 7,3$), 1,59 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3$, 184,0974; hallado, 184,0955.

2-amino-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (B-8): obtenido como un aceite (1,26 g, 75%). ¹H RMN (CDCl₃): 5,97 (d, 1H, *J* = 2,9), 5,85 (dd, 1H, *J* = 2,9, 0,9), 4,24 - 4,14 (m, 2H), 3,72 (dd, 1H, *J* = 7,3, 5,0), 3,03 (dd, 1H, *J* = 14,9, 5,0), 2,91 (dd, 1H, *J* = 14,9, 7,3), 2,24 (s, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,27 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₁₀H₁₆NO₃, 198,1130; hallado, 198,1089.

- 5 2-amino-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoato de etilo (B-9) Obtenido como un aceite (0,6 g, 7% a partir de 4,5-dimetilfurfural). ¹H RMN (CDCl₃): 5,88 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H, *J* = 4,8, 14,9), 2,87 (dd, 1H, *J* = 7,5, 14,9), 2,15 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,64 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₁₁H₁₈NO₃, 212,1287; hallado, 212,1246.

- 10 2-amino-3-(5-etilfuran-2-il)propanoato de etilo (B-10): obtenido como un aceite (1,83 g, 56%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 98/2 a 97/3). ¹H RMN (CDCl₃): 6,00 (d, 1H, *J* = 3,0), 5,87 (d, 1H, *J* = 3,0), 4,20 (m, 2H), 3,74 (dd, 1H, *J* = 7,2, 5,1), 3,05 (dd, 1H, *J* = 14,9, 5,1), 2,94 (dd, 1H, *J* = 14,9, 7,2), 2,24 (q, 2H, *J* = 7,5), 1,58 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, *J* = 7,2), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,5). HRMS: calculado para C₁₁H₁₈NO₃, 212,1287; hallado, 212,1261.

- 15 2-amino-3-(furan-3-il)propanoato de etilo (B-11): obtenido como un aceite (1,4 g, 88%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,38 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,20 (q, 2H, *J* = 7,2), 3,65 (dd, 1H, *J* = 7,0, 5,3), 2,90 (dd, 1H, *J* = 14,3, 5,3), 2,79 (dd, 1H, *J* = 14,3, 7,0), 1,57 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₉H₁₄NO₃, 184,0974; hallado, 184,0951.

- 20 2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (B-12): obtenido como un aceite (2,5 g, 58%) después de la dilución del aceite en acetato de etilo, extracción con ácido clorhídrico 1 N y, tras basificación de esta fase acuosa con amoniaco al 22% y extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre carbonato de sodio y se concentró hasta sequedad. ¹H RMN (CDCl₃): 7,19 (dd, 1H, *J* = 1,1, 5,1), 6,96 (dd, 1H, *J* = 3,3, 5,1), 6,88 (m, 1H), 4,21 (q, 2H, *J* = 7,1), 3,72 (dd, 1H, *J* = 7,2, 4,8), 3,30 (dd, 1H, *J* = 14,7, 4,8), 3,17 (dd, 1H, *J* = 14,7, 7,2), 1,57 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₉H₁₄NO₂S, 200,0745; hallado, 200,0726.

- 25 Procedimientos generales para la síntesis de α-aminoésteres B mediante ésteres de α-oximas S, preparación de ésteres de α-oximas S. Etapa 1, condensación de Knoevenagel de malonato de dietilo y aldehído, preparación de 2-metilenmalonato de dietilo sustituido. Bajo una atmósfera inerte, se calentaron el aldehído considerado (0,048 mol), malonato de dietilo (7,54 g, 0,048 mol), ácido acético (0,14 g, 0,002 mol), piperidina (0,2 g, 0,002 mol) y tamiz molecular de 4 Å (15 g) en etanol seco (20 ml, secado sobre tamices moleculares de 4 Å) sin agitar a 60°C durante 10 horas y los espectros de ¹H RMN de una muestra de bruto normalmente indicaban la desaparición completa del aldehído de partida. Etapa 2, reducción del 2-metilenmalonato de dietilo sustituido, preparación del malonato sustituido. Se filtró la suspensión que contenía el tamiz molecular de 4 Å descrita anteriormente, el tamiz molecular de 4 Å se lavó con etanol seco. A la solución de etanol resultante (160 ml de volumen total) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (1,27 g, 0,001 mol) y esto se agitó durante la noche en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La suspensión resultante se filtró, el filtrado se concentró hasta sequedad para dar malonato sustituido bastante puro. Alternativamente, tal como se especifica en algunos de los ejemplos siguientes, esta hidrogenación se logró usando borohidruro de sodio (1,1 eq.). Se idearon dos procedimientos, procediendo el primero mediante la adición de borohidruro de sodio a 0°C en pequeñas porciones a una solución etanólica y agitando a 0°C durante dos horas antes del tratamiento final, el segundo mediante la adición de borohidruro de sodio a 4°C y agitando durante la noche a esta temperatura antes de utilizar el siguiente procedimiento de tratamiento final. A esto le sigue su acidificación con ácido acético (1,2 equivalentes), dilución en un exceso de agua y extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad para producir el malonato sustituido bruto. Etapa 3, preparación de ésteres de α-oximas a partir de malonatos sustituidos. Se disolvió el malonato sustituido bruto (0,0422 mol) en etanol (60 ml, secado sobre tamiz molecular de 4 Å) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución al 21% de etóxido de sodio en etanol (18,4 ml, 0,0493 mol) seguido de una adición lenta de nitrito de isoamilo (6,2 ml, 0,046 mol). Este se agitó a 0°C durante dos horas, se acidificó ligeramente mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N y se diluyó en agua (200 ml). Esta solución se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad para producir los ésteres de α-oximas brutos purificados adicionalmente tal como se describe a continuación.

- 50 3-ciclopentil-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-1): obtenido como un sólido blanco (2,50 g, 35% a partir de ciclopentanocarbaldehído) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 85/15). ¹H RMN (CDCl₃): 9,51 (s, 1H), 4,32 (q, 2H, *J* = 7,0), 2,67 (d, 2H, *J* = 7,6), 2,20 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,0), 1,25 (m, 2H). HRMS: calculado para C₁₀H₁₇NO₃Na: 222,1106; hallado, 222,1164.

- 55 3-ciclohexil-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-2): obtenido como un sólido blanco (4,34 g, 50% a partir de ciclohexanocarbaldehído) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 9/1). ¹H RMN (CDCl₃): 9,85 (s, 1H), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,2), 2,55 (d, 2H, *J* = 7,1), 1,70 (m, 6H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,0), 1,20 (m, 3H), 1,04 (m, 2H). HRMS: calculado para C₁₁H₁₉NO₃Na: 236,1263; hallado, 236,1291.

3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-3): obtenido como una mezcla oleosa de diastereoisómeros (1,39 g, 25% a partir de los dos isómeros de norbornano-2-carboxaldehído) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 7/1 a 4/1) y (diclorometano - etanol 99/1). ¹H RMN (CDCl₃): 4,33 (m, 4H, valor arbitrario), 2,66 (m, 3,2H), 2,50 (m, 0,9H), 2,22 (m, 3,3H), 2,08 (m, 1,2H), 1,96 (m, 0,7H),

1,85 (m, 0,8H), 1,73 (m, 2,8H), 1,48 (m, 4,5H), 1,34 (m, 10,8H), 1,15 (m, 4,5H), 0,79 (m, 1,3H). HRMS: calculado para $C_{12}H_{19}NO_3Na$, 248,1263; hallado, 248,1265.

2-(hidroxiimino)-3-(tetrahidrofuran-2-il)propanoato de etilo (S-4): Este compuesto se obtuvo utilizando Pd/C al 10% para la etapa de hidrogenación y dejándolo actuar durante 48 horas. De un lote de 12,8 g, solo se purificó una muestra mediante cromatografía (diclorometano - etanol 97/3) para dar un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,74 (s, 1H), 4,32 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,28 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H, $J = 5,5$; 12,8), 2,80 (dd, 1H, $J = 5,9$, 12,8), 1,88 (m, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $C_9H_{15}NO_4Na$: 224,0899; hallado, 224,0874.

2-(hidroxiimino)-3-(3-metiltofeno-2-il)propanoato de etilo (S-5): obtenido como un sólido amarillo (1,38 g, 32% a partir de 3-metiltofeno-2-carbaldehído), usando borohidruro de sodio a $0^\circ C$, después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 5/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,88 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, $J = 5,1$), 6,77 (d, 1H, $J = 5,1$), 4,33 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,09 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $C_{10}H_{13}NO_3SNa$: 250,0514; hallado, 250,0513.

3-(5-etiltiofen-2-il)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-6): obtenido como un aceite (1,36 g, 29% a partir de 5-etiltiofen-2-carbaldehído), usando borohidruro de sodio a $0^\circ C$, después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 5/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 10,06 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,34 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,09 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,28 (t, 3H, $J = 7,5$). HRMS: calculado para $C_{11}H_{15}NO_3SNa$: 264,0670; hallado, 264,0676.

3-(4,5-dimetiltiofen-2-il)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-7): obtenido como un aceite (0,69 g, 31% a partir de 4,5-dimetiltiofen-2-carbaldehído), usando borohidruro de sodio a $0^\circ C$, después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 5/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,77 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,34 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,03 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $C_{11}H_{15}NSO_3Na$: 264,0670; hallado, 264,0656.

2-(hidroxiimino)-3-(5-(trifluorometil)furan-2-il)propanoato de etilo (S-8): obtenido como un sólido blanco (0,62 g, 36% a partir de 5-trifluorometilfuran-2-carbaldehído), usando borohidruro de sodio a $0^\circ C$, después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 99/1) y (ciclohexano - acetato de etilo 5/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,70 (s, 1H), 6,72-6,64 (m, 1H), 6,21-6,15 (m, 1H), 4,33 (q, 2H, $J = 7,1$), 4,05 (s, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{10}H_{11}F_3NO_4$: 266,0640; hallado, 266,0584.

2-(hidroxiimino)-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (S-9): obtenido como un sólido (4,94 g, 49% a partir de picolinaldehído) después de una cromatografía (diclorometano - etanol 97/3). ^1H RMN ($CDCl_3$): 10,53 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,61 (dt, 1H, $J = 1,8$, 7,5), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,29 (q, 2H, $J = 7,1$), 4,23 (s, 2H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{10}H_{13}N_2O_3$: 209,0926; hallado, 209,0857.

2-(hidroxiimino)-3-(piridin-3-il)propanoato de etilo (S-10): obtenido como un sólido de color tostado (7,19 g, 43% a partir de nicotinaldehído) después de una cromatografía (diclorometano - etanol de 97/3 a 96/4). ^1H RMN ($CDCl_3$): 12,79 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,46 (dd, 1H, $J = 1,6$, 4,9), 7,74 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$), 4,01 (s, 2H), 1,32 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{10}H_{13}N_2O_3$: 209,0926; hallado, 209,0921.

2-(hidroxiimino)-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (S-11): obtenido como un sólido blanco (1,05 g, 33% a partir de 2-(trifluorometil)benzaldehído, 90% de pureza) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 4/1 a 3/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,66 (s, 1H), 7,68 (d(a), 1H, $J = 7,5$), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (d(a), 1H, $J = 7,7$), 4,29 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,23 (s, 2H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $C_{12}H_{12}F_3NO_3Na$: 298,0667; hallado, 298,0660.

2-(hidroxiimino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (S-12): obtenido como un sólido blanco (1,3 g, 41% a partir de 3-(trifluorometil)benzaldehído) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 4/1 a 3/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,87 (s, 1H), 7,62 (s(a), 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 4,32 (q, 2H, $J = 7,0$), 4,05 (s, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$). HRMS: calculado para $C_{12}H_{12}F_3NO_3Na$: 298,0667; hallado, 298,0643.

2-(hidroxiimino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (S-13): obtenido como un sólido blanco (4,61 g, 62% a partir de 4-(trifluorometil)benzaldehído) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 99/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,76 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 4,32 (q, 2H, $J = 7,1$), 4,05 (s, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{12}H_{13}F_3NO_3$: 276,0847; hallado, 276,0834.

3-(4-clorofenil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-14): obtenido como un sólido blanco (2,31 g, 37% a partir de 4-clorobenzaldehído), usando borohidruro de sodio a $4^\circ C$ durante la noche, después una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 4/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,70 (s, 1H), 7,27 (m, 4H), 4,31 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,96 (s, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{11}H_{14}ClNO_2Na$, 264,0403; hallado, 264,0437.

3-(2-clorofenil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-15): De un lote de 13,1 g, usando borohidruro de sodio a $4^\circ C$, solo se purificó una muestra de 0,5 g mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 4/1) y una recrystalización en ciclohexano para dar un sólido blanco (0,36 g). ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,47 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). HRMS: calculado para $C_{11}H_{12}ClNO_3Na$:

264,0403; hallado, 264,0401.

3-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-16): obtenido como un sólido blanco (1,43 g, 42% a partir de 4-bromobenzaldehído), usando borohidruro de sodio a 4°C durante la noche, después una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 4/1). ¹H RMN (CDCl₃): 9,70 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,31 (q, 2H, J = 7,1), 3,96 (s, 2H), 1,32 (t, 3H, J = 7,1). HRMS: calculado para C₁₁H₁₃BrNO₃, 286,0079; hallado, 286,0056.

3-(2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-17): obtenido como un sólido blanco (3,11 g, 57% a partir de 2-fluorobenzaldehído), después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 4/1). ¹H RMN (CDCl₃): 10,20 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 4,30 (q, 2H, J = 7,1), 4,04 (s, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,1). HRMS: calculado para C₁₁H₁₂FNO₃Na: 248,0699; hallado, 248,0704.

3-(3-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-18): obtenido como un sólido blanco (9,46 g, 65% a partir de 3-fluorobenzaldehído) después de una cromatografía (ciclohexano - acetato de etilo 5/1). ¹H RMN (CDCl₃): 10,02 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,32 (q, 2H, J = 7,2), 3,99 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 1,35 (t, 3H, J = 7,2). HRMS: calculado para C₁₁H₁₂FNO₃Na: 248,0699; hallado, 248,0699.

3-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-19): obtenido como un sólido blanco (2,21 g, 50% a partir de 2,4-difluorobenzaldehído) después de una cromatografía (ciclohexano - acetato de etilo 6/1). ¹H RMN (CDCl₃): 9,72 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,30 (q, 2H, J = 7,1), 3,98 (s, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,1). HRMS: calculado para C₁₁H₁₁F₂NO₃Na: 266,0605; hallado, 266,0601.

2-(hidroxiimino)-3-(o-tolil)propanoato de etilo (S-20): obtenido como un sólido blanco (3,38 g, 61% a partir de 2-metilbenzalaldehído) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 4/1). ¹H RMN (CDCl₃): 10,09 (s, 1H), 7,16 (m, 4H), 4,28 (q, 2H, J = 7,1), 4,00 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,1). HRMS: calculado para C₁₂H₁₅NO₃Na: 244,0950; hallado, 244,0942.

2-(hidroxiimino)-3-(p-tolil)propanoato de etilo (S-21): obtenido como un sólido blanco (3,31 g, 60% a partir de 4-metilbenzalaldehído) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 4/1). ¹H RMN (CDCl₃): 10,07 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 4,31 (q, 2H, J = 7,1), 3,97 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 7,1). HRMS: calculado para C₁₂H₁₅NO₃Na: 244,0950; hallado, 244,0944.

2-(hidroxiimino)-3-(4-isopropilfenil)propanoato de etilo (S-22): obtenido como un sólido (2,04 g, 48% a partir de 4-isopropilbenzalaldehído) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 5/1). ¹H RMN (CDCl₃): 9,74 (s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 4,29 (q, 2H, J = 7,1), 3,95 (s, 2H), 2,87 (hept, 1H, J = 6,9), 1,32 (t, 3H, J = 7,1), 1,23 (d, 6H, J = 6,9). HRMS: calculado para C₁₄H₁₉NO₃Na, 272,1263; hallado, 272,1258.

Síntesis adicional de ésteres de α-oximas S, mediante reacciones de acoplamiento carbono-carbono

Preparación de 3-(5-ciclopropilfuran-2-il)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-23). Etapa 1, síntesis de 2-((5-bromofuran-2-il)metil)malonato de dietilo. Se dispersó 2-(furan-2-ilmetil)malonato de dietilo (*Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1987, 2534) (2 g, 8,39 mmol) en ácido acético (20 ml) y luego se le añadió N-bromosuccinimida (2,98 g, 16,78 mmol). Esto se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó en acetato de etilo, se lavó abundantemente con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 9/1) para dar el derivado bromado como un sólido naranja (1,1 g, 41%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,35 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, J = 3,5), 6,44 (d, 1H, J = 3,5), 4,41 (q, 2H, J = 7,1), 4,29 (q, 2H, J = 7,1), 1,41 (t, 3H, J = 7,1), 1,33 (t, 3H, J = 7,1). HRMS: calculado para C₁₂H₁₃BrO₅Na, 338,9844; hallado, 338,9868. Alternativamente, una condensación de Knoevenagel entre 5-bromofurfural y malonato de dietilo usando las condiciones descritas anteriormente también dio este compuesto (4,72 g, 87%). Etapa 2: síntesis de 2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)malonato de dietilo: se dispersaron 2-((5-bromofuran-2-il)metil)malonato de dietilo (4,7 g, 14,8 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,66 g, 19,3 mol) y carbonato de cesio (18,84 g, 57,8 mmol) en una mezcla 95/5 de tolueno y agua (120 ml). Esto se desgasificó insuflando una corriente suave de argón en la suspensión, se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio complejoado con diclorometano (0,30 g, 0,36 mmol) y esto se calentó a reflujo bajo argón durante 50 minutos. La solución oscura resultante se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 8/1) para dar el derivado que lleva ciclopropilo como un aceite (3,12 g, 75%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,32 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 3,4), 6,09 (d, 1H, J = 3,4), 4,37 (q, 2H, J = 7,1), 4,25 (q, 2H, J = 7,1), 1,89 (tt, 1H, J = 8,4, 5,0), 1,37 (t, 3H, J = 7,1), 1,30 (t, 3H, J = 7,1), 1,01 - 0,93 (m, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 2H). HRMS: calculado para C₁₅H₁₈O₅Na, 301,1052; hallado, 301,1034. Etapa 3 y 4: síntesis de 3-(5-ciclopropilfuran-2-il)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-23): a partir del compuesto anterior, utilizando la preparación general de ésteres de oximas descrita anteriormente, utilizando borohidruro de sodio durante la noche a 4°C para la etapa de reducción, se obtuvo este compuesto como un sólido naranja (1,09 g, 44% a partir de 2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)malonato de dietilo) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 4/1). ¹H RMN (CDCl₃): 9,42 (sa, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,84 (d, 1H, J = 8,1), 4,33 (q, 2H, J = 7,1), 3,97 (s, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,36 (t, 3H, J = 7,1), 0,84 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). HRMS (m/z): HRMS: calculado para C₁₂H₁₅NO₄Na, 260,0899; hallado, 260,0892.

Preparación de 2-(hidroxiimino)-3-(3-propilfenil)propanoato de etilo (S-24): Etapa 1, preparación de 2-(4-

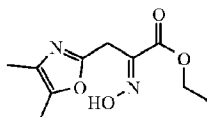
bromobenciliden)malonato de dietilo. Usando una condensación de Knoevenagel entre 3-bromobenzaldehído y malonato de dietilo usando las condiciones descritas anteriormente, este compuesto se obtuvo como un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa. Etapa 2, preparación de 2-(3-ciclopropilbenciliden)malonato de dietilo. Utilizando el protocolo descrito anteriormente para la preparación de 2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metilen)malonato de dietilo, este compuesto se obtuvo como un aceite (4,68 g, 60% a partir de 3-bromobenzaldehído) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 7,72 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,36 (q, 2H, *J* = 7,1), 4,32 (q, 2H, *J* = 7,1), 1,90 (m, 1H), 1,35 (t, 3H, *J* = 7,1), 1,32 (t, 3H, *J* = 7,1). Etapa 3, preparación de 2-(3-propilbencil)malonato de dietilo. Una hidrogenación catalítica de dos días de duración con paladio al 10% sobre carbono tal como se describió anteriormente, proporcionó este compuesto que se utilizó directamente en la etapa final. Etapa 4, una reacción de oximación del 2-(3-propilbencil)malonato de dietilo bruto usando la condición general descrita anteriormente dio S-24 (0,2 g, 14% a partir de 2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metilen)malonato de dietilo) como un sólido blanco después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 5/1). ¹H RMN (CDCl₃): 9,74 (sa, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,2), 3,99 (s, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, *J* = 7,2), 0,96 (t, 3H, *J* = 7,3). HRMS: calculado para C₁₄H₁₉NO₃Na, 272,1263; hallado, 272,1250.

Preparación de 2-(hidroxiimino)-3-(4-propilfenil)propanoato de etilo (S-25): Utilizando los mismos procedimientos descritos para la preparación de 2-(hidroxiimino)-3-(3-propilfenil)propanoato de etilo (S-24), este isómero se obtuvo (2,64 g, 56% a partir de 4-bromobenzaldehído) como un sólido blanco después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 6/1). ¹H RMN (CDCl₃): 9,64 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,2), 3,98 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, *J* = 7,2), 0,95 (t, 3H, *J* = 7,3). HRMS: calculado para C₁₄H₁₉NO₃Na, 272,1263; hallado, 272,1276.

3-(3-ciclopropilfenil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-26). Utilizando la preparación general de ésteres de oximas descrita anteriormente, usando borohidruro de sodio durante la noche a 4°C para la etapa de reducción, este compuesto se obtuvo como un aceite incoloro (1,72 g, 50% a partir de 2-(3-ciclopropilbenciliden)malonato de dietilo) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 6/1). ¹H RMN (CDCl₃): 9,99 (sa, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,34 (t, 3H, *J* = 7,2), 0,96 (m, 2H), 0,69 (m, 2H). HRMS: calculado para C₁₄H₁₇NO₃Na, 270,1106; hallado, 270,1112.

3-(4-ciclopropilfenil)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-27). Utilizando la preparación general de ésteres de oximas descrita anteriormente, usando borohidruro de sodio durante la noche a 4°C para la etapa de reducción, este compuesto se obtuvo como un sólido amarillo pálido (1,03 g, 27% a partir de 4-bromobenzaldehído) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 6/1). ¹H RMN (CDCl₃): 9,31 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,67 (m, 2H). HRMS: calculado para C₁₄H₁₇NO₃Na, 270,1106; hallado, 270,1109.

Síntesis adicional de ésteres de α-oximas utilizando otros métodos



3-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (S-28): En una atmósfera inerte, se disolvió 2,4,5-trimetiloxazol (1,05 g, 9,44 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La solución se enfrió hasta -78°C con un baño de hielo seco y se le añadió diisopropilamina de litio 2 N en tetrahidrofurano (4,7 ml, 9,44 mmol). Esto se agitó durante 5 minutos y se le añadió oxalato de dietilo (1,28 ml, 9,92 mmol) y la solución se dejó calentar de nuevo hasta 20°C y se agitó adicionalmente durante 10 minutos. La solución se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El aceite resultante se disolvió en etanol (100 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (2,76 g, 39,7 mmol) y piridina seca (3,3 ml, 40,8 mmol) y esto se calentó a reflujo durante 6 horas. La suspensión resultante se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 1/1) y la fracción correspondiente se dispersó en ciclohexano a ebullición y se filtró después de enfriar para producir el éster de oxima objetivo como un polvo blanco (0,15 g, 7%). ¹H RMN (CDCl₃): 11,99 (s, 1H), 4,30 (q, 2H, *J* = 7,2), 4,08 (s, 2H), 2,20 (d, 3H, *J* = 0,8), 2,05 (d, 3H, *J* = 0,8), 1,31 (t, 3H, *J* = 7,2). Los experimentos de correlación a larga distancia establecieron la regioselectividad de la reacción. HRMS: calculado para C₁₀H₁₄N₂O₄, 227,1032; hallado, 227,1035.

2-(hidroxiimino)-3-fenilbutanoato de etilo (S-29): Etapa 1: preparación de 2-(1-feniletil)malonato de dietilo: bajo una protección de cloruro de calcio, se disolvió malonato de dietilo (5,32 g, 0,033 mol) en DMF seco (50 ml, secado sobre tamices moleculares de 4 Å) y se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (1,39 g, 0,0348 mol) en porciones mientras se mantenía la temperatura de la solución a 20°C con un baño de agua. Esto se agitó hasta el final del desprendimiento de hidrógeno y se añadió (1-cloroetil)benceno 4,8 ml, 0,036 mol. Esto se agitó durante 7 días, se diluyó en agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó 5 veces con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad a alto vacío para eliminar el malonato de dietilo sin reaccionar y el (1-cloroetil)benceno para dar un aceite (6,22 g) lo suficientemente puro para la siguiente etapa. Etapa 2: reacción con

- nitrito de isoamilo. En una atmósfera inerte, se disolvieron 4,68 g del aceite resultante en etanol seco (50 ml, secado sobre tamices moleculares de 4 Å) y se enfrió a 0°C con hielo. Se añadió una solución de etanolato de sodio al 21% en etanol (7,7 ml, 0,0207 mol) seguido del nitrito de isoamilo (2,6 ml, 0,0194 mol). Esto se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución resultante se trató luego tal como se describió anteriormente para la preparación general de ésteres de α -oximas y se obtuvo como un aceite (1,07 g, 14% a partir de malonato de dietilo) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 5/1). ¹H RMN (CDCl₃, esta vez es una mezcla separable pero que se equilibra lentamente de los dos isómeros de oxima): 10,69 (s, 0,2H), 9,72 (s, 0,8H), 4,82 (q, 0,8H, $J = 7,2$), 4,21 (m, 2H), 4,02 (q, 0,2H, $J = 7,2$), 1,68 (d, 2,4H, $J = 7,2$), 1,54 (d, 0,6H, $J = 7,2$), 1,26 (t, 2,4H, $J = 7,3$), 1,15 (t, 0,6H, $J = 7,3$). HRMS: calculado para C₁₂H₁₅NO₃Na, 244,0950; hallado, 244,0939.
- 10 Método general para la reducción de los ésteres de α -oximas S a α -aminoésteres B. Se disolvió el éster de α -oxima sustituido considerado (0,065 mol) en etanol (70 ml) y ácido clorhídrico al 37% (49 ml, 0,58 mol) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se añadió en porciones zinc en polvo (12,9 g, 0,19 mol, tamaño inferior a 10 μ m). Se dejó agitar durante 2 horas, se diluyó en agua, se basificó con amoníaco al 22%, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se concentró hasta sequedad para producir el aminoéster puro. Si se utilizó una oxima bruta, la fase orgánica se contraextrajo con ácido clorhídrico 1 N, la fase acuosa ácida se basificó nuevamente con amoníaco al 22% y se extrajo con acetato de etilo, esta fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre carbonato de sodio y se concentró hasta sequedad para producir el aminoéster que, en algunos casos, se purificó adicionalmente tal como se describe a continuación.
- 15 2-amino-3-ciclopentilpropanoato de etilo (B-13): obtenido como un aceite (1,16 g, 85%). ¹H RMN (CDCl₃): 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$), 3,42 (dd, 1H, $J = 5,8, 8,1$), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,75-1,48 (m, 8H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,12 (m, 2H). HRMS: calculado para C₁₀H₂₀NO₂: 186,1494; hallado, 186,1491.
- 20 2-amino-3-ciclohexilpropanoato de etilo (B-14): obtenido como un aceite (2,35 g, 92%). ¹H RMN (CDCl₃): 4,17 (m, 2H), 3,48 (dd, 1H, $J = 5,8, 8,7$), 1,72 (m, 5H), 1,61-1,37 (m, 5H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,3$), 1,28-1,10 (m, 3H), 0,92 (m, 2H). HRMS: calculado para C₁₁H₂₂NO₂: 200,1651; hallado, 200,1648.
- 25 2-amino-3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)propanoato de etilo (B-15): obtenido como un aceite (1,21 g, 92%) como una mezcla de cuatro diastereoisómeros (visto por cuatro señales de COOEt en ¹³C). ¹H RMN (CDCl₃): 4,17 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,16 (m, 1,6H), 1,91 (m, 1H), 1,75 (m, 1,6H), 1,50 (m, 5H), 1,28 (m, 5,9H), 1,10 (m, 2,4H), 0,64 (m, 0,6H). HRMS: calculado para C₁₂H₂₂NO₂: 212,1651; hallado, 212,1650.
- 30 2-amino-3-(tetrahidrofuran-2-il)propanoato de etilo (B-16): obtenido como un aceite (5,68 g, 36% a partir de furfural) como mezcla de dos diastereoisómeros en una proporción de 3/2. ¹H RMN (CDCl₃): Isómero mayoritario: 4,17 (q, 2H, $J = 7,3$), 4,01 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,62 (dd, 1H, $J = 8,9; 3,5$), 2,03 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,68 (ddd, 2H, $J = 3,5, 8,9, 13,8$), 1,68 (s, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,3$). Isómero minoritario: 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,01 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H, $J = 7,3, 5,4$), 2,03 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para C₉H₁₈NO₃: 188,1287; hallado, 188,1258.
- 35 2-amino-3-(4,5-dimetiltiofen-2-il)propanoato de etilo (B-17): obtenido como un aceite (0,46 g, 87%). ¹H RMN (CDCl₃): 6,54 (s, 1H), 4,22 (d, 2H, $J = 7,1$), 3,66 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,4$), 3,17 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,5$), 3,03 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,5$), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (s, 2H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para C₁₁H₁₈NO₂S: 228,1058; hallado, 228,1053.
- 40 2-amino-3-(3-metiltiofen-2-il)propanoato de etilo (B-18): obtenido como un aceite (1,10 g, 89%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,08 (d, 1H, $J = 5,1$), 6,80 (d, 1H, $J = 5,1$), 4,20 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,6$), 3,23 (dd, 1H, $J = 5,1, 14,7$), 3,04 (dd, 1H, $J = 7,6, 14,7$), 2,20 (s, 3H), 1,59 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,6$). HRMS: calculado para C₁₀H₁₆NO₂S: 214,0902; hallado, 214,0901.
- 45 2-amino-3-(5-etiltiofen-2-il)propanoato de etilo (B-19): obtenido como un aceite (1,18 g, 92%). ¹H RMN (CDCl₃): 6,66 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,21 (q, 2H, $J = 5,1, 7,2$), 3,68 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,3$), 3,21 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,7$), 3,04 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,7$), 2,80 (m, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$), 1,29 (t, 3H, $J = 7,5$). HRMS: calculado para C₁₁H₁₈NO₂S: 228,1058; hallado, 228,1055.
- 50 2-amino-3-(o-tolil)propanoato de etilo (B-20): obtenido como un aceite (2,69 g, 85%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,16 (m, 4H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$), 3,71 (dd, 1H, $J = 8,7, 5,6$), 3,14 (dd, 1H, $J = 13,8, 5,6$), 2,84 (dd, 1H, $J = 13,8, 8,7$), 2,82 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para C₁₂H₁₈NO₂: 208,1338; hallado, 208,1332.
- 50 2-amino-3-(p-tolil)propanoato de etilo (B-21): obtenido como un aceite (2,70 g, 87%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,11 (m, 4H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,70 (dd, 1H, $J = 7,9, 5,3$), 3,07 (dd, 1H, $J = 13,6, 5,3$), 2,84 (dd, 1H, $J = 13,6, 7,9$), 2,34 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para C₁₂H₁₈NO₂: 208,1338; hallado, 208,1333.
- 55 2-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (B-22): obtenido como un aceite (2,21 g, 56%). ¹H RMN (CDCl₃): 8,55 (m, 1H), 7,61 (dt, 1H, $J = 1,9, 7,6$), 7,18 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,2$), 3,98 (dd, 1H, $J = 4,8, 8,2$), 3,28 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,2$), 3,04 (dd, 1H, $J = 8,2, 14,2$), 1,70 (s, 2H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para C₁₀H₁₅N₂O₂: 195,1134; hallado, 195,1062.
- 2-amino-3-(piridin-3-il)propanoato de etilo (B-23): obtenido como un aceite (4,07 g, 63%). ¹H RMN (CDCl₃): 8,49 (m,

2H), 7,56 (m, 1H), 7,22 (ddd, 1H, $J = 0,8, 4,8, 5,6$), 4,16 (q, 2H, $J = 7,2$), 3,70 (dd, 1H, $J = 5,5, 7,5$), 3,05 (dd, 1H, $J = 5,5, 13,5$), 2,88 (dd, 1H, $J = 7,5, 13,5$), 1,46 (s, 2H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $C_{10}H_{15}N_2O_2$: 195,1134; hallado, 195,1131.

- 5 2-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (B-24): obtenido como un aceite (0,72 g, 78%, 90% de pureza). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,58 (d, 1H, $J = 8,1$), 7,41 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, $J = 7,7$), 7,26 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,66 (dd, 1H, $J = 5,7, 8,9$), 3,21 (dd, 1H, $J = 5,7; 14,3$), 2,86 (dd, 1H, $J = 8,9, 14,3$), 1,45 (s, 2H), 1,13 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{12}H_{15}F_3NO_2$: 262,1055; hallado, 262,1082.

- 10 2-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (B-25): obtenido como un aceite (0,75 g, 78%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,51 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,3$), 3,74 (dd, 1H, $J = 5,5, 7,5$), 3,13 (dd, 1H, $J = 5,5, 13,8$), 2,96 (dd, 1H, $J = 7,5, 13,8$), 1,51 (s, 2H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,3$). HRMS: calculado para $C_{12}H_{15}F_3NO_2$: 262,1055; hallado, 262,1054.

- 15 2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (B-26): obtenido como un aceite (1,23 g, 91%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,58 (d, 2H, $J = 8,3$), 7,35 (d, 2H, $J = 8,3$), 4,18 (q, 2H, $J = 7,3$), 3,74 (dd, 1H, $J = 5,8, 7,8$), 3,14 (dd, 1H, $J = 5,8; 13,4$), 2,96 (dd, 1H, $J = 7,8, 13,4$), 1,50 (s, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,3$). HRMS: calculado para $C_{12}H_{15}F_3NO_2$: 262,1055; hallado, 262,1129.

2-amino-3-(2-fluorofenil)propanoato de etilo (B-27): obtenido como un aceite (2,57 g, 88%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,76 (dd, 1H, $J = 7,9, 5,9$), 3,11 (dd, 1H, $J = 13,6, 5,9$), 2,93 (dd, 1H, $J = 13,6, 7,9$), 1,24 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{11}H_{15}FNO_2$: 212,1087; hallado, 212,1089.

- 20 2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (B-28): obtenido como un aceite (1,11 g, 85%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,19 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,15 (q, 2H, $J = 7,1$), 3,70 (dd, 1H, $J = 7,9, 5,9$), 3,04 (dd, 1H, $J = 13,7, 5,9$), 2,89 (dd, 1H, $J = 13,7, 7,9$), 1,52 (s, 2H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{11}H_{14}F_2NO_2$: 230,0993; hallado, 230,1006.

2-amino-3-(4-clorofenil)propanoato de etilo (B-29): obtenido como un aceite (1,48 g, 73%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,29 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,3$), 3,69 (dd, 1H, $J = 5,6, 7,5$), 3,05 (dd, 1H, $J = 5,6; 13,7$), 2,84 (dd, 1H, $J = 7,5, 13,7$), 1,47 (s (l), 2H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{11}H_{15}ClNO_2$: 228,0791; hallado, 228,0806.

- 25 2-amino-3-(2-clorofenil)propanoato de etilo (B-30): obtenido como un aceite (3,73 g, 19% a partir de 2-clorobenzaldehído). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,16 (m, 2H), 3,84 (dd, $J = 8,5, 5,8$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J = 13,5, 5,8$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 13,5, 8,5$ Hz, 1H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). HRMS: calculado para $C_{11}H_{15}ClNO_2$: 228,0791; hallado, 228,0791.

- 30 2-amino-3-(4-bromofenil)propanoato de etilo (B-31): obtenido como un aceite (0,61 g, 76%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,44 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,3$), 3,69 (dd, 1H, $J = 5,3, 7,7$), 3,04 (dd, 1H, $J = 5,3, 13,7$), 2,84 (dd, 1H, $J = 7,7, 13,7$), 1,47 (s (l), 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). HRMS: calculado para $C_{11}H_{15}BrNO_2$: 272,0286; hallado, 272,0296.

2-amino-3-(3-fluorofenil)propanoato de etilo (B-32): obtenido como un aceite (4,89 g, 89%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,27 (m, 1H), 7,01-6,92 (m, 3H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,0$), 3,72 (dd, 1H, $J = 5,4, 7,9$), 3,08 (dd, 1H, $J = 5,4, 13,7$), 2,88 (dd, 1H, $J = 7,9, 13,7$), 1,49 (s, 2H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,0$). HRMS: calculado para $C_{11}H_{15}FNO_2$: 212,1087; hallado, 212,1088.

- 35 Clorhidrato de 2-amino-3-(4-isopropilfenil)propanoato de etilo (B-33): obtenido como un aceite que se trató inmediatamente con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano y se concentró hasta sequedad para dar la sal clorhidrato como un polvo blanco (1,9 g, 91% de pureza). ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,23 (s, 3H), 7,22-7,12 (m, 4H), 4,16-4,02 (m, 3H), 3,16 (dd, 1H, $J = 13,9, 5,8$), 3,01 (dd, 1H, $J = 13,9, 7,8$), 2,86 (hept, 1H, $J = 6,9$), 1,18 (d, 6H, $J = 6,9$), 1,06 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{14}H_{22}NO_2$: 236,1651; hallado, 236,1651.

- 40 2-amino-3-(4-ciclopropilfenil)propanoato de etilo (B-34): obtenido como un aceite (0,71 g, 80%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,09 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,0$), 3,70 (dd, 1H, $J = 5,2, 7,9$), 3,06 (dd, 1H, $J = 5,2, 13,7$), 2,83 (dd, 1H, $J = 7,9, 13,7$), 1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$), 0,95 (m, 2H), 0,68 (m, 2H). HRMS: calculado para $C_{14}H_{20}NO_2$: 234,1494; hallado, 234,1490.

- 45 2-amino-3-(3-ciclopropilfenil)propanoato de etilo (B-35): obtenido como un aceite (1,66 g, 89%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,19 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,0$), 3,71 (dd, 1H, $J = 5,2, 7,9$), 3,05 (dd, 1H, $J = 5,2; 13,5$), 2,83 (dd, 1H, $J = 7,9, 13,5$), 1,88 (m, 1H), 1,53 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$), 0,95 (m, 2H), 0,68 (m, 2H). HRMS: calculado para $C_{14}H_{20}NO_2$: 234,1494; hallado, 234,1496.

- 50 Clorhidrato de 2-amino-3-(4-propilfenil)propanoato de etilo (B-36): obtenido como un aceite que se trató inmediatamente con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano y se concentró hasta sequedad para dar la sal clorhidrato como un polvo blanco (2,46 g, 85%). ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,59 (sa, 3H), 7,15 (s, 4H), 4,20 (dd, $J = 7,5, 5,9$ Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,16 (dd, $J = 7,9, 5,9$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J = 14,2, 7,9$ Hz, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). HRMS: calculado para $C_{14}H_{22}NO_2$: 236,1651; hallado, 236,1659.

Clorhidrato de 2-amino-3-(3-propilfenil)propanoato de etilo (B-37): obtenido como un aceite que se trató inmediatamente con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano y se concentró hasta sequedad para dar la sal

clorhidrato como un polvo blanco (1,89 g 90%). ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,72 (sa, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 4,18 (dd, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,21 (dd, *J* = 13,9, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 13,9, 7,9 Hz, 1H), 2,53 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₁₄H₂₂NO₂: 236,1651; hallado, 236,1637.

- 5 2-amino-3-(5-(trifluorometil)furan-2-il)propanoato de etilo (B-38): obtenido como un aceite de 95% de pureza (0,53 g, 93%). ¹H RMN (CDCl₃): 6,66 (dd, 1H, *J* = 3,3, 1,2), 6,20 - 6,15 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H, *J* = 15,0, 5,4), 2,99 (dd, 1H, *J* = 15,0, 7,1), 1,60 (sa, 2H), 1,22 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₁₀H₁₃F₃NO₃, 252,0847; hallado, 252,0852.

- 10 2-amino-3-(5-ciclopropilfuran-2-il)propanoato de etilo (B-39): obtenido como un aceite (0,70 g, 88%). ¹H RMN (CDCl₃): 5,99 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,20 (q, 2H, *J* = 7,2), 3,74 (dd, 1H, *J* = 7,1, 5,1), 3,03 (dd, 1H, *J* = 14,8, 5,1), 2,93 (dd, 1H, *J* = 14,8, 7,1), 1,84 (m, 1H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,2), 0,84 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). HRMS: calculado para C₁₂H₁₇NO₃, 224,1287; hallado, 224,1282.

- 15 2-amino-3-(4,5-dimetiloxazol-2-il)propanoato de etilo (B-40): obtenido como un aceite (0,23 g, 74%). ¹H RMN (CDCl₃): 4,19 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H, *J* = 4,5, 8,1), 3,14 (dd, 1H, *J* = 4,5, 15,0), 2,96 (dd, 1H, *J* = 8,1, 15,0), 2,27 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,84 (s (l), 2H), 1,26 (t, 3H, *J* = 7,3). HRMS: calculado para C₁₀H₁₇N₂O₃, 213,1229; hallado, 213,1230.

2-amino-3-fenilbutanoato de etilo (B-41): obtenido como un aceite (0,76 g, 88%) que contiene una mezcla 1/2 de dos diastereoisómeros. ¹H RMN (CDCl₃): 7,39-7,21 (m, 5H), 4,20 (q, 1,3H, *J* = 7,1), 4,20 (q, 0,7H, *J* = 7,1), 3,62 (d, 0,3H, *J* = 6,0), 3,56 (d, 0,7H, *J* = 7,2), 3,18 (m, 0,3H), 3,12 (m, 0,3H), 1,44 (s, 2H), 1,36 (d, 2H, *J* = 7,2), 1,34 (d, 1H, *J* = 6,0), 1,29 (t, 2H, *J* = 7,1), 1,16 (t, 1H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₁₂H₁₈NO₂, 208,1338; hallado, 208,1331.

- 20 Preparación de 2-amino-4-fenilbutanoato (B-42): se calentaron 5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo (documento WO20100142801, 2010) (0,47 g, 2,14 mmol), formiato de amonio (2,7 g, 21,4 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,11 g, 0,10 mmol) a reflujo en etanol (50 ml) durante una hora. Esto se filtró, el producto insoluble se lavó con una pequeña cantidad de etanol y se añadió ácido clorhídrico al 37% (1,6 ml, 13,6 mmol) antes de añadir zinc en polvo (0,42 g, 6,3 mmol) en porciones. Esto se agitó durante 90 min, la solución resultante se diluyó en agua
25 básica con amoniaco al 22% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre carbonato de sodio y se concentró hasta sequedad para producir el aminoéster como un aceite (0,32 g, 72%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 3,46 (dd, 1H, *J* = 5,3, 7,9), 2,76 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,65 (s, 2H), 1,30 (t, 3H, *J* = 7,1).

- 30 Preparación de 2-amino-3-(1,3-dioxolan-2-il)propanoato de etilo (B-43): Etapa 1: Se disolvió el 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)malonato de dietilo (7,8 g, 0,0317 mol) descrito anteriormente (J. Org. Chem., 2006, 360) en etanol (40 ml) y se añadió gota a gota hidróxido de potasio (1,78 g, 0,0317 mol) disuelto en etanol (60 ml). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se calentó brevemente a reflujo. Este se concentró, se disolvió en agua que se hizo más básica con amoniaco al 22%. La fase acuosa se lavó con diclorometano, se aciduló con ácido clorhídrico al 37%, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio
35 y se concentró hasta sequedad para producir ácido 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-3-etoxi-3-oxopropanoico (3,85 g, 55%). ¹H RMN (CDCl₃): 5,05 (t, 1H, *J* = 3,7), 4,24 (q, 2H, *J* = 7,1), 3,98 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,64 (t, 1H, *J* = 6,9), 2,40 (m, 2H), 1,30 (t, 3H, *J* = 7,1). Etapa 2: Bajo argón, este compuesto (3,85 g, 0,0176 mol) se disolvió en tolueno (50 ml, secado sobre molecular de 4Å). Se le añadió trietilamina (2,95 ml, 0,021 mol) y luego difenilfosforilazida (4,18 ml, 0,021 mol). Se agitó a 80°C durante 1h30, se eliminó el tolueno a vacío y el aceite resultante se extrajo repetidamente con ciclohexano. La concentración hasta sequedad de este extracto condujo a un aceite que se agitó a temperatura ambiente en ácido clorhídrico al 4% (50 ml) durante la noche. La solución resultante se diluyó en más ácido, se lavó con acetato de etilo, la fase acuosa se basificó con amoniaco al 22%, se extrajo con acetato de etilo y esta fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre carbonato de sodio y se concentró hasta sequedad para producir
40 el aminoéster como un aceite (0,14 g, 16%). ¹H RMN (CDCl₃): 5,05 (dd, 1H, *J* = 4,3, 5,0), 4,0 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,66 (dd, 1H, *J* = 4,6, 8,2), 2,15 (ddd, 1H, *J* = 4,6, 5,0, 14,2), 1,94 (ddd, 1H, *J* = 4,3, 8,2, 14,2), 1,57 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₈H₁₆NO₄, 190,1079; hallado, 190,1061.

- Síntesis de piperazin-2-onas E, preparación representativa de (3S,5S) y (3S,5R)-3-bencil-5-fenilpiperazin-2-onas. Etapa a, preparación de (2-nitro-1-feniletil)-L-fenilalaninato de etilo: se añadió 2-nitrovinilbenceno (3,78 g, 0,025 mol) a una base libre recién extraída de éster etílico de L-fenilalanina (4,9 g, 0,025 mol). Al agitar en un rotavapor a temperatura ambiente, la suspensión se homogeneizó en aproximadamente 10 minutos para dar el aducto 1,4 C.
50 Etapa b, preparación de (2-amino-1-feniletil)fenilalaninato de etilo: este aceite se dispersó en una solución fría de dioxano (100 ml) y ácido clorhídrico al 37% (38,7 ml, 0,33 mol). Se añadió polvo de zinc (7,45 g, 0,11 g, <10 µm) en porciones en el transcurso de 10 minutos. Luego se dejó que la temperatura subiera hasta temperatura ambiente y la suspensión se agitó durante 2 horas. Esto se diluyó en agua, se basificó con un exceso de amoniaco al 22% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre carbonato de sodio y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto D bruto como un aceite Etapa c, preparación de 3-bencil-5-fenilpiperazin-2-onas E: bajo una atmósfera de argón, este aceite se calentó a 140°C durante 3 horas. El etanol se eliminó a vacío y el sólido resultante se sometió a procedimientos de purificación tal como se describe a continuación. *Nota:* cuando se separan, la atribución de estructura de estos pares de diastereoisómeros puede realizarse comprobando la existencia
55 (o no) de un efecto nOe entre H-3 y H-5.
60

- (3S,5R)-3-bencil-5-fenilpiperazin-2-ona (E-1): La mezcla en bruto de diastereoisómeros se dispersó en ciclohexano en ebullición para eliminar el éster de L-fenilalanina sin reaccionar y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol de 96/4 a 95/5) para producir este compuesto como un sólido blanco (2,05 g, 35%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,42- 7,29 (m, 9H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,06 (dd, 1H, *J* = 9,7, 4,7), 3,84 (dt, 1H, *J* = 10,1, 3,4), 3,60 (dd, 1H, *J* = 13,6, 3,1), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H, *J* = 13,6, 10,1), 1,78 (s, 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₉N₂O, 267,1497; hallado: 267,1459.
- (3S,5S)-3-bencil-5-fenilpiperazin-2-ona (E-2): una segunda fracción cromatográfica proporcionó este isómero en forma de un sólido blanco (1,29 g, 22%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,46 - 7,18 (m, 10H), 6,44 (s, 1H), 4,27 (dd, 1H, *J* = 9,6; 4,0), 3,89 (dd, 1H, *J* = 10,7, 3,6), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,41 (dt, 1H, *J* = 11,5, 4,0), 3,32 (dd, 1H, *J* = 13,8; 3,6), 3,18 (dd, 1H, *J* = 13,8, 10,7), 1,79 (s, 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₉N₂O, 267,1497; hallado: 267,1435.
- 3-Bencil-5-(p-tolil)piperazin-2-ona (E-3): Este compuesto se obtuvo como una mezcla en bruto de los dos diastereoisómeros (5,40 g) dispersando el sólido resultante en ciclohexano en ebullición y filtrando a 20°C y se utilizó directamente en la etapa de aromatización. HRMS: calculado para C₁₈H₂₀N₂O, 281,1654; hallado: 281,1649.
- 3-Bencil-5-(m-tolil)piperazin-2-ona (E-4): Se obtuvo una muestra analítica de una mezcla de los dos diastereoisómeros mediante una recristalización en ciclohexano, pero la mayor parte del sólido y el filtrado se utilizaron directamente en la etapa de aromatización. HRMS: calculado para C₁₈H₂₀N₂O, 281,1654; hallado: 281,1645.
- Cis-3-(2-metilbencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-5): Este compuesto se obtuvo como un polvo blanco (4,04 g, 26%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol de 98/2 a 95/5) y una dispersión en ciclohexano en ebullición. ¹H RMN (CDCl₃): 7,40 - 7,27 (m, 6H), 7,14 (m, 3H), 6,58 (s (a), 1H), 4,03 (dd, 1H, *J* = 4,1, 10,5), 3,82 (d (a), 1H, *J* = 10,5), 3,68 (dd, 1H, *J* = 2,7; 14,0), 3,36 (m; 2H); 2,92 (dd; 1H; *J* = 10,8, 13,7), 2,45 (s, 3H), 1,77 (s, 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O, 281,1654; hallado: 281,1652.
- Trans-3-(2-metilbencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-6): Este compuesto se obtuvo como un polvo blanco (2,77 g, 17%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol de 98/2 a 95/5) y una dispersión en ciclohexano en ebullición. ¹H RMN (CDCl₃): 7,41 - 7,30 (m, 5H), 7,14 (m, 4H), 6,80 (s (a), 1H), 4,35 (dd, 1H, *J* = 5,0, 9,8), 3,89 (dd, 1H, *J* = 3,3, 11,2), 3,43 (m, 2H), 3,39 (dd, 1H, *J* = 3,3, 13,9), 3,16 (dd, 1H, *J* = 11,2, 13,9), 2,40 (s, 3H), 1,76 (s, 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O, 281,1654; hallado: 281,1652.
- Cis-3-(3-metilbencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-7): Este compuesto se obtuvo como un polvo blanco (3,70 g, 26%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol de 98/2 a 95/5) y una dispersión en ciclohexano en ebullición. ¹H RMN (CDCl₃): 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,72 (s (a), 1H), 4,05 (dd, 1H, *J* = 5,4, 9,5), 3,83 (d (a), 1H, *J* = 10,4), 3,58 (dd, 1H, *J* = 3,0, 13,6), 3,35 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H, *J* = 10,4, 13,6), 2,34 (s, 3H), 1,80 (s, 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O, 281,1654; hallado: 281,1649.
- Trans-3-(3-metilbencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-8): Este compuesto se obtuvo como un polvo blanco (2,73 g, 19%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol de 98/2 a 95/5) y una recristalización en ciclohexano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,39 - 7,30 (m, 5H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,81 (s (a), 1H), 4,26 (dd, 1H, *J* = 4,0, 9,9), 3,87 (dd, 1H, *J* = 3,8, 10,7), 3,45 (m, 2H), 3,28 (dd, 1H, *J* = 3,5, 13,7), 3,14 (dd, 1H, *J* = 10,7, 13,7), 2,31 (s, 3H), 1,81 (s, 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O, 281,1654; hallado: 281,1656.
- (3S,5R)-3-bencil-5-(2-metoxifenil)piperazin-2-ona (E-9): Este isómero se obtuvo como un vidrio (1,06 g, 25%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 96/4 a 95/5) y (ciclohexano - acetato de etilo de 1/2 a 1/3). ¹H RMN (CDCl₃): 7,40-7,22 (m, 7H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,69 (s (a), 1H), 4,39 (dd, 1H, *J* = 3,7, 10,7), 3,74 (s, 3H), 3,85 (dd, 1H, *J* = 3,2, 9,2), 3,53 (dd, 1H, *J* = 3,5, 13,7), 3,44 (ddd, 1H, *J* = 4,0, 8,0, 11,0), 3,28 (t, 1H, *J* = 11,0), 3,01 (dd, 1H, *J* = 8,3, 13,7), 1,90 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O: 297,1603, encontrado: 297,1591.
- (3S,5S)-3-bencil-5-(2-metoxifenil)piperazin-2-ona (E-10): Este isómero se obtuvo como un sólido blanco (0,52 g, 12%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 96/4 a 95) y (acetato de etilo - etanol de 1/0 a 99/1). ¹H RMN (CDCl₃): 7,36-7,20 (m, 7H), 6,94 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,65 (s (a), 1H), 4,64 (dd, 1H, *J* = 4,2, 8,1), 3,77 (s, 3H), 3,71 (dd, 1H, *J* = 3,3, 10,8), 3,59 (m, 1H), 3,47 (ddd, 1H, *J* = 1,0, 11,2), 3,36 (dd, 1H, *J* = 3,3, 13,7), 3,09 (dd, 1H, *J* = 10,8, 13,7), 2,08 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O: 297,1603, encontrado: 297,1589.
- (3S,5R)-3-bencil-5-(3-metoxifenil)piperazin-2-ona (E-11): Este isómero se obtuvo como un vidrio (1,33 g, 30%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 97/3 a 95/5) y (ciclohexano - acetato de etilo 1/4). ¹H RMN (CDCl₃): 7,34-7,20 (m, 6H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (s (a), 1H), 4,02 (dd, 1H, *J* = 6,3, 8,7), 3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H, *J* = 3,3, 13,4), 3,34 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H, *J* = 10,3, 13,4), 1,90 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O: 297,1603, encontrado: 297,1582.
- (3S,5S)-3-bencil-5-(3-metoxifenil)piperazin-2-ona (E-12): Este isómero se obtuvo como un vidrio (0,84 g, 19%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 97/3 a 95/5) y (acetato de etilo - etanol de 1/0 a 99/1). ¹H RMN (CDCl₃): 7,33-7,22 (m, 6H), 6,94 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (s (a), 1H), 4,22 (dd, 1H, *J* = 4,1, 9,5), 3,88 (dd, 1H, *J* = 3,6, 10,6), 3,80 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,31 (dd, 1H, *J* = 3,6, 13,8), 3,16 (dd, 1H, *J* = 10,7, 13,8), 1,81 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O: 297,1603, encontrado: 297,1584.

- (3S,5R)-3-bencil-5-(4-metoxifenil)piperazin-2-ona (E-13): Este isómero se obtuvo como un vidrio (1,37 g, 27%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 97/3 a 95/5) y (ciclohexano - acetato de etilo 1/4). ¹H RMN (CDCl₃): 7,28 (m, 7H), 6,87 (m, 2H), 6,38 (s (a), 1H), 3,99 (dd, 1H, J = 4,3; 10,3), 3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H, J = 3,8, 13,6), 3,31 (m, 2H), 2,89 (dd, 1H, J = 10,2, 13,6), 1,90 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O: 297,1603, encontrado: 297,1585.
- (3S,5S)-3-bencil-5-(4-metoxifenil)piperazin-2-ona (E-14): este isómero se obtuvo como un polvo blanco (0,81 g, 16%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 97/3 a 95/5) y (acetato de etilo - etanol de 1/0 a 99/1). ¹H RMN (CDCl₃): 7,28 (m, 7H), 6,81 (m, 2H), 6,73 (s (a), 1H), 4,19 (dd, 1H, J = 4,0, 9,8), 3,86 (dd, 1H, J = 3,6, 10,6), 3,80 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,36 (td, 1H, J = 3,8, 11,5), 3,30 (dd, 1H, J = 3,8, 13,9), 3,17 (dd, 1H, J = 10,6, 13,9), 1,85 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O: 297,1603, encontrado: 297,1533.
- (3S,5R)-3-bencil-5-(2-fluorofenil)piperazin-2-ona (E-15): Este isómero se obtuvo como un polvo blanco (4,06 g, 39%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 96/4 a 94/6) y (ciclohexano - acetato de etilo de 2/3 a 1/3) seguido de una dispersión en ciclohexano en ebullición y secado exhaustivo a 70°C a vacío. ¹H RMN (CDCl₃): 7,49 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,65 (s (a), 1H), 4,42 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H, J = 3,3, 13,8), 3,29 (t, 1H, J = 10,9), 2,95 (dd, 1H, J = 9,1, 13,8), 1,73 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₈FN₂O: 285,1403, encontrado: 285,1391.
- (3S,5S)-3-bencil-5-(2-fluorofenil)piperazin-2-ona (E-16): Este isómero se obtuvo como un polvo blanco (2,16 g, 20%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 96/4 a 94/6). ¹H RMN (CDCl₃): 7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,13 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,74 (s (a), 1H), 4,65 (dd, 1H, J = 4,3, 9,1), 3,84 (dd, 1H, J = 3,5, 10,8), 3,48 (m, 2H), 3,34 (dd, 1H, J = 3,8, 13,7), 3,15 (dd, 1H, J = 10,7, 13,7), 1,78 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₈FN₂O: 285,1403, encontrado: 285,1367.
- 3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)piperazin-2-ona (E-17): Este compuesto se obtuvo como una mezcla 1/1 de diastereoisómeros después de una recrystalización en ciclohexano (1,97 g, 62%). HRMS: calculado para C₁₇H₁₇F₂N₂O: 303,1309, encontrado: 303,1323.
- (3S,5R)-3-bencil-5-(4-fluorofenil)piperazin-2-ona (E-18): Este isómero se obtuvo como un polvo blanco (1,26 g, 29%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 97/3 a 95/5) y (ciclohexano - acetato de etilo 1/2 a 1/3). ¹H RMN (CDCl₃): 7,28 (m, 7H), 7,01 (m, 2H), 6,61 (s (a), 1H), 4,05 (t, 1H, J = 7,3), 3,82 (d, 1H, J = 9,3), 3,58 (dd, 1H, J = 3,0, 13,6), 3,31 (m, 2H), 2,89 (dd, 1H, J = 9,8, 13,6), 1,72 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₈FN₂O: 285,1403, encontrado: 285,1342.
- (3S,5S)-3-bencil-5-(4-fluorofenil)piperazin-2-ona (E-19): Este isómero se obtuvo como un polvo blanco (1,26 g, 29%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 97/3 a 95/5) y (acetato de etilo - etanol 99/1). ¹H RMN (CDCl₃): 7,29 (m, 7H), 7,05 (m, 2H), 6,79 (s (a), 1H), 4,21 (dd, 1H, J = 4,5, 9,5), 3,86 (dd, 1H, J = 3,7, 10,6), 3,40 (m, 2H), 3,16 (dd, 1H, J = 10,7, 13,9), 1,74 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₈FN₂O: 285,1403, encontrado: 285,1315.
- 3-bencil-5-(3-fluorofenil)piperazin-2-ona (E-20): Esta mezcla de isómeros se obtuvo como un aceite, después de lavarla con ciclohexano para eliminar el éster etílico de etilfenilalanina sin reaccionar, y se usó directamente en la etapa de aromatización.
- (3S,5R)-3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)piperazin-2-ona (E-21): Este isómero se obtuvo como un polvo blanco (0,92 g, 17%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 95/5 a 92/8) y (ciclohexano - acetato de etilo 1/2) y una recrystalización en ciclohexano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,45 - 7,21 (m, 12H), 6,94 (m, 2H), 6,47 (s (a), 1H), 5,06 (s, 2H), 4,00 (dd, 1H, J = 4,3; 10,1), 3,83 (dd, 1H, J = 3,0, 10,1), 3,59 (dd, 1H, J = 3,0, 13,6), 3,32 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H, J = 10,1, 13,6), 1,73 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₂₅H₂₅N₂O₃: 373,1916, encontrado: 373,1932.
- (3S,5S)-3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)piperazin-2-ona (E-22): Este isómero se obtuvo como un polvo blanco (0,59 g, 11%) después de dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 95/5 a 92/8) y (acetato de etilo - etanol de 1/0 a 99/1). ¹H RMN (CDCl₃): 7,45 - 7,23 (m, 12H), 6,96 (m, 2H), 6,67 (s (a), 1H), 5,07 (s, 2H), 4,21 (dd, 1H, J = 4,0, 9,6), 3,85 (dd, 1H, J = 3,5, 10,7), 3,40 (m, 2H), 3,31 (dd, 1H, J = 3,5, 13,8), 3,18 (dd, 1H, J = 10,7, 13,7), 1,76 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₂₅H₂₅N₂O₃: 373,1916, encontrado: 373,1907.
- (3S,5R)-3-bencil-5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)piperazin-2-ona (E-23): Este isómero se obtuvo como un polvo (2,47 g, 54%, 90% de pureza) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 98/2 a 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 7,44 - 7,21 (m, 10H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,19 (s (a), 1H), 5,13 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H, J = 3,0, 10,1), 3,58 (dd, 1H, J = 3,0, 13,8), 3,28 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H, J = 10,2, 13,8), 1,71 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₂₄H₂₅FN₂O₃: 391,1822, encontrado: 391,1828.
- (3S,5S)-3-bencil-5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)piperazin-2-ona (E-24): Este isómero se obtuvo como un polvo (0,5 g, 11%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 98/2 a 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 7,45 - 7,22 (m, 10H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,19 (s (a), 1H), 5,14 (s, 2H), 4,15 (dd, 1H, J = 4,1, 9,3), 3,86 (dd, 1H, J = 3,6, 10,4), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,29 (dd, 1H, J = 4,1, 14,4), 3,16 (dd, 1H, J = 10,8, 13,8), 1,71 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₂₄H₂₅FN₂O₃: 391,1822, encontrado: 391,1828.

- 5 Cis-3-(2-fluorobencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-25): Este isómero racémico se obtuvo a partir de B-27 como un polvo blanco (2,85 g, 31%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 97/3 a 95/5) y una dispersión en ciclohexano en ebullición. ¹H RMN (CDCl₃): 7,35 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,60 (s (a), 1H), 4,08 (dd, 1H, *J* = 6,4, 8,3), 3,92 (dd, 1H, *J* = 3,1, 9,6), 3,65 (dd, 1H, *J* = 3,0, 14,0), 3,34 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H, *J* = 9,6, 14,0), 1,78 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₈FN₂O: 285,1403, encontrado: 285,1412.
- 10 Trans-3-(2-fluorobencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-26): Este isómero racémico se obtuvo a partir de B-27 como un polvo blanco (2,15 g, 23%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 97/3 a 95/5) y una recrystalización de una muestra en ciclohexano con fines analíticos. ¹H RMN (CDCl₃): 7,40-7,26 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (s (a), 1H), 4,33 (dd, 1H, *J* = 3,9; 9,8), 3,92 (dd, 1H, *J* = 3,9, 10,6), 3,51-3,33 (m, 3H), 3,27 (dd, 1H, *J* = 4,0, 14,0), 1,72 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₈FN₂O: 285,1403, encontrado: 285,1410.
- 15 3-(2-clorobencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-27): Este compuesto se obtuvo a partir de B-30 como un polvo blanco que contiene una mezcla de los dos diastereoisómeros después de una recrystalización en ciclohexano (2,21 g, 45%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,42-7,29 (m, 7H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,85 (sa, 0,4H), 6,69 (sa, 0,6H), 4,37 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 0,4H), 4,10-3,98 (m, 1,4H), 3,83 (dd, *J* = 13,8, 3,4 Hz, 0,6H), 3,51-3,30 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 13,8, 9,8 Hz, 0,6H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₈ClN₂O: 301,1108; hallado, 301,1117.
- 20 Cis-3-(2-metoxibencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-28): Este isómero se obtuvo como un polvo (4,03 g, todavía conteniendo el 5% del aminoéster) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 97,5/2,5). ¹H RMN (CDCl₃): 7,39-7,27 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,38 (s (a), 1H), 4,05 (dd, 1H, *J* = 5,3, 9,3), 3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H, *J* = 3,3, 13,7), 3,35 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H, *J* = 10,3, 13,7), 1,81 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O: 297,1603, encontrado: 297,1607.
- 25 Trans-3-(2-metoxibencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-29): Este isómero se obtuvo como un polvo (2,23 g, 24%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 97,5/2,5). ¹H RMN (CDCl₃): 7,39-7,30 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,70 (s (a), 1H), 4,36 (dd, 1H, *J* = 3,9; 9,9), 3,97 (dd, 1H, *J* = 3,9, 10,7), 3,68 (s, 3H), 3,46-3,32 (m, 4H), 3,26 (dd, 1H, *J* = 3,8, 13,5), 1,83 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O: 297,1603, encontrado: 297,1604.
- 30 Cis-3-(3-fluorobencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-30): Este isómero se obtuvo como un polvo (2,25 g, 13%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 97,5/2,5) y una recrystalización en una mezcla de tolueno y ciclohexano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,40-7,24 (m, 6H), 7,10 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,62 (s (a), 1H), 4,07 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H, *J* = 2,9, 10,0), 3,55 (dd, 1H, *J* = 2,9, 13,5), 3,34 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H, *J* = 10,0, 13,5), 1,74 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₉FN₂O: 285,1403, encontrado: 285,1400.
- 35 Trans-3-(3-fluorobencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-31): Este isómero se obtuvo como un polvo (2,49 g, 15%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 97,5/2,5). ¹H RMN (CDCl₃): 7,35 (m, 5H), 7,26 (m, 3H), 6,70 (s (a), 1H), 4,21 (dd, 1H, *J* = 4,2, 9,3 Hz, 1H), 3,87 (dd, 1H, *J* = 3,8, 10,3), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, *J* = 3,8, 14,0), 3,30 (dd, 1H, *J* = 10,3, 14,0), 1,77 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₉FN₂O: 285,1403, encontrado: 285,1409.
- 3-(4-fluorobencil)-5-fenilpiperazin-2-ona (E-32): Este compuesto se obtuvo como un polvo blanco (0,9 g, 59% a partir de fenilnitroestireno), como una mezcla de diastereoisómeros después de una recrystalización en ciclohexano. HRMS: calculado para C₁₇H₁₈FN₂O: 285,1403, encontrado: 285,1408.
- 40 (3S,5S)-3-metil-5-fenilpiperazin-2-ona (E-33): Este isómero se obtuvo como un polvo blanco (0,2 g, 12%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 97/3 a 9/1) y una recrystalización en una mezcla de tolueno-ciclohexano. *Nota:* mediante una simple recrystalización del producto de reacción bruto, se obtuvo un rendimiento global mucho mejor (7,49 g, 47%) de una mezcla 1/1 de estos isómeros en dos lotes. ¹H RMN (CDCl₃): 7,37 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 4,16 (dd, 1H, *J* = 4,2, 10,3), 3,75 (d, 1H, *J* = 6,9), 3,41 (m, 2H), 1,46 (d, 3H, *J* = 6,9). HRMS calculado para C₁₁H₁₄N₂O + H: 191,1184 Encontrado: 191,1109.
- 45 (3S,5R)-3-metil-5-fenilpiperazin-2-ona (E-34): Este isómero se obtuvo como un polvo blanco (0,19 g, 11%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 97/3 a 9/1) y una recrystalización en una mezcla de tolueno-ciclohexano. *Nota:* simplemente recrystalizando el producto de reacción bruto, se obtuvo un rendimiento mucho mejor (7,49 g, 47%) de una mezcla 1/1 de estos isómeros en dos lotes de recrystalización. ¹H RMN (CDCl₃): 7,38 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 4,29 (dd, 1H, *J* = 4,2, 10,3), 3,78 (q, 1H, *J* = 7,0), 3,47 (m, 2H), 1,51 (d, 3H, *J* = 7,0). HRMS calculado para C₁₁H₁₄N₂O + H: 191,1184 Encontrado: 191,1138.
- 50 3-Bencil-6-metil-5-fenilpiperazin-2-ona (E-35): Se obtuvo una mezcla de diversos diastereoisómeros de este compuesto después de eliminar el éster etílico de fenilalanina sin reaccionar a alto vacío a 180°C y una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - metanol de 98/2 a 95/5). Una de estas fracciones pudo recrystalizarse en ciclohexano para dar el diastereoisómero único (0,8 g, 7%) descrito a continuación (con una configuración indeterminada). En cualquier caso, este compuesto también, como las otras fracciones que contienen diferentes diastereoisómeros, se utilizaron en la siguiente etapa. ¹H RMN (CDCl₃): 7,38-7,28 (m, 7H), 7,24-7,20 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 3,90-3,87 (dd, 1H, *J* = 10,2, 3,8), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,03-0,98 (m, 3H). HRMS: calculado para C₁₈H₂₁N₂O: 281,1654, encontrado: 281,1659.
- 55 2-Bencil-1,4a,5,10b-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-b]pirazin-3(4H)-ona (E-36): Este compuesto se preparó como se

describió anteriormente a partir de 3-nitro-2H-cromeno (*Synthesis*, 1984, 348; *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, 5420) pero ejecutando la etapa de adición a 0°C durante la noche y se obtuvo, al calentar a reflujo el sólido resultante en ciclohexano, como una mezcla inseparable que contenía un diastereoisómero mayoritario (4,75 g, 76%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,38 - 7,29 (m, 16H), 7,20 (m, 1H), 7,02 (s (a), 1H), 6,97 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H, J = 4,3; 10,3), 3,99 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H, J = 3,8, 10,0), 3,68 (ddd, 1H, J = 3,9, 9,6, 11,1), 3,30 (dd, 1H, J = 3,9, 13,6), 3,12 (dd, 1H, J = 10,0, 13,6), 1,79 (s (a), 1H). HRMS: calculado para C₁₈H₁₉N₂O₂: 295,1447, encontrado: 295,1402.

Procedimiento general para la síntesis de pirazin-2-oles H utilizando azufre. La piperazin-2-ona (0,011 mol) y el azufre (0,72 g, 0,0225 mol) considerados se calentaron a reflujo en 1,3-diclorobenceno (40 ml) durante 10 horas. Esto se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó tal como se describe a continuación.

3-Metil-5-fenilpirazin-2-ol (H-1): Obtenido a partir de E-33 y/o E-34 como un polvo beige (1,33 g, 69%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:2). ¹H RMN (DMSO-d₆) 12,31 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 2,36 (s, 3H). HRMS: calculado para C₁₁H₁₁N₂O: 187,0871; hallado, 187,0808.

3-(2-Fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-ol (H-2): Obtenido a partir de E-25 y/o E-26 como un polvo blanco (3,66 g, 88%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol 97,7:2,5). ¹H RMN (DMSO-d₆) 12,45 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,38-7,22 (m, 5H), 7,19-7,12 (m, 2H), 4,12 (s, 2H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₄FN₂O: 281,1090; hallado, 281,1087.

3-(2-Clorobencil)-5-fenilpirazin-2-ol (H-3): Obtenido a partir de E-27 como un polvo (2,06 g, 68%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol 98:2) y una dispersión en una mezcla en ebullición de tolueno y ciclohexano. ¹H RMN (DMSO): 12,47 (sa, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 4,22 (s, 2H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₄ClN₂O: 297,0795; hallado, 297,0795.

3-(2-Metoxibencil)-5-fenilpirazin-2-ol (H-4): Obtenido a partir de (E-28) y/o (E-29) como un polvo blanco (1,7 g, 30%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol de 98,5:1,5 a 97,5:2,5) y una dispersión en una mezcla en ebullición de ciclohexano y tolueno. ¹H RMN (DMSO-d₆) 12,35 (s (a), 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). HRMS: calculado para C₁₈H₁₇N₂O₂: 293,1290; hallado, 293,1280.

3-(3-Fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-ol (H-5): Obtenido a partir de E-30 y/o E-31 como un polvo blanco (3,92 g, 88%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol 98:2). Se recrystalizó una muestra en una mezcla de ciclohexano y tolueno con fines analíticos. ¹H RMN (DMSO-d₆) 12,45 (s (a), 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,10 (s, 2H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₄FN₂O: 281,1090; hallado, 281,1650.

3-(4-Fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-ol (H-6): Este compuesto bruto se obtuvo a partir de E-32 después de evaporación hasta sequedad y se usó directamente en la etapa de cloración sin ninguna purificación.

3-Bencil-5-fenilpirazin-2-ol (H-7): Este compuesto se obtuvo a partir de E-1 y/o E-2 como un polvo blanco (2,28 g, 73%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 98/2 a 97/3). ¹H RMN (DMSO-d₆) 12,41 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,40 (m, 4H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 4,07 (s, 2H). HRMS: calculado para C₁₇H₁₅N₂O: 263,1184; hallado, 263,1118.

3-Bencil-5-(p-tolil)pirazin-2-ol (H-8): Se aisló una muestra pura (1,48 g) de este compuesto (obtenido a partir de E-3) como un sólido blanco mediante una dispersión de la mezcla en bruto en diclorometano, el filtrado concentrado y la mayor parte de este sólido se utilizaron directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (DMSO-d₆) 12,35 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,40-7,17 (m, 7H), 4,06 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). HRMS: calculado para C₁₈H₁₆N₂ONa: 299,1160; hallado, 299,1177.

3-Bencil-5-(m-tolil)pirazin-2-ol (H-9): Se obtuvo una fracción en bruto de E-4 y se aisló mediante filtración del precipitado resultante y lavado con tolueno. Se obtuvo una muestra analítica a partir de una recrystalización en tolueno del filtrado concentrado. ¹H RMN (DMSO-d₆) 12,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 5H), 7,08 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). HRMS: calculado para C₁₈H₁₆N₂ONa: 299,1160; hallado, 299,1172.

3-(2-Metilbencil)-5-fenilpirazin-2-ol (H-10): Este compuesto se obtuvo a partir de E-5 y/o E-6 como un polvo (5,65 g, 88%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 99/1 - 98/2). ¹H RMN (DMSO-d₆) 12,40 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). HRMS: calculado para C₁₈H₁₇N₂ON: 277,1341; hallado, 277,1392.

3-(3-Metilbencil)-5-fenilpirazin-2-ol (H-11): Este compuesto se obtuvo a partir de E-7 y/o E-8 como un polvo (5,52 g, 88%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 99/1 - 98/2) y una muestra (0,29 g) se recrystalizó en una mezcla de tolueno y ciclohexano (0,27 g). ¹H RMN (DMSO-d₆) 12,38 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). HRMS: calculado para C₁₈H₁₇N₂ON: 277,1341; hallado, 277,1395.

3-Bencil-5-(2-metoxifenil)pirazin-2-ol (H-12): Este compuesto se obtuvo a partir de E-9 y/o E-10 como un polvo (0,54 g, 79%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 97/3) ¹H RMN (CDCl₃) 13,33 (s (a), 1H), 8,05 (s,

1H), 8,02 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,08 (td, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{17}N_2O_2$, 293,1290; hallado, 293,1253.

3-Bencil-5-(4-metoxifenil)pirazin-2-ol (H-13): Este compuesto se obtuvo a partir de E-13 y/o E-14 como un polvo (0,9 g, 45%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 98/2). ^1H RMN ($DMSO-d_6$) 12,30 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{17}N_2O_2$: 293,1290; hallado, 293,1284.

3-Bencil-5-(3-metoxifenil)pirazin-2-ol (H-14): Se obtuvo una muestra analítica de este compuesto como un polvo blanco después de una recristalización del residuo resultante en tolueno, el resto se utilizó directamente en la siguiente etapa. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) 12,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41 (m, 8H), 6,85 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{17}N_2O_2$: 293,1290; hallado, 293,1279.

3-Bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-ol (H-15): Este compuesto se obtuvo a partir de (E-21) y/o (E-22) como un polvo (0,8 g, 62 %) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 98/2). ^1H RMN ($CDCl_3$) 12,31 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,37 (m, 9H), 7,19 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,06 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_2$: 369,1603; hallado, 369,1603.

3-Bencil-5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)pirazin-2-ol (H-16): Este compuesto se obtuvo a partir de E-23 y/o E-24 como un polvo (2 g) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 985/15) y se recristalizó una muestra en tolueno con fines analíticos. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) 12,40 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48-7,12 (m, 11H), 5,20 (s, 2H), 4,06 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{24}H_{20}FN_2O_2$: 387,1509; hallado, 387,1514.

3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-ol (H-17): Este compuesto se obtuvo a partir de E-15 y/o E-16 como un polvo blanco (3,38 g, 62%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 975/25) y una recristalización en tolueno. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) 12,38 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,28 (m, 8H), 4,06 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{17}H_{14}FN_2O$: 281,1090; hallado, 281,1050.

3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-ol (H-18): Este compuesto se obtuvo a partir de E-17 como un polvo blanco (1,45 g, 83%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 99/1). 12,49 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (m, 3H), 4,01 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{17}H_{13}F_2N_2O$: 299,0996; hallado, 299,0994.

3-bencil-5-(4-fluorofenil)pirazin-2-ol (H-19): Este compuesto se obtuvo a partir de E-18 y/o E-19 como un polvo blanco (0,43 g, 72%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 1/1). ^1H RMN ($DMSO-d_6$) 12,4 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,22 (m, 7H), 4,06 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{17}H_{14}FN_2O$: 281,1090; hallado, 281,1030.

3-Bencil-5-(3-fluorofenil)pirazin-2-ol (H-20): Este compuesto se obtuvo a partir de E-20 como un polvo naranja puro al 90% (1,69 g) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 98/2). ^1H RMN ($DMSO-d_6$) 12,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42-7,17 (m, 6H), 7,08 (m, 1H), 4,07 (s, 2H). CL-EM (m/z) = 281.

Síntesis de pirazin-2-ol H mediante la etapa d a través de 1-óxidos de 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirazina J, preparación representativa de 3-bencil-5-fenilpirazin-2-ol (H-7). Etapa 1, preparación de 1-óxido de 6-bencil-5-oxo-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidropirazina (J-1): Se disolvió la 3-bencil-5-fenilpiperazin-2-ona (intermedios E-1/E2) (0,44 g, 1,65 mmol) en ácido acético (5 ml) y se añadió una solución al 36% de ácido peracético en ácido acético (0,77 g, 3,63 mmol). Esto se agitó durante la noche, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre un tamiz molecular y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 1/1 a 1/2) para producir el N-óxido (0,26 g, 56%) como un polvo blanco. Nota, las correlaciones COSY establecieron firmemente las estructuras de este compuesto. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,43 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 6H), 7,15 (m, 2H), 6,84 (s (a), 1H), 5,12 (t, 1H, $J = 4,4$), 4,13 (s, 2H), 4,00 (dd, 1H, $J = 4,4, 13,3$), 3,63 (dt, 1H, $J = 4,4, 13,3$). HRMS: calculado para $C_{17}H_{17}N_2O_2$: 281,1190; hallado, 281,1234. Etapa 2: reordenamiento térmico del N-óxido. En un vial adaptado para microondas, se disolvió J-1 bruto (0,41 g, 1,46 mmol) en clorobenceno (5 ml). Esto se selló y se calentó en un horno microondas a 190°C durante dos horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 3/2) para dar 3-bencil-5-fenilpirazin-2-ol (H-7) (0,20 g, 52% a partir de los intermedios E-1/E2) con datos analíticos idénticos a los descritos anteriormente.

3-Bencil-6-metil-5-fenilpirazin-2-ol (H-21): Obtenido a partir de E-35, o los otros diastereoisómeros, mediante 1-óxido de 6-bencil-3-metil-5-oxo-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidropirazina, tal como se describió anteriormente después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 2/1) y una recristalización en ciclohexano para obtener una muestra analíticamente pura. ^1H RMN ($CDCl_3$) 13,33 (s, 1H), 7,48 (m, 6H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{17}N_2O$: 277,1341; hallado, 277,1344.

Síntesis de 2-bencil-5H-cromeno [3,4-b]pirazin-3-ol (H-22): En atmósfera inerte, en un tubo provisto de tapón de Teflón, se agitaron (E-36) (0,1 g, 0,34 mmol) y N-yodosuccinimida (0,16 g, 0,69 mmol) en DMF seco (4 ml) a 60°C durante 90 minutos y luego 24 horas a 20°C. La solución resultante se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 3/1) para dar el compuesto esperado como un polvo (0,03 g, 30%). ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 12,33 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J = 1,6$ y 7,6), 7,37-7,25 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,05 (dt, 1H, $J = 1,0, 8,5$), 6,91 (dd, 1H, $J = 0,8, 8,1$), 5,13 (s, 2H), 4,07 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{15}N_2O_2$:

291,1133, encontrado 291,1066.

Preparación general de α -aminoamidas F a partir de α -aminoésteres B. En un reactor de acero, se dispersó el α -aminoéster considerado (0,065 mol, ya sea como base libre o como clorhidrato) en amoniaco metanólico 7 N (50 ml). Esto se calentó a 70°C durante 16-19 horas, se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó tal como se describe adicionalmente a continuación.

2-Amino-3-fenilpropanamida (F-1) Obtenido a partir del clorhidrato del éster etílico de fenilalanina como un sólido blanco (10,29 g, 78%) tras 19 horas de calentamiento y una dispersión del residuo en isopropanol en ebullición (tres siembras). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 7,71 (s(a), 1H), 7,29 (m, 6H), 6,47 (s(a), 3H), 3,74 (dd, 1H, $J = 5,9, 7,6$), 3,04 (dd, 1H, $J = 5,9; 13,7$), 2,87 (dd, 1H, $J = 7,6, 13,7$), *nota*: los desplazamientos de las señales dependen de la concentración de la muestra, así como de su contenido de agua.

2-Amino-3-(tetrahidrofuran-2-il)propanamida (F-2): obtenido a partir de B-16 como un sólido que no se purificó adicionalmente. ^1H RMN (CDCl_3): mezcla de isómeros: 7,23 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,89 (m, 5H), 1,54 (m, 1H). HRMS: calculado para $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$: 159,1134; hallado, 159,1122.

2-Amino-3-(piridin-3-il)propanamida (F-3): obtenido a partir de B-23 como un sólido naranja (3,46 g, 99%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 8,42 (m, 1H), 8,40 (dd, 1H, $J = 1,9, 4,6$), 7,62 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,95 (s (a), 1H), 4,02 (m, 2H), 3,35 (dd, 1H, $J = 5,3, 8,0$), 2,90 (dd, 1H, $J = 5,2, 13,6$), 2,64 (dd, 1H, $J = 8,0, 13,6$), 1,75 (m, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$: 166,0980; hallado, 166,0984.

Procedimiento general para la síntesis de pirazin-2-ol H mediante condensación entre glioxal y α -aminoamidas F. Estos compuestos se prepararon siguiendo los protocolos descritos anteriormente (*J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 78; documento US 4046763, 1977).

5-Fenilpirazin-2-ol (H-23): Obtenido a partir de fenilglioxal y clorhidrato de amida de glicina como un polvo beige (1,69 g, 48%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 12,43 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J = 1,3$), 8,06 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 1H). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$: 173,0715; hallado, 173,0654.

5-fenil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirazin-2-ol (H-24): obtenido a partir de fenilglioxal y F-2 como un sólido rosa (1,02 g, 45%). ^1H RMN (CDCl_3): 13,22 (s(a), 1H), 7,81 (m, 2H), 7,63 (s(a), 1H), 7,44 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 4,60 (p, 1H, $J = 6,6$), 3,99 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,30 (dd, 1H, $J = 7,0, 14,8$), 3,05 (dd, 1H, $J = 6,1, 14,8$), 2,17 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,76 (m, 1H). HRMS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$: 257,1290; hallado, 257,1281.

5-fenil-3-(piridin-3-ilmetil)pirazin-2-ol (H-25): Obtenido a partir de fenilglioxal y F-3 como un sólido blanco (0,57 g, 11%) después de una dispersión del extracto de acetato de etilo bruto en diclorometano y una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol de 95/5 a 9/1). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 12,47 (s(a), 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 1,7$), 8,43 (dd, 1H, $J = 1,7, 4,8$), 7,89 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 4H), 4,10 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$: 264,1137; hallado, 264,1122.

Procedimiento general para la síntesis de cloropirazinas L mediante las etapas j. Bajo una atmósfera protegida con calcio, se dispersó la 2-hidroxipirazina H considerada (0,02 mol) en dicloruro fenilfosfónico (10 ml) y la suspensión se calentó a 100°C durante, a menos que se indique de otro modo, 12 h. La solución resultante se diluyó en acetato de etilo y se vertió sobre un exceso de hielo triturado y se agitó durante 15 min. Esto se basificó con amoniaco al 22% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad y se purificó tal como se describe a continuación.

2-Cloro-5-fenilpirazina (L-1): Obtenido a partir de H-23 como un sólido amarillo (1,42 g, 82%) después de calentar a 100°C durante 4 horas y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - diclorometano 1/1). ^1H RMN (CDCl_3): 8,80 (d, 1H, $J = 1,5$), 8,64 (d, 1H, $J = 1,5$), 8,00 (m, 2H), 7,51 (m, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2$: 191,0376; hallado, 191,0322.

2-Cloro-3-metil-5-fenilpirazina (L-2): Obtenido a partir de H-1 como un sólido amarillo (1,18 g, 74%) tras calentar solo a 80°C durante 12 horas y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - diclorometano 1/1). ^1H RMN (CDCl_3): 8,63 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 2,75 (s, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$: 205,0533; hallado, 205,0464.

2-Cloro-3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazina (L-3): Obtenido a partir de H-2 en forma de un sólido blanco (3,01 g, 79%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 94/6). ^1H RMN (CDCl_3): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,70 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 2H), 4,44 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClFN}_2$: 299,0751; hallado, 299,0749.

2-Cloro-3-(2-clorobencil)-5-fenilpirazina (L-4): Obtenido a partir de H-3 como un sólido blanco (1,58 g, 73%) después de una recristalización en etanol. ^1H RMN (CDCl_3): 8,70 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,22 (m, 3H), 4,52 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2$: 315,0456; hallado, 315,0466.

2-cloro-3-(2-metoxibencil)-5-fenilpirazina (L-5): Obtenido a partir de H-4 como un sólido blanco (0,73 g, 63%) después

de una recrystalización en etanol. ^1H RMN (CDCl_3): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,66 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,83 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$, 311,0951; hallado, 311,0949.

5 2-Cloro-3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazina (L-6): Obtenido a partir de H-5 como un aceite (3,19 g, 86%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 97/3). ^1H RMN (CDCl_3): 8,69 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,39 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClFN}_2$, 299,0751; hallado, 299,0749.

10 2-Cloro-3-(4-fluorobencil)-5-fenilpirazina (L-7): Obtenido a partir de H-6 como un sólido blanco (0,25 g, 29% a partir de E-32) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 97/3). ^1H RMN (CDCl_3): 8,68 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 4,36 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClFN}_2$, 299,0751; hallado, 299,0746.

15 3-bencil-2-cloro-5-fenilpirazina (L-8): Obtenido a partir de H-7 en forma de un sólido amarillento (1,60 g, 82%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 3: 2). Alternativamente, este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 36% en las mismas condiciones de reacción pero utilizando el N-óxido J-1. ^1H RMN (CDCl_3): 8,68 (s, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 4,41 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2$, 281,0846; hallado, 281,0730.

20 2-Bencil-3-cloro-5-metil-6-fenilpirazina (L-9): Obtenido a partir de H-21 como un aceite (0,38 g, 20% en total a partir de 1-óxido de 6-bencil-3-metil-5-oxo-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidropirazina) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 97:3). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,62-7,59 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2$, 295,1002; hallado, 295,1003.

3-Bencil-2-cloro-5-(p-tolil)pirazina (L-10): Obtenido a partir de H-8 como un sólido amarillo (1,83 g, 22% a partir de 1-metil-4-(2-nitrovinil)benceno) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 3/2). ^1H RMN (CDCl_3): 8,64 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,48 - 7,23 (m, 7H), 4,39 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2$, 295,1002; hallado, 295,0999.

25 3-Bencil-2-cloro-5-(m-tolil)pirazina (L-11): Este compuesto se obtuvo a partir de H-9 como un sólido blanco (3,02 g, 33% a partir de 1-metil-3-(2-nitrovinil)benceno) después de calentar durante 18 horas y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 96/5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,66 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,43 - 7,24 (m, 6H), 4,40 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2$, 295,1002; hallado, 295,1014.

30 2-Cloro-3-(2-metilbencil)-5-fenilpirazina (L-12): Este compuesto se obtuvo a partir de H-10 en forma de sólido (5,12 g, 89%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,69 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,20 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2$, 295,1002; hallado, 295,1009.

35 2-Cloro-3-(3-metilbencil)-5-fenilpirazina (L-13): Este compuesto se obtuvo a partir de H-11 en forma de un sólido (5,03 g, 90%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 96/4). ^1H RMN (CDCl_3): 8,68 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2$, 295,1002; hallado, 295,0997.

40 3-Bencil-2-cloro-5-(2-metoxifenil)pirazina (L-14): Obtenido a partir de H-12 en forma de un sólido amarillo (1,82 g, 81%) después de calentar durante 18 horas y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano -diclorometano 3/2). ^1H RMN (CDCl_3): 8,86 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, $J = 7,6, 1,8$), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,11 (td, 1H, $J = 7,6, 0,8$), 7,03 (d, 1H, $J = 8,3$), 4,37 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$, 311,0951; hallado, 311,0965.

45 3-Bencil-2-cloro-5-(2-fluorofenil)pirazina (L-15): Obtenido a partir de H-17 como un sólido amarillo (3,30 g, 67%) después de calentar durante 16 horas y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano -diclorometano 2/1). ^1H RMN (CDCl_3): 8,78 (d, 1H, $J = 2,2$), 8,04 (dt, 1H, $J = 7,6, 1,8$), 7,30 (m, 8H), 4,40 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClFN}_2$, 299,0751; hallado, 299,0818.

3-Bencil-2-cloro-5-(3-fluorofenil)pirazina (L-16): Obtenido como un polvo a partir de H-20 después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 98/2) (0,98 g, 8% a partir de 1-fluoro-3-(2-nitrovinil)benceno). ^1H RMN (CDCl_3): 8,66 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,41-7,24 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 4,40 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClFN}_2$, 299,0751; hallado, 299,0749.

50 3-Bencil-2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)pirazina (L-17): Obtenido a partir de H-18 como un sólido blanco (0,75 g, 56%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 3/1). ^1H RMN (CDCl_3): 8,44 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,40 (s, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_2$, 317,0657; hallado, 317,0648.

55 3-bencil-2-cloro-5-(4-fluorofenil)pirazina (L-18): Obtenido a partir de H-19 como un sólido blanco (0,84 g, 52%) después de calentar durante 14 horas y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano -diclorometano 3/1). ^1H RMN (CDCl_3): 8,63 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,39 (s, 2H). HRMS:

calculado para $C_{17}H_{13}ClFN_2$, 299,0751; hallado, 299,0763.

3-Bencil-2-cloro-5-(4-metoxifenil)pirazina (L-19): Obtenido a partir de (H-13) como un sólido amarillo (0,33 g, 35%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 3/2). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,61 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{16}ClN_2O$, 311,0951; hallado, 311,0955.

3-Bencil-2-cloro-5-(3-metoxifenil)pirazina (L-20): Este compuesto se obtuvo a partir del H-14 bruto como un polvo blanco (0,4 g, 32% de E-11/E-12), después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,66 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{16}ClN_2O$, 311,0951; hallado, 311,0962.

3-Bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)-2-cloropirazina (L-21): Obtenido a partir de H-15 en forma de un sólido amarillo (5,66 g, 62%) después de calentar durante 18 horas y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 1/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,61 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,47-7,20 (m, 10H), 7,11 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,38 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{24}H_{20}ClN_2O$, 387,1264; hallado, 387,1266.

3-Bencil-5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-2-cloropirazina (L-22): Obtenido a partir de H-16 como un sólido amarillo (1,39 g, 29% a partir del nitrovinilo) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 1/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,58 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,50-7,24 (m, 10H), 7,11 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,37 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{24}H_{19}ClFN_2O$, 405,1170; hallado, 405,1154.

2-bencil-3-cloro-5H-cromeno[4,3-b]pirazina (L-23): Obtenido a partir de H-22 como un polvo blanco (0,01 g, 10%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 3/2). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,15 (dd, 1H, $J = 2,0, 7,8$), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,13 (dt, 1H, $J = 1,0, 8,1$), 7,00 (dd, 1H, $J = 1,0, 8,3$), 5,31 (s, 2H), 4,37 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{14}ClN_2O$, 309,0795; hallado, 309,0804.

2-cloro-5-fenil-3-(piridin-3-ilmetil)pirazina (L-24): Obtenido a partir de H-25 como un aceite (0,42 g, 83%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 98/2). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,70 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, $J = 1,6, 4,9$), 7,99 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,26 (ddd, 1H, $J = 0,8, 4,9, 8,0$), 4,38 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{16}H_{13}ClN_3$, 282,0798; hallado, 282,0795.

Procedimiento general para la síntesis de bromopirazinas L ($X = Br$) mediante las etapas i y l. Etapa i: preparación del trifluorometanosulfonato K. A temperatura ambiente, se disolvió la hidroxipirazina considerada (3 mmol) en diclorometano seco (20 ml, estabilizado con amileno, secado sobre un tamiz de 4 Å). Luego se añadieron trietilamina (0,142 ml, 3,15 mmol) y anhídrido tríflico (0,51 ml, 3,06 mmol). La solución resultante se agitó durante 40 minutos, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó tal como se describe a continuación. Etapa l: reacción de intercambio con bromuro de sodio. En un tubo con un tapón de rosca recubierto de Teflón, uno de estos ésteres triflato purificados (2 mmol) y bromuro de sodio seco (0,51 g, 5 mmol) se dispersaron en dimetilformamida seca (4 ml). Se añadió ácido tríflico (0,16 ml, 1,8 mmol), se cerró el tubo y se calentó a 120°C durante la noche. La solución resultante se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. A continuación, el residuo resultante se purificó adicionalmente tal como se describe a continuación.

Trifluorometanosulfonato de 3-bencil-5-fenilpirazin-2-ilo (K-1): Obtenido a partir de H-7 como un polvo blanco (0,34 g, 30%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 4/1 a 1/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,60 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 4,32 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{14}F_3N_2O_3S$, 395,0677; hallado, 395,0695.

3-Bencil-2-bromo-5-fenilpirazina (L-25): Obtenido a partir de K-1 como cristales blancos (0,02 g, 30%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 3: 2). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,63 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 4,41 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{17}H_{14}BrN_2$, 325,0340; hallado, 325,0319.

Trifluorometanosulfonato de 5-fenil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirazin-2-ilo (K-2): Obtenido a partir de (H-24) como un aceite (0,37 g, 43%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 1/3). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,60 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 4,51 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H, $J = 7,8, 14,1$), 3,10 (dd, 1H, $J = 5,4, 14,1$), 2,17 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,76 (m, 1H). HRMS: calculado para $C_{16}H_{16}F_3N_2O_4S$, 389,0783; hallado, 389,0808.

2-Bromo-5-fenil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirazina (L-26): Obtenido a partir de K-2 como un aceite (0,19 g, 62%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano- diclorometano 1/4 a diclorometano - etanol 99/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,62 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 4,57 (p, 1H, $J = 6,7$), 3,99 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,42 (dd, 1H, $J = 6,7, 14,6$), 3,14 (dd, 1H, $J = 6,7, 14,6$), 2,12 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,76 (m, 1H). HRMS: calculado para $C_{15}H_{16}BrN_2O$, 319,0446; hallado, 319,0464.

Trifluorometanosulfonato de 2-bencil-5H-cromeno[4,3-b]pirazin-3-ilo (K-3): Obtenido a partir de H-22, como un aceite y una muestra se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 2/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,15

(dd, 1H, $J = 1,7, 7,8$), 7,44-7,30 (m, 6H), 7,14 (dt, 1H, $J = 1,1, 8,0$), 7,02 (dd, 1H, $J = 0,9, 8,3$), 5,31 (s, 2H), 4,30 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{13}F_3N_2O_4S$, 423,0627; hallado, 423,0638.

2-bencil-3-bromo-5H-cromeno [4,3-b]pirazina (L-27): Obtenido a partir de K-3, como un sólido blanco (0,04 g, 24%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-diclorometano 2/1). Nota: se logró un rendimiento mejorado (0,075 g, 40%) cuando se usó un exceso de 10 equivalentes de bromuro de sodio en las mismas condiciones de reacción. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,15 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,8$), 7,44-7,23 (m, 6H), 7,12 (dt, 1H, $J = 1,0, 8,1$), 7,02 (dd, 1H, $J = 0,7, 8,1$), 5,32 (s, 2H), 4,39 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{18}H_{13}BrN_2O$, 353,0290; hallado, 353,0295.

Procedimiento general para la síntesis de N-aril α -aminoésteres N a partir de halogenopirazinas L y α -aminoésteres B mediante las etapas n. En un vial sellable de 20 ml, se pesaron la 2-halogenopirazina L considerada (0,001 mol), el aminoéster considerado B (0,0011 mol, ya sea como base libre o como sal clorhidrato), carbonato de cesio (0,0022 mol o 0,0032 mol, 0,69 g o 1,04 g) y una mezcla 1/1 de acetato de paladio y 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (BINAP) (0,05 mmol, 47 mg). El aire se reemplazó por argón y, bajo atmósfera inerte, se inyectó acetonitrilo seco (8 ml) (también puede usarse dimetilformamida seca). Esto se calentó a 60°C durante 12 horas usando o bien un baño de aceite junto con una agitación muy rápida para romper los grumos de formación de hidrogenocarbonato de cesio, o bien un baño de ultrasonidos con regulación de temperatura. La suspensión de color rojo oscuro o negro resultante se dispersó en diclorometano; esto se filtró y se concentró hasta sequedad antes de una purificación adicional tal como se describe a continuación.

2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-metilpentanoato de etilo (N-1): Obtenido a partir de L-8 y lleOEt como un aceite (0,25 g, 52%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). N.B.: Se observó un grado de racemización (aproximadamente el 30%), bien tras el almacenamiento de lleOEt como base libre o tras la reacción de N-arilación. ^1H RMN (mezcla diastereoisomérica, relación 0,30/0,70, $CDCl_3$): 8,41 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 5H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,84 (m, 0,7H), 4,75 (m, 0,3H), 4,65 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,85 (m, 3H), 0,75 (m, 3H). HRMS: calculado para $C_{25}H_{30}N_3O_2$, 404,2338; hallado, 404,2348.

2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-ciclopentilpropanoato de etilo (N-2): Obtenido a partir de L-8 y B-13 como un aceite (0,26 g, 58%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,42 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 5H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,78 (d, 1H, $J = 7,4$), 4,60 (m, 2H), 4,30 (d, 1H, $J = 15,1$), 4,21 (d, 1H, $J = 15,1$), 4,16 (q, 2H, $J = 7,2$), 1,83 (m, 1H), 1,70-1,39 (m, 7H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,01 (m, 2H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{32}N_3O_2$, 430,2495; hallado, 430,2485.

2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-ciclohexilpropanoato de etilo (N-3): Obtenido a partir de L-8 y B-14 como un aceite (0,36 g, 78%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,41 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 5H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,60 (m, 4H), 4,30 (d, 1H, $J = 15,5$), 4,20 (d, 1H, $J = 15,5$), 4,16 (m, 2H), 1,60 (m, 6H), 1,48 (m, 1H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$), 1,08 (m, 4H), 0,86 (m, 2H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{34}N_3O_2$, 444,2651; hallado, 444,2647.

2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)propanoato de etilo (N-4): Obtenido a partir de (L-8) y (B-15) como un aceite (1,48 g, 82%) como una mezcla de 4 diastereoisómeros (como se ve por el número de señales de CO en el espectro de ^{13}C) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,41 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 6H), 4,77 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 4H), 2,17 (m, 0,4H), 2,10 (m, 0,6H), 2,02 (m, 0,4H), 1,90 - 0,88 (m, 14H), 0,50 (m, 0,6H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{34}N_3O_2$, 456,2651; hallado, 456,2661.

(3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-5): Obtenido a partir de L-8 y PheOEt, HCl como un aceite (1,07 g, 69%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,43 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 8H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,18 (dd, $J = 13,8, 5,4$ Hz, 1H), 3,09 (dd, $J = 13,8, 5,9$ Hz, 1H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{28}N_3O_2$, 438,2182; hallado, 438,2185.

(3-bencil-6-metil-5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-6): Obtenido a partir de L-9 y PheOEt, HCl como un aceite (0,4 g, 84%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 94/6). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,60-7,57 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 8H), 7,03-7,00 (m, 2H), 5,00-4,95 (q, 1H, $J = 7,0$), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 4H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,22-1,18 (t, $J = 7,9$ Hz, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}N_3O_2$, 452,2338; hallado, 452,2347.

2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-fenilbutanoato de etilo (N-7): Obtenido a partir de L-8 y B-41 como un aceite (0,3 g, 67%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 96/4). ^1H RMN (mezcla diastereoisomérica, relación 0,6/0,4) ($CDCl_3$): 8,40 (s, 0,6H), 8,34 (s, 0,3H), 7,94 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39-7,19 (m, 7H), 7,21 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,89 (d, 0,4H, $J = 7,7$), 4,69 (d, 0,6H, $J = 8,3$), 4,20 (m, 0,8H), 4,08 (m, 0,8H), 4,08 (m, 2,6H), 3,37 (m, 0,6H), 3,0 (m, 0,4H), 1,28 (d, 1,8H, $J = 7,1$), 1,24 (d, 0,8H, $J = 7,3$), 1,16 (t, 1,8H, $J = 7,5$), 1,08 (t, 0,8H, $J = 7,3$). HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}N_3O_2$, 452,2338; hallado, 452,2378.

2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4-(benciloxi)fenil)propanoato de metilo (N-8): Obtenido a partir de L-21 PheOMe, HCl (0,53 g, 86%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano). ^1H RMN

(CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 4H), 7,47 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,94 - 6,82 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,86 (d, 1H, *J* = 7,4), 4,15 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H, *J* = 13,9, 5,3), 3,05 (dd, 1H, *J* = 13,9, 6,0). HRMS: calculado para C₄₁H₃₈N₃O₄, 636,2863; hallado, 636,2897.

- 5 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4-(benciloxi)fenil)propanoato de etilo (N-9): Obtenido como un aceite (1,17 g, 70%) a partir de L-21 y B-5 después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 91/9 a 9/1). ¹H RMN (CDCl₃): 8,34 (s, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 4H), 7,43 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,91 - 6,77 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,86 - 4,79 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 4H), 3,10 (dd, 1H, *J* = 13,9, 5,4), 3,01 (dd, 1H, *J* = 13,9, 5,9), 1,19 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₄₂H₄₀N₃O₄, 650,3019; hallado, 650,3049.

- 10 (3-bencil-5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)pirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-10): Obtenido como un aceite (0,66 g, 83%) a partir de L-22 y PheOEt, HCl después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 96/4 a 93/7). ¹H RMN (CDCl₃): 8,33 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,18 (m, 9H), 7,07 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,16 (dd, 1H, *J* = 5,4, 14,1), 3,08 (dd, 1H, *J* = 5,7, 14,1), 1,19 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₃₅H₃₃FN₃O₃, 562,2506; hallado, 562,2506.

- 15 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(tetrahidrofuran-2-il)propanoato de etilo (N-11): Obtenido a partir de L-8 y B-16 como un aceite (0,50 g, 60%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 9/1). ¹H RMN (mezcla diastereoisomérica, relación 0,53/0,47) (CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 4,78 (m, 0,6H), 4,59 (m, 0,4H), 4,20 (m, 4H), 3,81 (m, 1,6H), 3,70 (m, 1,4H), 2,1 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,46 (m, 1H), 1,25 (t, 1,4H, *J* = 7,2), 1,18 (t, 1,6H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₆H₃₀N₃O₂, 432,2287; hallado, 432,2253.

- 20 2-(3-bencil-5-fenilpirazin-2-ilamino)-3-(1,3-dioxolan-2-il)propanoato de etilo (N-12): Obtenido a partir de L-8 y B-43 como un aceite (0,61 g, 67%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 9/1 a 7/3). ¹H RMN (CDCl₃): 8,41 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,85 (t, 2H, *J* = 4,3), 4,77 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,18 (q, 2H, *J* = 7,1), 3,83 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₅H₂₈N₃O₄, 434,2080; hallado, 434,2117.

- 25 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (N-13): Obtenido a partir de L-8 y B-2 como un sólido amarillo (0,32 g, 77%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,38 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,22 (m, 6H), 7,04 (dd, 1H, *J* = 7,4, 1,7), 6,88 (td, 1H, *J* = 7,4; 1,0), 6,83 (m, 1H), 5,30 (d, 1H, *J* = 7,0), 4,85 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H, *J* = 13,6, 5,6), 3,15 (dd, 1H, *J* = 13,6, 7,6), 1,20 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₃O₃, 468,2287; hallado, 468,2281.

- 30 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoato de etilo (N-14): Obtenido a partir de L-8 y B-3 como un aceite (0,30 g, 95% de pureza) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 6H), 6,79 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H, *J* = 5,6, 13,8), 3,07 (dd, 1H, *J* = 6,0, 13,8), 1,19 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₃O₃, 468,2287; hallado, 468,2301.

- 35 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de etilo (N-15): Obtenido a partir de L-8 y B-4 como un aceite (0,16 g, 35%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 93/7). ¹H RMN (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39-7,21 (m, 6H), 6,89 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,12 (dd, 1H, *J* = 4,8, 13,7), 3,03 (dd, 1H, *J* = 5,2, 13,7), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₃O₃, 468,2287; hallado, 468,2271.

- 40 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (N-16): Obtenido a partir de L-8 y B-24 como un aceite (0,08 g, 18%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,36 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,18 (m, 9H), 5,01 - 4,93 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,17 (m, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₇F₃N₃O₂, 506,2055; hallado, 506,2053.

- 45 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (N-17): Obtenido a partir de L-8 y B-25 como un aceite (0,14 g, 31%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,40 - 7,26 (m, 8H), 7,10 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,19 (m, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₇F₃N₃O₂, 506,2055; hallado, 506,2063.

- 50 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (N-18): Obtenido a partir de L-8 y B-26 como un aceite (0,12 g, 26%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,29 - 7,26 (m, 5H), 7,03 (m, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,26 (dd, 1H, *J* = 5,6, 13,6), 3,14 (dd, 1H, *J* = 5,7; 13,6), 1,22 (t, 3H, *J* = 7,0). HRMS: calculado para C₂₉H₂₇F₃N₃O₂, 506,2055; hallado, 506,2002.

(3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-19): Obtenido a partir de L-15 y PheOEt, HCl como un aceite (0,47 g, 81%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 91/9). ¹H RMN (CDCl₃): 8,53 (d, 1H, *J* = 2,3), 8,04 (dt, 1H, *J* = 1,9, 7,9), 7,24 (m, 11H), 6,99 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 4,13 (m, 4H), 3,18 (dd, 1H, *J* = 5,1, 13,7), 3,10 (dd, 1H, *J* = 5,5, 13,7), 1,20 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₈H₂₇FN₃O₂, 456,2087; hallado, 456,2079.

2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo (N-20): Obtenido a partir de L-15 y B-1 como aceite (0,18 g, 90% de pureza) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,53 (d, 1H, *J* = 2,3), 8,05 (dt, 1H, *J* = 1,9, 7,9), 7,37-7,14 (m, 8H), 6,88 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,20 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₈H₂₆F₂N₃O₂, 474,1993; hallado, 474,1991.

2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoato de etilo (N-21): Obtenido a partir de L-15 y B-7 como un aceite (0,42 g, 72%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 91/9). ¹H RMN (CDCl₃): 8,52 (d, 1H, *J* = 2,3), 8,03 (dt, 1H, *J* = 1,9, 7,9), 7,41-7,24 (m, 8H), 7,17 (ddd, 1H, *J* = 1,3, 8,0, 11,4), 6,22 (dd, 1H, *J* = 1,8, 3,0), 5,84 (m, 1H), 5,19 (d (a), 1H, *J* = 7,6), 4,97 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 1,22 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₆H₂₅FN₃O₃, 446,1880; hallado, 446,1870.

2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-22): Obtenido a partir de L-15 y B-8 como un aceite (0,11 g, 30%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 98/2 a 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,52 (d, 1H, *J* = 2,3), 8,03 (dt, 1H, *J* = 1,9, 7,8), 7,35-7,24 (m, 7H), 7,16 (ddd, 1H, *J* = 1,2, 8,1, 11,1), 5,82 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, *J* = 3,0), 5,19 (d (a), 1H, *J* = 7,5), 4,95 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,16 (d, 2H, *J* = 5,4), 2,24 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₇H₂₇FN₃O₃, 460,2036; hallado, 460,2039.

2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-23): Obtenido a partir de L-15 y B-10 como un aceite (0,2 g, 46%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,51 (d, 1H, *J* = 2,3), 8,03 (dt, 1H, *J* = 1,9, 7,8), 7,35-7,23 (m, 7H), 7,16 (ddd, 1H, *J* = 1,3, 8,1, 9,4), 5,82 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, *J* = 3,0), 5,19 (d (a), 1H, *J* = 7,5), 4,95 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,15 (d, 2H, *J* = 5,3), 2,58 (q, 2H, *J* = 7,6), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,2), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,6). HRMS: calculado para C₂₈H₂₉FN₃O₃, 474,2193; hallado, 474,2186.

2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-24): Obtenido a partir de L-15 y B-9 como un aceite (0,48 g, 86%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,51 (d, 1H, *J* = 2,4), 8,02 (dt, 1H, *J* = 1,9, 7,8), 7,35-7,23 (m, 7H), 7,16 (ddd, 1H, *J* = 1,3, 8,1, 9,4), 5,65 (s, 1H), 5,19 (d (a), 1H, *J* = 7,5), 4,92 (m, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,11 (d, 2H, *J* = 5,1), 2,13 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₈H₂₉FN₃O₃, 474,2193; hallado, 474,2203.

2-((3-bencil-5-(3-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-25): Obtenido a partir de L-16 y B-8 como un aceite (0,14 g, 90% de pureza) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,73 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,45-7,23 (m, 6H), 7,02 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,74 (d(a), 1H, *J* = 3,1), 5,18 (d(a), 1H, *J* = 7,5), 4,92 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,15 (d, 2H, *J* = 5,5), 2,22 (m, 3H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₇H₂₇FN₃O₃, 460,2036; hallado, 460,2040.

2-((3-bencil-5-(4-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-26): Obtenido a partir de L-18 y B-8 como un aceite (0,12 g, 21%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 96/4). ¹H RMN (CDCl₃): 8,36 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 5H), 7,15 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, *J* = 3,0), 5,13 (d (a), 1H, *J* = 7,6), 4,92 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,15 (d, 2H, *J* = 5,3), 2,22 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₇H₂₇FN₃O₃, 460,2036; hallado, 460,2039.

2-((3-Bencil-5-(4-metoxifenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-27): Obtenido, utilizando DMF como disolvente de reacción, a partir de L-19 y B-8 como un aceite (0,16 g, 44%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 95/5 a 94/6). ¹H RMN (CDCl₃): 8,35 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 5H), 7,01 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, *J* = 2,6), 5,06 (d (a), 1H, *J* = 7,5), 4,91 (m, 1H), 4,21 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (d, 2H, *J* = 5,5), 2,22 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₃O₄, 472,2236; hallado, 472,2230.

2-((3-Bencil-5-(3-metoxifenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato (N-28): Obtenido a partir de L-20 y B-8 como un aceite (0,07 g, 20%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 95/5 a 94/6). ¹H RMN (CDCl₃): 8,41 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 6H), 6,91 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, *J* = 2,9), 5,06 (d(a), 1H, *J* = 7,3), 4,93 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (d, 2H, *J* = 5,4), 2,23 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₃O₄, 472,2236; hallado, 472,2250.

2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-29): Obtenido, utilizando DMF como disolvente de reacción, a partir de L-21 y B-8 como un aceite (0,31 g, 50%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,36 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,50-7,23 (m, 10H), 7,01 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 5,76 (d, 1H, *J* = 2,6), 5,15 (s, 2H), 5,07 (d (a), 1H, *J* = 7,5), 4,91 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,15 (d, 2H, *J* = 5,5), 2,24 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₃₄H₃₄N₃O₄, 548,2549; hallado, 548,2533.

(3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-30): Obtenido a partir de L-17 y PheOEt, HCl como

un aceite (0,24 g, 65%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 9/1). ¹H RMN (CDCl₃): 8,14 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 9H), 7,04 - 6,96 (m, 4H), 5,01 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,16 (dd, 1H, *J* = 5,2, 13,8), 3,08 (dd, 1H, *J* = 5,9, 13,8), 1,18 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₈H₂₅F₂N₃O₂, 474,1993; hallado, 474,2011.

- 5 2-((3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoato de etilo (N-31): Obtenido a partir de L-17 y B-7 en forma de aceite (0,19 g, 52%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 9/1). ¹H RMN (CDCl₃): 8,13 (s, 1H), 7,36-7,19 (m, 7H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,22 (d, 1H, *J* = 7,3), 4,96 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,20 (d, 2H, *J* = 5,3), 1,12 (t, 3H, *J* = 7,0). HRMS: calculado para C₂₆H₂₃F₂N₃O₃, 464,1786; hallado, 464,1799.
- 10 (5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de isopropilo (N-32): Obtenido a partir de L-1 y PheO*i*Pr, HCl como un sólido, utilizando dimetilformamida como disolvente, después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 5/1). ¹H RMN (CDCl₃): 8,48 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39-7,19 (m, 6H), 5,15 (d(a), 1H, *J* = 7,7), 5,07 (sept, 1H, *J* = 6,3), 4,92 (m, 1H), 3,29 (dd, 1H, *J* = 6,2, 13,8), 3,22 (dd, 1H, *J* = 6,0, 13,8), 1,27 (d, 3H, *J* = 6,3), 1,22 (d, 3H, *J* = 6,3). HRMS: calculado para C₂₂H₂₄N₃O₂, 362,1869; hallado, 362,1851.
- 15 (3-metil-5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de isopropilo (N-33): Obtenido a partir de L-2 y PheO*i*Pr, HCl como un sólido, utilizando dimetilformamida, después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 6/1). ¹H RMN (CDCl₃): 8,36 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37-7,18 (m, 6H), 5,06 (sept, 1H, *J* = 6,3), 5,01 (m, 1H), 4,88 (d(a), 1H, *J* = 7,3), 3,31 (dd, 1H, *J* = 6,2, 13,7), 3,22 (dd, 1H, *J* = 6,0, 13,7), 1,27 (d, 3H, *J* = 6,3), 1,22 (d, 3H, *J* = 6,3). HRMS: calculado para C₂₃H₂₆N₃O₂, 376,2025; hallado, 376,2027.
- 20 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoato de etilo (N-34): Obtenido a partir de L-8 y B-7 como un aceite (6,31 g, 89%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 6,22 (dd, *J* = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 3,2, 0,7 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,95 (dt, *J* = 7,5, 5,3 Hz, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 4H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₆N₃O₃, 428,1974; hallado: 428,1965.
- 25 2-(3-bencil-5-fenilpirazin-2-ilamino)-3-(furan-3-il)propanoato de etilo (N-35): Obtenido a partir de L-8 y B-11 como un aceite (1,2 g, 89%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo de 95/5 a 9/1). ¹H RMN (CDCl₃): 8,43 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,40 - 7,24 (m, 7H), 6,96 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 4H), 3,02 (dd, 1H, *J* = 5,1, 14,7), 2,95 (dd, 1H, *J* = 5,4, 14,7), 1,22 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₆H₂₆N₃O₃, 428,1974; hallado: 428,2006.
- 30 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-36): Obtenido a partir de L-8 y B-8 como un aceite (0,69 g, 74%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano). ¹H RMN (CDCl₃): 8,38 (s, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,26 (m, 5H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 5,83 - 5,77 (m, 1H), 5,72 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,89 (dt, *J* = 7,5, 5,3 Hz, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 4H), 3,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₈N₃O₃, 442,2131; hallado, 442,2121.
- 35 2-((3-bencil-5-(*p*-tolil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-37): Obtenido a partir de L-10 y B-8 como un aceite (0,23 g, 45%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,38 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 7H), 5,81 (m, 1H), 5,74 (d, 1H, *J* = 3,0), 5,07 (d, 1H, *J* = 7,9), 4,91 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,13 (d, 2H, *J* = 5,3), 2,41 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₃O₃, 456,2287; hallado, 456,2274.
- 40 2-((3-bencil-5-(*m*-tolil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-38): Obtenido a partir de L-11 y B-8 como un aceite (0,20 g, 26%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 96:4). ¹H RMN (CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 6H), 7,17 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,74 (d, 1H, *J* = 3,0), 5,09 (d, 1H, *J* = 7,5), 4,91 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,12 (d, 2H, *J* = 5,3), 2,45 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,22 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₃O₃, 456,2287; hallado, 456,2253.
- 45 (3-bencil-5-(2-metoxifenil)pirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-39): Obtenido a partir de L-14 y PheOEt, HCl como un aceite (0,42 g, 72%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 90:10). ¹H RMN (CDCl₃): 8,59 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 7H), 7,08 (m, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 3H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (dd, *J* = 13,8, 5,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 13,8, 6,0 Hz, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₃O₃, 468,2287; hallado, 468,2282.
- 50 2-((3-bencil-5-(2-metoxifenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoato de etilo (N-40): Obtenido a partir de L-14 y B-7 como un aceite (0,40 g, 64%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 90:10). ¹H RMN (CDCl₃): 8,58 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 5H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 3,1, 1,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 3,1, 0,5 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,00 - 4,91 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,13 (qd, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₈N₃O₄, 458,2080; hallado, 458,2083.
- 55 2-((3-bencil-5-(2-metoxifenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-3-il)propanoato de etilo (N-41): Obtenido a partir de L-14 y B-11 como un aceite (0,53 g, 84%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 90:10).

¹H RMN (CDCl₃): 8,60 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 7H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,97 - 5,91 (m, 1H), 5,02 - 4,87 (m, 2H), 4,24 - 4,07 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 2,97 (qd, *J* = 14,7, 4,8 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₈N₃O₄, 458,2080; hallado, 458,2095.

5 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(piridin-2-il)propanoato de etilo (N-42): Obtenido a partir de L-8 y B-22 como un aceite (0,45 g, 64%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95: 5 a 75:25). ¹H RMN (CDCl₃): 8,42- 8,39 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,52 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,03 (dt, *J* = 7,3, 5,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,08 (una vez al día, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 2H), 3,39 - 3,27 (m, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₇N₄O₂, 439,2134; hallado, 439,2152.

10 (5-fenil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-42'): Obtenido como una mezcla de dos diastereoisómeros a partir de L-26 y PheOEt, HCl como un aceite (0,06 g, 21%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 93: 7). ¹H RMN (CDCl₃): 8,34 (s, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 6H), 6,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 0,5H), 6,44 (d, *J* = 7,1 Hz, 0,5H), 4,95 (dd, *J* = 13,0, 6,8 Hz, 0,5H), 4,86 (td, *J* = 7,4, 5,9 Hz, 0,5H), 4,37 - 4,30 (m, 0,5H), 4,30 - 4,23 (m, 0,5H), 4,22- 4,13 (m, 2H), 3,89 - 3,79 (m, 0,5H), 3,77 - 3,58 (m, 1,5H), 3,31 - 2,88 (m, 4,5H), 2,17 - 2,00 (m, 1H), 1,92- 1,61 (m, 3,5H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 1,5H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 1,5H). HRMS: calculado para C₂₆H₃₀N₃O₃, 432,2287; hallado, 432,2273.

20 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-43): Obtenido a partir de L-8 y B-9 como un aceite (0,20 g, 49%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,19 (m, 6H), 5,65 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (dt, *J* = 7,5, 5,4 Hz, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 4H), 3,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₃O₃, 456,2287; hallado, 456,2337.

25 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetiltiofen-2-il)propanoato de etilo (N-44): Obtenido a partir de L-8 y B-17 como un aceite (0,24 g, 47%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 96:4). ¹H RMN (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,92 (dt, 1H, *J* = 7,2, 5,0), 4,18 (m, 4H), 3,32 (dd, 1H, *J* = 4,7, 14,8), 3,26 (dd, 1H, *J* = 5,4, 14,8), 2,28 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₃O₂S, 472,2059; hallado, 472,2054.

30 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetiloxazol-2-il)propanoato de etilo (N-45): Obtenido a partir de L-8 y B-40 como un aceite (0,20 g, 49%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo de 97:3 a 3/1). ¹H RMN (CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37-7,21 (m, 6H), 5,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,30 (dd, *J* = 5,6 y 15,3 Hz, 1H), 3,22 (dd, *J* = 5,4 y 15,3 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₉N₄O₃, 457,2240; hallado, 457,2234.

35 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo (N-46): Obtenido a partir de (L-8) y (B-1) como un aceite (0,45 g, 69%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,41 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 6,91 - 6,79 (m, 4H), 4,99 - 4,84 (m, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 4H), 3,15 (dd, *J* = 13,9, 5,1 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 13,9, 5,5 Hz, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₇FN₃O₂, 456,2087; hallado, 456,2110.

40 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-fluorofenil)propanoato de etilo (N-46'): Obtenido a partir de L-8 y B-32 en forma de aceite (0,25 g, 64%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,32- 7,23 (m, 5H), 7,17 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,18 (dd, *J* = 5,5, 13,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 5,1, 13,8 Hz, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₇FN₃O₂, 456,2087; hallado, 456,2065.

45 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(2-fluorofenil)propanoato de etilo (N-47): Obtenido a partir de L-8 y B-27 como un aceite (0,32 g, 79%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 6H), 6,98 (m, 3H), 4,99 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,22 (dd, 1H, *J* = 13,9, 5,5), 3,16 (dd, 1H, *J* = 13,9, 6,3), 1,20 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₈H₂₇FN₃O₂, 456,2087; hallado, 456,2084.

50 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(2,4-difluorofenil)propanoato de etilo (N-48): Obtenido a partir de L-8 y B-28 como un aceite (0,27 g, 61%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 96:4). ¹H RMN (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 5H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,22 (dd, 1H, *J* = 5,4, 14,3), 3,10 (dd, 1H, *J* = 6,1, 14,3), 1,22 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₈H₂₆F₂N₃O₂, 474,1993; hallado, 474,1988.

55 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-clorofenil)propanoato de etilo (N-49): Obtenido a partir de L-8 y B-29 como un aceite (0,38 g, 64%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo de 97:3 a 96:4). ¹H RMN (CDCl₃): 8,43 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 1,23 (t3H, *J* = 7,2 Hz,). HRMS: calculado para C₂₈H₂₇ClN₃O₂, 472,1792; hallado, 472,1782.

2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-bromofenil)propanoato de etilo (N-50): Obtenido a partir de L-8 y B-31 como

un aceite (0,37 g, 57%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo de 97:3 a 96:4). ^1H RMN (CDCl_3): 8,43 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,22 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{BrN}_3\text{O}_2$, 516,1287; hallado, 516,1267.

- 5 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(o-tolil)propanoato de etilo (N-51): Obtenido a partir de L-8 y B-20 como un aceite (0,48 g, 90%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,40 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 6H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,14 (dd, 1H, $J = 6,1, 14,0$), 3,02 (dd, 1H, $J = 7,1, 14,0$), 2,29 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 452,2338; hallado, 452,2352.
- 10 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoato de etilo (N-52): Obtenido a partir de L-8 y B-6 como un aceite (0,28 g, 61%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,41 (s, 1H), 8,07 - 7,90 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, $J = 7,5$), 4,93 (t, 1H, $J = 5,9$), 4,92 (t, 1H, $J = 6,5$), 4,88 - 4,79 (m, 2H), 4,11 (q, 2H, $J = 7,1$), 4,11 (q, 2H, $J = 15,4$), 3,11 (dd, 1H, $J = 13,8, 5,5$), 3,03 (dd, 1H, $J = 13,8, 6,1$), 2,30 (s, 3H), 1,17 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 452,2338; hallado, 452,2408.
- 15 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(p-tolil)propanoato de etilo (N-53): obtenido a partir de L-8 y B-21 como un aceite (0,35 g, 87%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 94:6). ^1H RMN (CDCl_3): 8,43 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,15 (dd, 1H, $J = 13,8, 5,2$), 3,06 (dd, 1H, $J = 13,8, 5,8$), 2,35 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 452,2338; hallado, 452,2325.
- 20 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-propilfenil)propanoato de etilo (N-54): Obtenido a partir de L-8 y B-37 como un aceite (0,27 g, 79%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,42 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,15 (dd, 1H, $J = 13,7, 5,6$), 3,07 (dd, 1H, $J = 13,7, 6,1$), 2,56 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,2$), 0,95 (t, 3H, $J = 7,3$). HRMS: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$, 480,2651; hallado, 480,2661.
- 25 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-propilfenil)propanoato de etilo (N-55): Obtenido a partir de L-8 y B-36 como un aceite (0,25 g, 73%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,42 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,05 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,13 (m, 4H), 3,14 (dd, 1H, $J = 13,9, 5,5$), 3,06 (dd, 1H, $J = 13,9, 6,0$), 2,59 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, $J = 7,2$), 0,97 (t, 3H, $J = 7,3$). HRMS: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$, 480,2651; hallado, 480,2671.
- 30 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-isopropilfenil)propanoato de etilo (N-56): Obtenido a partir de L-8 y B-33 como un aceite (0,25 g, 73%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,40 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 4,99 - 4,84 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 4H), 3,08 (qd, 2H, $J = 13,8, 5,7$), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 1,25 (d, 6H, $J = 6,9$), 1,16 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$, 480,2683; hallado, 480,2690.
- 35 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-ciclopropilfenil)propanoato de etilo (N-57): Obtenido a partir de L-8 y B-34 como un aceite (0,46 g, 76%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,42 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,13 (m, 4H), 3,13 (dd, 1H, $J = 5,3, 13,9$), 3,04 (dd, 1H, $J = 5,9, 13,9$), 1,89 (m, 1H), 1,19 (t, 3H, $J = 7,2$), 0,98 (m, 2H), 0,69 (m, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$, 478,2495; hallado, 478,2487.
- 40 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-ciclopropilfenil)propanoato de etilo (N-58): Obtenido a partir de L-8 y B-35 como un aceite (0,46 g, 79%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,42 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,13 (m, 4H), 3,13 (dd, 1H, $J = 5,5, 13,7$), 3,05 (dd, $J = 6,0, 13,7$ Hz, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,2$), 0,96 (m, 2H), 0,67 (m, 2H). HRMS: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$, 478,2495; hallado, 478,2480.
- 45 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (N-59): Obtenido a partir de L-8 y B-12 como un aceite (0,51 g, 80%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,42 (s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,85 (dd, $J = 5,2; 3,4$ Hz, 1H), 6,58 - 6,50 (m, 1H), 5,12 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,99 (dt, $J = 7,1, 5,0$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,44 (dd, $J = 14,6, 4,7$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J = 14,9, 4,9$ Hz, 1H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 444,1746; hallado, 444,1766.
- 50 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metiltiofen-2-il)propanoato de etilo (N-60): Obtenido a partir de L-8 y B-18 como un aceite (0,41 g, 76%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ^1H RMN (CDCl_3): 8,44 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 5H), 7,05 (d, 1H, $J = 4,8$), 6,75 (d, 1H, $J = 4,8$), 5,15 (d, 1H, $J = 7,1$), 4,96 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,41 (dd, 1H, $J = 5,1, 15,1$), 3,31 (dd, 1H, $J = 5,1, 15,1$), 2,0 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). HRMS: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 458,1902; hallado, 458,1910.
- 55

- 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etiltiofen-2-il)propanoato de etilo (N-61): Obtenido a partir de L-8 y B-19 como un aceite (0,47 g, 84%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,43 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 5H), 6,55 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,13 (d, 1H, *J* = 7,1), 4,91 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,79 (qd, 2H, *J* = 0,8, 7,5), 1,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₃O₂S, 472,2059; hallado, 472,2055.
- 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-62): Obtenido de L-8 y B-10 como un sólido amarillo (0,48 g, 74%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 4H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 5,80 (dd, *J* = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,91 (dt, *J* = 7,5, 5,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 4H), 3,14 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,56 (qd, *J* = 7,5, 0,6 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₃₀N₃O₃, 457,2319; hallado, 457,2314.
- 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-ciclopropilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-63): Obtenido a partir de L-8 y B-39 como un aceite (0,31 g, 67%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,20 (m, 6H), 5,78 (dd, *J* = 3,1, 0,5 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,08 (d, 1H, *J* = 7,6), 4,90 (dt, 1H, *J* = 7,6, 5,3), 4,20 - 4,11 (m, 4H), 3,12 (d, 2H, *J* = 5,3), 1,81 (tt, 1H, *J* = 8,5, 5,1), 1,22 (t, 3H, *J* = 7,1), 0,88 - 0,80 (m, 2H), 0,73 - 0,65 (m, 2H). HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₃O₃, 468,2287; hallado, 468,2291.
- 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-(trifluorometil)furan-2-il)propanoato de etilo (N-64) de etilo: Obtenido a partir de L-8 y B-38 como un aceite (0,17 g, 44%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 93/7). ¹H RMN (CDCl₃): 8,40 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 5H), 6,55 (dd, *J* = 3,3, 1,2 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 3,3, 0,6 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,98 (dt, *J* = 7,1, 5,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,09 (m, 4H), 3,29 (dd, *J* = 15,2, 5,2 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 15,2, 5,2 Hz, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₅F₃N₃O₃, 496,1848; hallado, 496,1847.
- 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-(benciloxi)fenil)propanoato de etilo (N-65): Obtenido a partir de L-8 y B-5 como un aceite (0,68 g, 70%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,41 (s, 1H), 8,00 - 7,86 (m, 2H), 7,50 - 7,16 (m, 13H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 6,84 - 6,79 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,99 - 4,84 (m, 2H), 4,12 (s, 2H, *J* = 7,1, 0,6), 4,12 (s, 2H), 3,11 (dd, 1H, *J* = 13,9, 5,0), 3,01 (dd, 1H, *J* = 13,9, 5,5), 1,19 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₃₅H₃₃N₃O₃, 544,2600; hallado, 544,2654.
- (3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-66): Obtenido, a partir de L-21 y PheOEt, HCl como un sólido blanco (4,47 g, 87%) después una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 95/5 a 94/6). ¹H RMN (CDCl₃): 8,36 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 8H), 7,08 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,86 (d (a), 1H, *J* = 8,1), 4,14 (m, 4H), 3,17 (dd, 1H, *J* = 5,5, 13,8), 3,08 (dd, 1H, *J* = 6,0, 13,8), 1,19 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₃₅H₃₄N₃O₃, 544,2600; hallado, 544,2609.
- 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoato de etilo (N-67): Obtenido, a partir de L-21 y B-7 como un aceite (0,83 g, 79%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 94/6 a 93/7). ¹H RMN (CDCl₃): 8,35 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,22 (dd, 1H, *J* = 2,0, 3,0), 5,85 (dd, 1H, *J* = 0,7; 3,0), 5,15 (s, 2H), 5,07 (d(a), 1H, *J* = 7,6), 4,94 (m, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,20 (d, 2H, *J* = 5,3), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₃₃H₃₂N₃O₄, 534,2393; hallado, 534,2410.
- 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-68): Obtenido, a partir de L-21 y B-10 como un aceite (0,65 g, 60%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 94/6). ¹H RMN (CDCl₃): 8,34 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,76 (d, 1H, *J* = 3), 5,14 (s, 2H), 5,06 (d (a), 1H, *J* = 7,5), 4,91 (m, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,15 (d, 2H, *J* = 5,4), 2,57 (q, 2H, *J* = 7,8), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,2), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,8). HRMS: calculado para C₃₅H₃₆N₃O₄, 562,2706; hallado, 562,2716.
- 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-69): Obtenido, a partir de L-21 y B-9 como un aceite (0,62 g, 56%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 94/6). ¹H RMN (CDCl₃): 8,34 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 5H), 7,07 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,06 (d(a), 1H, *J* = 7,4), 4,88 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,10 (d, 2H, *J* = 5,4), 2,14 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,8). HRMS: calculado para C₃₅H₃₆N₃O₄, 562,2706; hallado, 562,2690.
- 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(3-propilfenil)propanoato de etilo (N-70): Obtenido, a partir de L-21 y B-37 (0,97 g, 85%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 98/2). ¹H RMN (CDCl₃): 8,36 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,32 (m, 11H), 7,07 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,84 (d, 1H, *J* = 7,5), 4,12 (m, 4H), 3,14 (dd, 1H, *J* = 13,7, 5,7), 3,07 (dd, 1H, *J* = 13,7, 6,2), 2,56 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, *J* = 7,1), 0,96 (t, 3H, *J* = 7,3). HRMS: calculado para C₃₈H₄₀N₃O₃: 586,3069; hallado, 586,3096.
- 2-(3-bencil-5-fenilpirazin-2-ilamino)-4-fenilbutanoato de etilo (N-71): Obtenido a partir de L-8 y B-42 como un aceite (0,36 g, 80%) tras una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95:5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,28 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,97 (d (a), 1H, *J* = 7,0), 4,73 (m, 1H), 4,27 (d, 1H, *J* = 15,4), 4,21 (d, 1H, *J* = 15,4), 4,16 (q, 2H, *J* = 7,1), 2,43 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,99 (m, 1H),

1,26 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}N_3O_2$, 452,2338; hallado, 452,2335.

(2-bencil-5H-cromeno[3,4-b]pirazin-3-il)fenilalaninato de etilo (N-72): Obtenido a partir de L-27 y PheOEt, HCl como un aceite naranja (0,05 g, 33%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 93/7). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,07 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,7$), 7,38-7,18 (m, 9H), 7,12 (dt, 1H, $J = 1,0, 7,8$), 7,01-6,93 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 5,01-4,91 (m, 2H), 4,20-4,06 (m, 4H), 3,15 (dd, 1H, $J = 5,2, 13,9$), 3,05 (dd, 1H, $J = 5,9, 13,9$), 1,22 (t, 3H, $J = 7,8$). HRMS: calculado para $C_{29}H_{28}N_3O_3$, 466,2131; hallado, 466,2117.

(5-fenil-3-(piridin-3-ilmetil)pirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-73): Obtenido a partir de L-24 y PheOEt, HCl como un aceite (0,28 g, 62%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 2/1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,52 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,19 (ddd, 1H, $J = 0,9, 4,9, 5,6$), 7,03 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,84 (d (ancho, 1H, $J = 7,4$), 4,17 (q, 2H, $J = 7,0$), 4,08 (s, 2H), 3,24 (dd, 1H, $J = 5,9; 13,5$), 3,16 (dd, 1H, $J = 5,9, 13,6$), 1,23 (t, 3H, $J = 7,0$). HRMS: calculado para $C_{27}H_{27}N_4O_2$, 439,2134; hallado, 439,2137.

(3-(2-metilbencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-74): Obtenido a partir de L-12 y PheOEt, HCl como un aceite (0,40 g, 86%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,43 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,11 (m, 1H), 6,98 (m, 3H), 5,01 (m, 1H), 4,86 (d(a), 1H, $J = 7,1$), 4,14 (m, 4H), 3,17 (dd, 1H, $J = 5,6, 13,8$), 3,07 (dd, 1H, $J = 6,0, 13,8$), 2,33 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{29}H_{29}N_3O_2$, 452,2338; hallado, 452,2338.

3-(furan-2-il)-2-((3-(2-metilbencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoato de etilo (N-75): Obtenido a partir de L-12 y B-7 como un aceite (0,30 g, 71%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,43 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,21 (dd, 1H, $J = 1,8, 3,1$), 5,85 (m, 1H), 5,09 (d (a), 1H, $J = 7,6$), 4,98 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_3O_3$, 442,2131; hallado, 442,2137.

(3-(3-metilbencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-76): Obtenido a partir de L-13 y PheOEt, HCl como un aceite (0,41 g, 89%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,43 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,08-6,96 (m, 4H), 4,97 (m, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,17 (dd, 1H, $J = 5,0, 13,7$), 3,07 (dd, 1H, $J = 5,7, 13,7$), 2,31 (s, 3H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{29}H_{29}N_3O_2$, 452,2338; hallado, 452,2337.

3-(furan-2-il)-2-((3-(3-metilbencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoato de etilo (N-77): Obtenido de L-13 y B-7 como un aceite (0,35 g, 75%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,42 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,22 (dd, 1H, $J = 2,0, 3,3$), 5,83 (m, 1H), 5,16 (d(a), 1H, $J = 7,6$), 4,96 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_3O_3$, 442,2131; hallado, 442,2133.

(3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-78): Obtenido a partir de L-3 y PheOEt, HCl como un aceite (0,19 g, 40%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 94/6). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,44 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 5H), 7,11-7,05 (m, 4H), 5,10-5,08 (m, 1H), 5,04-4,99 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 4H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 1,23-1,20 (t, 3H, $J = 7,9$). HRMS: calculado para $C_{28}H_{27}FN_3O_2$, 456,2087; hallado, 456,2096.

2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoato de etilo (N-79): Obtenido a partir de L-3 y B-6 como un aceite (0,34 g, 69%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,42 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,06 (d(a), 1H, $J = 7,3$), 4,97 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,20 (dd, 1H, $J = 5,5, 13,7$), 3,10 (dd, 1H, $J = 6,7, 13,7$), 2,31 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{29}H_{29}FN_3O_2$, 470,2244; hallado, 470,2253.

2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoato de etilo (N-80): Obtenido a partir de L-3 y B-3 como un aceite (0,32 g, 63%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 94/6). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,42 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,08 (d (a), 1H, $J = 7,2$), 4,99 (m, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H, $J = 5,6; 13,9$), 3,12 (dd, 1H, $J = 6,4, 13,9$), 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{29}H_{29}FN_3O_3$, 486,2193; hallado, 486,2182.

2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoato de etilo (N-81): Obtenido a partir de L-3 y B-7 como un aceite (0,29 g, 62%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,42 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,24 (dd, 1H, $J = 1,9, 3,2$), 5,95 (d, 1H, $J = 3,1$), 5,28 (d (a), 1H, $J = 7,6$), 5,01 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{26}H_{25}FN_3O_3$, 446,1880; hallado, 446,1873.

2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-82): Obtenido a partir de L-3 y B-8 en forma de aceite (0,23 g, 48%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,42 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 5,82 (m, 2H), 5,27 (d (a), 1H, $J = 7,6$), 4,97 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,20 (d, 2H, $J = 5,8$), 2,23 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,1$). HRMS: calculado para $C_{27}H_{27}FN_3O_3$, 460,2036; hallado, 460,2044.

- 3-(5-etilfuran-2-il)-2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoato de etilo (N-83): Obtenido a partir de L-3 y B-10 como un aceite (0,19 g, 46%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,41 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 5,82 (m, 2H), 5,27 (d(a), 1H, *J* = 7,3), 4,97 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,20 (d, 2H, *J* = 5,1), 2,57 (q, 2H, *J* = 7,5), 1,25 (t, 3H, *J* = 7,1), 1,20 (t, 3H, *J* = 7,5). HRMS: calculado para C₂₈H₂₉FN₃O₃, 474,2193; hallado, 474,2198.
- (3-(2-clorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-84): Obtenido a partir de L-4 y PheOEt, HCl como un aceite (0,19 g, 68%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 96/4). ¹H RMN (CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 6H), 7,05 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,16 (dq, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 2H), 3,22 (dd, *J* = 13,7, 5,4 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J* = 13,7, 6,3 Hz, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₇ClN₃O₂: 472,1792; hallado, 472,1784.
- 2-((3-(2-clorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoato de etilo (N-85): Obtenido a partir de L-4 y B-7 como un aceite (0,44 g, 65%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 96/4). ¹H RMN (CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 6,22 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,24 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₅ClN₃O₃: 462,1584; hallado, 462,1576.
- 2-((3-(2-clorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-86): Obtenido a partir de L-4 y B-8 como un aceite (0,11 g, 36%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,43 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,22 (m, 1H), 5,80 (m, 2H), 5,19 (d(a), 1H, *J* = 7,6), 4,98 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₇ClN₃O₃: 476,1741; hallado, 476,1744.
- (3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-87): Obtenido a partir de L-6 y PheOEt, HCl como un aceite (0,40 g, 57%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 94/6). ¹H RMN (CDCl₃): 8,45 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 4H), 7,10 - 6,92 (m, 5H), 5,02 (m, 1H), 4,85 (d(a), 1H, *J* = 7,5), 4,16 (q, 2H, *J* = 7,2), 4,11 (s, 2H), 3,21 (dd, 1H, *J* = 5,4, 13,8), 3,13 (dd, 1H, *J* = 5,9, 13,8), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₇FN₃O₂, 456,2087; hallado, 456,2067.
- 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoato de etilo (N-88): Obtenido a partir de L-6 y B-7 como un aceite (0,22 g, 57%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,24 (dd, 1H, *J* = 2,0, 3,2), 5,89 (dd, 1H, *J* = 0,7; 3,2), 5,08 (d (a), 1H, *J* = 7,5), 4,87 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,24 (d, 2H, *J* = 5,3), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₅FN₃O₃, 446,1880; hallado, 446,1883.
- 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-89): Obtenido a partir de L-6 y B-8 como un aceite (0,24 g, 57%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,43 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,06 (d(a), 1H, *J* = 7,9), 4,93 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,20 (d, 2H, *J* = 5,2), 2,22 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₇H₂₇FN₃O₃, 460,2036; hallado, 460,2039.
- 3-(5-etilfuran-2-il)-2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoato de etilo (N-90): Obtenido a partir de L-6 y B-10 como un aceite (0,20 g, 90% de pureza) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,43 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,06 (d (a), 1H, *J* = 7,7), 4,94 (m, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,20 (d, 2H, *J* = 5,1), 2,57 (q, 2H, *J* = 7,6), 1,22 (m, 6H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₉FN₃O₃, 474,2193; hallado, 474,2199.
- 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(*m*-tolil)propanoato de etilo (N-91): Obtenido a partir de L-6 y B-6 como un aceite (0,35 g, 74%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,45 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,93 (m, 3H), 6,81 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,82 (d (a), 1H, *J* = 7,4), 4,18 (m, 4H), 3,17 (dd, 1H, *J* = 5,5, 13,7), 3,09 (dd, 1H, *J* = 6,2, 13,7), 2,32 (s, 3H), 1,21 (t, 3H *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₉H₂₉FN₃O₂, 470,2244; hallado, 470,2249.
- 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoato de etilo (N-92): Obtenido a partir de L-6 y B-3 como un aceite (0,22 g, 45%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 95/5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,93 (m, 3H), 6,79 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,81 (d (a), 1H, *J* = 7,7), 4,18 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H, *J* = 5,7; 13,8), 3,10 (dd, 1H, *J* = 5,9, 13,8), 1,21 (t, 3H *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₉H₂₉FN₃O₃, 486,2193; hallado, 486,2209.
- (3-(4-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalaninato de etilo (N-93): Obtenido a partir de L-7 y PheOEt, HCl como un aceite (0,12 g, 80% de pureza) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 94/6). ¹H RMN (CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 4H), 5,02 (m, 1H), 4,88 (d (a), 1H, *J* = 7,5), 4,16 (q, 2H, *J* = 7,0), 4,10 (s, 2H), 3,24 (dd, 1H, *J* = 5,5, 13,8), 3,14 (dd, 1H, *J* = 5,9; 13,8), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₇FN₃O₂, 456,2087; hallado, 456,2072.
- 2-(3-(2-metoxibencil)-5-fenilpirazin-2-ilamino)-3-fenilpropanoato de etilo (N-94): Obtenido a partir de L-5 y PheOEt, HCl como un aceite (0,1 g, 28%) después una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 96/4). ¹H RMN

(CDCl₃): 8,37 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,03 (d(a), 1H, *J* = 7,7), 5,08 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H, *J* = 6,0, 13,9), 3,12 (dd, 1H, *J* = 6,2, 13,9), 1,21 (t, 3H, *J* = 7,2). HRMS: calculado para C₂₉H₂₉N₃O₃, 468,2287; hallado, 468,2298.

5 Procedimiento general para la desbencilación de N-aril α-aminoésteres N que contienen O-bencilo. Se calentaron el compuesto considerado (0,53 mmol), formiato de amonio (0,17 g, 2,64 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (30 mg, 0,026 mmol) a reflujo en etanol (15 ml) durante dos horas. La suspensión se filtró, el filtrado se concentró hasta sequedad para dar los productos desprotegidos bastante limpios tal como se describe a continuación.

10 (3-bencil-5-(4-hidroxifenil)pirazin-2-il)tirosinato de etilo (N-95): Obtenido a partir de N-9 como un sólido blanco (0,18 g, 72%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 97/3). ¹H RMN (CDCl₃): 8,28 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 6,88 - 6,75 (m, 4H), 6,66 - 6,59 (m, 2H), 4,92 - 4,75 (m, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,06 (dd, *J* = 14,0, 5,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 14,0, 6,0 Hz, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₈N₃O₄, 470,2080; hallado, 470,2104.

15 2-((3-bencil-5-(4-hidroxifenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoato de etilo (N-96): Obtenido a partir de N-29 como un vidrio (0,21 g, 81%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 3/1). ¹H RMN (CDCl₃): 8,29 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,28 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 5,76 (d(a), 1H, *J* = 3), 5,69 (s(a), 1H), 5,69 (d(a), 1H), 4,88 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,13 (dd, 2H, *J* = 3,0, 5,6), 2,23 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₈N₃O₄, 459,2112; hallado, 459,2108.

20 (3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)tirosinato de etilo (N-97): Obtenido a partir de N-65 como un sólido blanco (0,24 g, 46%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 98,5/1,5). ¹H RMN (CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 6,67 - 6,59 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 1,19 (t, 3H, *J* = 7,1). HRMS: calculado para C₂₈H₂₈N₃O₃, 454,2131; hallado, 454,2104.

25 Procedimiento general para la hidrólisis de N-aril α-aminoésteres N a los correspondientes N-aril α-aminoácidos O. En un matraz de fondo redondo, se mezclaron el éster considerado (0,0046 mol) e hidróxido de sodio en polvo (0,54 g, 0,0137 mol). La atmósfera se reemplazó con argón y se añadió tetrahidrofurano seco (30 ml). Se agitó durante la noche en atmósfera inerte, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad para producir el ácido correspondiente tal como se describe a continuación.

30 (3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)fenilalanina (O-1): Obtenido a partir de N-5 como una espuma dura (1,7 g, 91%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 12,61 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,32 - 7,15 (m, 11H), 6,84 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, *J* = 14,5), 4,06 (d, 1H, *J* = 14,5), 3,21 (m, 2H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₄N₃O₂, 410,1869; hallado, 410,1875.

35 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4-(benciloxi)fenil)propanoico (O-2): Obtenido a partir de los intermedios N-8 o N-9 en forma de espuma dura (0,42 g, 87%). ¹H RMN (CDCl₃): 8,31 (s, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,49 - 7,29 (m, 11H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 4,71 (d, 1H, *J* = 6,3), 4,06 (d, 1H, *J* = 15,4), 4,00 (d, 1H, *J* = 15,5), 3,19 (dd, 1H, *J* = 14,2, 5,2), 3,01 (dd, 1H, *J* = 14,2, 6,9). HRMS: calculado para C₄₀H₃₆N₃O₄, 622,2706; hallado, 622,2763.

40 (3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)fenilalanina (O-3): Obtenido a partir de N-66 como una espuma que todavía contiene algo de acetato de etilo (3,73 g). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 12,60 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 9H), 7,04 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, *J* = 14,6), 4,03 (d, 1H, *J* = 14,5), 3,21 (m, 2H). HRMS: calculado para C₃₃H₃₀N₃O₃, 516,2287; hallado, 516,2273.

45 Ácido 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(3-propilfenil)propanoico (O-4): Este compuesto se obtuvo a partir de N-70 como un vidrio (0,76 g) que todavía contiene algo de acetato de etilo. ¹H RMN (CDCl₃): 8,33 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,34 (m, 11H), 7,09 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,07 (d, 1H, *J* = 15,4), 3,93 (d, 1H, *J* = 15,4), 3,27 (dd, 1H, *J* = 14,2, 5,2), 3,05 (dd, 1H, *J* = 14,2, 7,6), 2,56 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, *J* = 7,3). HRMS: calculado para C₃₆H₃₆N₃O₃, 558,2757; hallado, 558,2746.

50 Ácido 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico (O-5): Obtenido a partir de N-67 como una espuma que todavía contiene algo de acetato de etilo (0,8 g). ¹H RMN (CDCl₃): 10,29 (s (a), 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,37-7,23 (m, 7H), 7,08 (m, 2H), 6,25 (dd, 1H, *J* = 1,9, 3,4), 5,95 (dd, 1H, *J* = 0,5, 3,4), 5,14 (s, 2H), 5,0 (d (a), 1H, *J* = 7,4), 4,85 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,28 (dd, 1H, *J* = 5,0, 15,4), 3,20 (dd, 1H, *J* = 6,5, 15,0). HRMS: calculado para C₃₁H₂₈N₃O₄, 506,2080; hallado, 516,2109.

55 Ácido 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoico (O-6): Obtenido a partir de N-69 como una espuma que todavía contiene algo de acetato de etilo (0,61 g). ¹H RMN (CDCl₃): 9,16 (s(a), 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,49 - 7,22 (m, 10H), 7,08 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,01 (d(a), 1H, *J* = 6,6), 4,76 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H, *J* = 4,9; 15,3), 3,10 (dd, 1H, *J* = 7,1, 15,3), 2,14 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). HRMS: calculado para C₃₃H₃₂N₃O₄, 534,2393; hallado, 534,2410.

Ácido 2-((3-bencil-5-(4-(benciloxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoico (O-7): Obtenido a partir de N-

68 como una espuma que todavía contiene algo de acetato de etilo (0,59 g). ¹H RMN (CDCl₃): 9,16 (s(a), 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 9H), 7,08 (m, 2H), 5,89 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,96 (d(a), 1H, *J* = 6,4), 4,80 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,23 (dd, 1H, *J* = 4,9; 15,2), 3,14 (dd, 1H, *J* = 7,1, 15,2), 2,57 (q, 2H, *J* = 7,6), 1,19 (t, 3H, *J* = 7,6). HRMS: calculado para C₃₃H₃₂N₃O₄: 534,2393; hallado, 534,2405.

- 5 (3-bencil-5-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)pirazin-2-il)fenilalanina (O-8): Obtenido a partir de N-10 como una espuma dura (0,56 g, 92%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 12,61 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,29-7,16 (m, 11H), 6,82 (d(a), 1H, *J* = 8,2), 5,20 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,27 (d, 1H, *J* = 15,0), 4,02 (d, 1H, *J* = 15,0), 3,19 (m, 2H). HRMS: calculado para C₃₃H₂₉FN₃O₃: 535,2225; hallado, 535,2239.

- 10 Procedimiento general para la debencilación de N-aril α-aminoácidos que contienen O-bencil O. Se disolvieron el derivado de O-bencil considerado (1,5 mmol) y formiato de amonio (2,8 g, 0,044 mol) en isopropanol (50 ml). A esto se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,16 g, 0,15 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante una hora. Este se enfrió, se filtró y se concentró hasta sequedad a alto vacío. Esto dio lugar a una espuma que todavía contenía algo de isopropanol. En algunos casos, se detectó algo de compuesto sin reaccionar y el residuo bruto se sometió luego a una segunda ronda de hidrogenación. Tal como se describe a continuación, se hicieron algunos intentos para purificar aún más los aminoácidos resultantes (con pérdidas bastante grandes) pero resultó que mientras el compuesto bruto se haya sometido a un secado completo a alto vacío (para eliminar todo el formiato de amonio) es adecuado para su uso en la siguiente etapa.

- 15 (3-Bencil-5-(4-hidroxifenil)pirazin-2-il)tirosina (O-9): El residuo se obtuvo a partir de O-2, se dispersó en agua y se filtró y el sólido obtenido se secó y se volvió a dispersar en ácido clorhídrico 0,5 M, se filtró y se secó completamente de nuevo para dar el compuesto puro (0,37 g, 45%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 8,31 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,02 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 6,54 (sa, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, *J* = 14,6), 4,02 (d, 1H, *J* = 14,6), 3,06 (m, 2H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₄N₃O₄: 442,1767; hallado, 442,1773.

- 20 (3-Bencil-5-(4-hidroxifenil)pirazin-2-il)fenilalanina (O-10): El residuo se obtuvo a partir de O-3, se dispersó en agua y se filtró y el sólido obtenido se secó y se volvió a dispersar en ácido clorhídrico 0,5 M, se filtró y se secó completamente de nuevo para dar el compuesto puro (2,06 g, 70% del éster correspondiente). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 8,34 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,08 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 6,34 (sa, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,05 (d, 1H, *J* = 14,8), 3,92 (d, 1H, *J* = 14,8), 3,25 (dd, 1H, *J* = 13,4, 4,7), 3,10 (dd, 1H, *J* = 13,4, 6,2). HRMS: calculado para C₂₆H₂₄N₃O₃: 426,1818; hallado, 426,1806.

- 30 Ácido 2-((3-bencil-5-(4-hidroxifenil)pirazin-2-il)amino)-3-(3-propilfenil)propanoico (O-11): El residuo se obtuvo a partir de O-4, disperso en agua, se basificó con amoniaco y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad para producir este compuesto como un vidrio (0,5 g, 71% a partir del éster inicial) que todavía contenía una pequeña cantidad de acetato de etilo. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 9,56 (s(a), 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,20 (m, 6H), 7,04 (m, 5H), 6,80 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,20 (d, 1H, *J* = 14,9), 3,98 (d, 1H, *J* = 14,9), 3,14 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, *J* = 7,3). HRMS: calculado para C₂₉H₃₀N₃O₃: 468,2287; hallado, 468,2286.

- 35 Ácido 2-((3-bencil-5-(4-hidroxifenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico (O-12): Este compuesto se obtuvo a partir de O-5 como una espuma dura (0,54 g, 85% a partir del éster inicial N-67) que todavía contenía una pequeña cantidad de isopropanol después de un secado extenso a alto vacío. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 9,56 (s(a), 1H), 8,34 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H, *J* = 0,7, 1,8), 7,31-7,14 (m, 6H), 6,80 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, *J* = 7,3), 6,30 (dd, 1H, *J* = 1,8, 3,1), 6,07 (dd, 1H, *J* = 0,7, 3,1), 4,67 (m, 1H), 4,20 (d, 1H, *J* = 14,8), 4,04 (d, 1H, *J* = 14,9), 3,24 (m, 2H). HRMS: calculado para C₂₄H₂₂N₃O₄: 416,1610; hallado, 416,1606.

- 40 Ácido 2-((3-bencil-5-(4-hidroxifenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoico (O-13): El residuo se obtuvo a partir de O-6, se dispersó en agua, se basificó con amoniaco y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo de 1/1 a 0/1) para dar el compuesto como un vidrio que todavía contenía algo de acetato de etilo (0,21 g, 42% a partir del éster N-69). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 12,4 (s, 1H), 9,49 (s(a), 1H), 8,33 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,32-7,16 (m, 6H), 6,80 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, *J* = 8,0), 5,82 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,23 (d, 1H, *J* = 14,8), 4,04 (d, 1H, *J* = 14,8), 3,10 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,81 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₆N₃O₄: 444,1923; hallado, 444,1937.

- 45 Ácido 2-((3-bencil-5-(4-hidroxifenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoico (O-14): El residuo se obtuvo a partir de O-7, se dispersó en agua, se basificó con amoniaco y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad para producir el compuesto con una pureza del 80% como un vidrio que todavía contenía algo de acetato de etilo (0,11 g). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 9,54 (s(a), 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,41-7,16 (m, 6H), 6,80 (m, 2H), 5,79 (s(a), 2H), 4,37 (m, 1H), 4,08 (d, 1H, *J* = 14,5), 3,98 (d, 1H, *J* = 14,5), 3,24 (dd, 1H, *J* = 4,6; 15,2), 3,07 (dd, 1H, *J* = 6,6, 15,2), 2,45 (q, 2H, *J* = 7,6), 1,06 (t, 3H, *J* = 7,6). HRMS: calculado para C₂₆H₂₆N₃O₄: 444,1923; hallado, 444,1930.

(3-Bencil-5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)pirazin-2-il)fenilalanina (O-15): Este compuesto se obtuvo a partir de O-8, utilizando etanol como disolvente, como una espuma dura (0,43 g, 92%) que todavía contiene una pequeña cantidad de etanol después de un secado extenso a alto vacío. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 8,37 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,26-7,13

(m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,61 (d (a), 1H, $J = 7,4$), 4,55 (m, 1H), 4,18 (d, 1H, $J = 14,7$), 3,98 (d, 1H, $J = 14,7$), 3,23 (dd, 1H, $J = 4,7$, 13,6), 3,13 (dd, 1H, $J = 8,9$, 13,6). HRMS: calculado para $C_{26}H_{23}FN_3O_3$: 444,1723; hallado, 444,1732.

Procedimiento general para la síntesis de imidazo[1,2-a]pirazinas P protegidas con O a partir de α -aminoésteres N mediante las etapas o y p. En un recipiente sellable, se pesaron el α -aminoéster de N-pirazilo considerado (1,0 mmol) e hidróxido de sodio (0,06 g, 1,5 mmol). El aire se reemplazó con argón y se inyectó THF anhidro (5 ml). Esto se agitó a 20°C bajo una atmósfera inerte durante la noche. Dependiendo del grupo protector de O deseado, se añadió anhídrido acético (0,28 ml, 3,0 mmol) o los equivalentes correspondientes de anhídrido pivalico. Después de agitar durante tres horas más a temperatura ambiente, esto se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se concentró hasta sequedad. Las trazas de ácido acético y anhídrido acético se eliminaron mediante coevaporación con tolueno y luego ciclohexano y el residuo se purificó adicionalmente tal como se describe a continuación.

Acetato de 8-bencil-2-(sec-butil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-1): Obtenido a partir de N-1 como un sólido blanco (0,11 g, 48%) después una recrystalización en n-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,89 (seis, 1H, $J = 7,5$), 2,49 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,39 (d, 3H, $J = 7,5$), 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$). HRMS: calculado para $C_{25}H_{26}N_3O_2$, 400,2025; hallado, 400,2024.

Acetato de 8-bencil-2-(ciclopentilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-2): Obtenido a partir de N-2 como un polvo (0,21 g, 88%) después de una concentración hasta sequedad. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,78 (d, 2H, $J = 7,4$), 2,50 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,29 (m, 2H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{28}N_3O_2$, 426,2181; hallado, 426,2180.

Acetato de 8-bencil-2-(ciclohexilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-3): Obtenido a partir de N-3 como un polvo (0,24 g, 72%) tras una recrystalización en n-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,78 (d, 2H, $J = 7,2$), 2,50 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,27 (m, 3H), 1,05 (m, 2H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{30}N_3O_2$, 440,2338; hallado, 440,2326.

Acetato de 8-bencil-2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-4): Obtenido a partir de N-4 como un polvo (0,58 g, 52%) como mezcla de dos diastereoisómeros después de una recrystalización en n-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,80 (s, 0,4H), 7,79 (s, 0,6H), 7,65 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 2,85 - 2,57 (m, 2H), 2,51 y 2,50 (2s, 3H), 2,42 (m, 0,6H), 2,26 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,04 (m, 0,4H), 1,84 (m, 0,6H), 1,73 (m, 0,8H), 1,63 - 1,15 (m, 6H), 0,82 (m, 0,6H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{30}N_3O_2$, 452,2338; hallado, 452,2355.

Acetato de 2,8-dibencil-5-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-5): Obtenido como un vidrio a partir de N-6 (0,3 g, 76%). ^1H RMN ($CDCl_3$): ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,62 (m, 2H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,33-7,23 (m, 8H), 4,58 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_2$, 448,2025; hallado, 448,2020.

Acetato de 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-6): Obtenido a partir de N-34 como un sólido beige (0,10 g, 36%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 4:1). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{26}H_{22}N_3O_3$, 424,1661; hallado, 424,1607.

Acetato de 2,8-dibencil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-7): Obtenido a partir de N-5 como un sólido amarillento (0,17 g, 50%) después de una recrystalización en ciclohexano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{24}N_3O_2$, 434,1869; hallado, 434,1825.

Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(1-feniletil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-8): Obtenido a partir de N-7 como un polvo blanco después de una recrystalización en n-heptano (0,12 g, 44%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,90 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 4,68 (d, 1H, $J = 13,8$), 4,63 (d, 1H, $J = 13,8$), 4,34 (q, 1H, $J = 6,7$), 2,14 (s, 3H), 1,83 (d, 3H, $J = 6,7$). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_2$, 448,2025; hallado, 448,2031.

Acetato de 8-bencil-2-fenil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-9): Obtenido a partir de N-71 como un polvo blanco tras una recrystalización en n-heptano (0,22 g, 67%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 8H), 4,65 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,42 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_2$, 448,2025; hallado, 448,2026.

Acetato de 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-10): Obtenido a partir de N-36 como un sólido blanco (0,14 g, 24%) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 5:1) y una recrystalización en ciclohexano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 6,03 - 5,97 (m, 1H), 5,93 - 5,86 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{24}N_3O_3$, 438,1818; hallado, 438,1828.

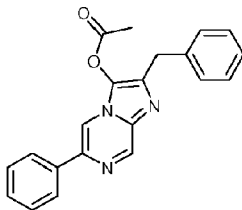
Acetato de 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-(p-tolil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-11): Obtenido a partir de N-37 como un sólido blanco (0,15 g, 70%) después de una recrystalización en n-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,82-7,79 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,33 - 7,20 (m, 5H), 6,01 (d, 1H, $J = 1$), 5,90 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 2H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{26}N_3O_3$, 452,1974; hallado, 452,1960.

Acetato de 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-(*m*-tolil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-12): Obtenido a partir de N-38 como un sólido blanco (0,1 g, 53%) después de una recrystalización (lenta) en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,82 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 5H), 6,01 (d, 1H, *J* = 3), 5,91 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 2H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₂N₃O₃, 452,1974; hallado, 452,1981.

- 5 Acetato de 8-bencil-2-(furan-3-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-13): Obtenido a partir de N-35 como un sólido beige (0,74 g, 67%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,92 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₂N₃O₃, 424,1661; hallado, 424,1688.

- 10 Acetato de 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-8-bencil-6-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-14): Obtenido a partir de N-12 como un sólido blanco (0,46 g, 76%) después de recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,92 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 5,29 (t, 1H, *J* = 4,5), 4,64 (s, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 4H), 3,22 (d, 2H, *J* = 4,5), 2,49 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₅H₂₄N₃O₃, 430,1767; hallado, 430,1762.

- 15 Acetato de 8-bencil-2-(4-(benciloxi)bencil)-6-(4-(benciloxi)fenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-15): Obtenido a partir de N-9 como un sólido marrón (0,27 g, 66%) después de una recrystalización en ciclohexano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,48 - 7,29 (m, 12H), 7,25 - 7,20 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,17 (s, 3H). HRMS: calculado para C₄₂H₃₆N₃O₄, 646,2706; hallado, 646,2728.



- 20 Acetato de 2-bencil-6-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-16): Obtenido a partir de N-32 como un sólido amarillo (0,22 g, 48%) después de una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 9,08 (m, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 4,19 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₁H₁₈N₃O₂, 344,1399; hallado, 344,1389.

- 25 Acetato de 2-bencil-8-metil-6-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-17): Obtenido a partir de N-33 como un sólido amarillo (0,59 g, 88%) después de una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 5H), 4,21 (s, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,18 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₂H₂₀N₃O₂, 358,1556; hallado, 358,1544.

- 30 Acetato de 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-18): Obtenido a partir de N-40 como un sólido beige (0,27 g, 68%) después de una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 8,21 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,09 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,16 - 6,10 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₄N₃O₄, 454,1767; hallado, 454,1785.

- 35 Acetato de 8-bencil-2-(furan-3-ilmetil)-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-19): obtenido a partir de N-41 como un sólido beige (0,15 g, 29%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 8,21 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,40 - 6,34 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₄N₃O₄, 454,1767; hallado, 454,1786.

- 40 Acetato de 2,8-dibencil-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-20): Obtenido a partir de N-39 como un sólido beige (0,22 g, 53%) después de una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 8,17 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 7H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,09 (td, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₆N₃O₃, 464,1974; hallado, 464,1979.

- 45 Acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-21): Obtenido a partir de N-62 como un sólido blanco (0,27 g, 57%) después de una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,93 - 5,87 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,61 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₆N₃O₃, 452,1974; hallado, 452,2014.

- 50 Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(tiofen-2-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo (P-22): Obtenido a partir de N-59 como un sólido blanco (0,37 g, 73%) después de una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₂N₃O₂S, 440,1433; hallado, 440,1486.

- Acetato de 8-bencil-2-((3-metiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-23): Obtenido a partir de N-60 como un sólido (0,37 g, 95%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,92 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, *J* = 5,2), 6,83 (d, 1H, *J* = 5,2), 4,64 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₄N₃O₂S, 454,1589; hallado, 454,1591.
- 5 Acetato de 8-bencil-2-((5-etiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-24): Obtenido a partir de N-61 como un sólido blanco (0,25 g, 56%) después de una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,93 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,82 (q, 2H, *J* = 7,6), 2,33 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, *J* = 7,6). HRMS: calculado para C₂₈H₂₆N₃O₂S, 468,1746; hallado, 468,1757.
- 10 Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-25): Obtenido a partir de N-64 como un sólido blanco (0,07 g, 43%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H, *J* = 3,3, 1,2), 6,21 (dd, 1H, *J* = 3,4, 0,7), 4,61 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₁F₃N₃O₃, 492,1535; hallado, 492,1566.
- 15 Acetato de 8-bencil-2-(2-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-26): Obtenido a partir de N-51 como un sólido blanco (0,44 g, 96%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,48 - 7,18 (m, 10H), 4,64 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₆N₃O₂, 448,2025; hallado, 448,2032.
- 20 Acetato de 8-bencil-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-27): Obtenido a partir de N-52 como un sólido beige (0,17 g, 61%) después una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,01 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₆N₃O₂, 448,2025; hallado, 448,2053.
- Acetato de 8-bencil-2-(4-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-28): Obtenido a partir de N-53 como un sólido blanco (0,21 g, 60%) después una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,49 - 7,13 (m, 10H), 4,65 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₆N₃O₂, 448,2025; hallado, 448,2034.
- 25 Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(3-propilbencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-29): Obtenido a partir de N-54 como un sólido blanco (0,14 g, 54%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, *J* = 7,3). HRMS: calculado para C₃₁H₃₀N₃O₂, 476,2338; hallado, 476,2346.
- 30 Acetato de 8-bencil-2-(3-ciclopropilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-30): Obtenido a partir de N-58 como un sólido blanco (0,29 g, 65%) después una recrystalización de *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,70 (m, 2H). HRMS: calculado para C₃₁H₂₈N₃O₂, 474,2181; hallado, 474,2189.
- 35 Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(4-propilbencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-31): Obtenido a partir de N-55 como un sólido blanco (0,25 g, 73%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₃₁H₃₀N₃O₂, 476,2338; hallado, 476,2332.
- 40 Acetato de 8-bencil-2-(4-ciclopropilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-32): Obtenido a partir de N-57 como un sólido blanco (0,29 g, 68%) después una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,68 (m, 2H). HRMS: calculado para C₃₁H₂₈N₃O₂, 474,2181; hallado, 474,2183.
- 45 Acetato de 8-bencil-2-(4-isopropilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-33): Obtenido a partir de N-56 como un sólido blanco (0,16 g, 70%) después una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,90 (hept, 1H, *J* = 6,9), 2,13 (s, 3H), 1,25 (d, 6H, *J* = 6,9). HRMS: calculado para C₃₁H₃₀N₃O₂, 476,2338; hallado, 476,2337.
- Acetato de 8-bencil-2-(4-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-34): Obtenido a partir de N-46 como un sólido beige (0,31 g, 70%) después una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 7,35 - 7,17 (m, 5H), 7,00 (dd, *J* = 9,8, 7,7 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₃FN₃O₂, 452,1774; hallado, 452,1776.
- 50 Acetato de 8-bencil-2-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-35): Obtenido a partir de N-46' como un sólido blanco (0,13 g, 57%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,92 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₃FN₃O₂, 452,1774; hallado, 452,1778.
- 55 Acetato de 8-bencil-2-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-36): Obtenido a partir de N-47 como un sólido blanco (0,22 g, 71%) después una recrystalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,90 (m, 2H), 7,81 (s, 1H),

7,63 (m, 2H), 7,48 - 7,21 (m, 8H), 7,10 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{23}FN_3O_2$, 452,1774; hallado, 452,1769.

- 5 Acetato de 8-bencil-2-(2,4-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-37): Obtenido a partir de N-48 como un sólido blanco (0,13 g, 52%) después de una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,90 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{22}F_2N_3O_2$, 470,1680; hallado, 470,1686.
- 10 Acetato de 8-bencil-2-(4-clorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-38): Obtenido a partir de N-49 como un sólido blanco (0,23 g, 62%) después una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,28 (m, 7H), 4,63 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{23}ClN_3O_2$, 468,1479; hallado, 468,1485.
- 15 Acetato de 8-bencil-2-(4-bromobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-39): Obtenido a partir de 50 como un sólido blanco (0,18 g, 49%) después de una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,44 (m, 5H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{23}BrN_3O_2$, 512,0974; hallado, 512,0950.
- 20 Acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-40): Obtenido a partir de N-43 como un color beige sólido (0,09 g, 45%) después de una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{26}N_3O_3$, 452,1974; hallado, 452,1990.
- 25 Acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-41): Obtenido a partir de N-44 como un sólido blanco (0,14 g, 59%) después de una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,91 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{26}N_3O_2S$, 468,1746; hallado, 468,1758.
- 25 Acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-42): Obtenido a partir de N-45 como cristales blancos (0,1 g, 34%) después de una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,91 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{25}N_4O_3$, 453,1927; hallado, 453,1915.
- 30 Acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-43): Obtenido a partir de N-24 como una cera (0,44 g, 95%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,20 (dt, 1H, $J = 1,8, 8,0$), 8,09 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 5H), 7,15 (ddd, 1H, $J = 1,8, 8,1, 9,4$), 5,91 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{25}FN_3O_3$, 470,1880; hallado, 470,1890.
- 35 Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(piridin-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-44): Obtenido a partir de N-42 como un aceite (0,41 g, 91%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,56 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{23}N_4O_2$, 435,1821; hallado, 435,1823.
- 40 Acetato de 8-bencil-2-(2-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-45): Obtenido a partir de N-13 como un sólido blanco (0,23 g, 72%) después una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,90 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_3$, 464,1974; hallado, 464,1978.
- 45 Acetato de 8-bencil-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-46): Obtenido a partir de N-14 como un sólido blanco (0,20 g, 56%) después una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_3$, 464,1974; hallado, 464,1982.
- 45 Acetato de 8-bencil-2-(4-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-47): Obtenido a partir de N-15 como un sólido blanco (0,04 g, 28%) después una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,91 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_3$, 464,1974; hallado, 464,1990.
- 50 Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-48): Obtenido a partir de N-11 como un aceite (0,36 g, 81%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 2H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 3,89 - 3,69 (m, 2H), 3,10 - 2,95 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 1H). HRMS: calculado para $C_{26}H_{26}N_3O_3$, 428,1974; hallado, 428,1956.
- 55 Acetato de 2,8-dibencil-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-49): Obtenido a partir de N-19 como un sólido (0,21 g, 45%) después de una recristalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,20 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (m, 2H),

7,32 (m, 10H), 7,15 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{23}FN_3O_2$, 452,1774; hallado, 452,1838.

Acetato de 8-bencil-2-(4-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-50): Obtenido a partir de N-20 como un sólido (0,1 g, 63%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,20 (dt, 1H, $J = 2,0, 7,9$), 8,06 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,38-7,21 (m, 7H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{22}F_2N_3O_2$, 470,1680; hallado, 470,1670.

Acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-51): Obtenido a partir de N-21 como un sólido (0,15 g, 36%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,20 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,31 (m, 6H), 7,14 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{26}H_{21}FN_3O_3$, 442,1567; hallado, 442,1631.

Acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-52): Obtenido a partir de N-22 como un vidrio (0,08 g, 72%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,19 (dt, 1H, $J = 1,8, 7,8$), 8,09 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,37-7,21 (m, 5H), 7,15 (ddd, 1H, $J = 1,2, 8,1, 12,0$), 6,02 (d, 1H, $J = 3,0$), 5,90 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{23}FN_3O_3$, 456,1723; hallado, 456,1734.

Acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-53): Obtenido a partir de N-23 como una cera (0,18 g, 95%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,19 (dt, 1H, $J = 1,8, 7,8$), 8,10 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 5H), 7,15 (ddd, 1H, $J = 1,2, 8,1, 12,0$), 6,04 (d, 1H, $J = 3,0$), 5,93 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,65 (q, 2H, $J = 7,6$), 2,34 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,6$). HRMS: calculado para $C_{28}H_{25}FN_3O_3$, 470,1880; hallado, 470,1884.

Acetato de 8-bencil-6-(3-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-54): Obtenido a partir de N-25 como un polvo blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,018 g, 14%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,85 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 3H), 6,02 (d, 1H, $J = 3,1$), 5,90 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{23}FN_3O_3$, 456,1723; hallado, 456,1732.

Acetato de 8-bencil-6-(4-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-55): obtenido a partir de N-26 como un vidrio (0,1 g, 83%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,88 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,34-7,12 (m, 6H), 6,02 (d, 1H, $J = 3,0$), 5,90 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{23}FN_3O_3$, 456,1723; hallado, 456,1721.

Acetato de 2,8-dibencil-6-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-56): Obtenido a partir de N-30 como un sólido (0,16 g, 61%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,66 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,31 (m, 9H), 7,02 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,13 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{21}F_2N_3O_2$, 470,1680; hallado, 470,1630.

Acetato de 8-bencil-6-(2,6-difluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-57): Obtenido a partir de N-31 como una cera (0,19 g, 95%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,70 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,37-7,19 (m, 6H), 7,02 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{26}H_{19}F_2N_3O_3$, 460,1473; hallado, 460,1430.

Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(2-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-58): Obtenido a partir de N-16 como una cera (0,07 g, 95%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,93 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,53 - 7,21 (m, 9H), 4,65 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{23}F_3N_3O_2$, 502,1742; hallado, 502,1722.

Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(3-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-59): Obtenido a partir de N-17 como un sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,08 g, 57%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,91 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,54-7,38 (m, 6H), 7,34 - 7,21 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{23}F_3N_3O_2$, 502,1742; hallado, 502,1795.

Acetato de 8-bencil-6-fenil-2-(4-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-60): Obtenido a partir de N-18 como un sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,08 g, 66%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,49-7,38 (m, 5H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{23}F_3N_3O_2$, 502,1742; hallado, 502,1730.

Acetato de 2,12-dibencil-5H-cromeno[4,3-e]imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-61): Obtenido a partir de N-72 como una cera (0,06 g, 95%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,14 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,8$), 7,61 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,20 (m, 9H), 7,10 (dt, 1H, $J = 1,0, 8,4$), 6,90 (d, 1H, $J = 8,0$), 5,58 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,14 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{24}N_3O_3$, 462,1818; hallado, 462,1812.

Acetato de 8-bencil-6-(4-metoxifenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-62): Obtenido a partir de N-27 como un sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,11 g, 69%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,84 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_4$, 468,1923; hallado, 468,1919.

Acetato de 8-bencil-6-(3-metoxifenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-63): Obtenido a partir de N-28 como una cera (0,08 g, 95%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,84 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,02 (d, 1H, $J = 3$), 5,91 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,35 (s,

3H), 2,28 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_4$, 468,1923; hallado, 468,1928.

Acetato de 8-bencil-2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-64): Obtenido a partir de N-63 como un sólido blanco después una recrystalización en *n*-heptano (0,13 g, 42%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, $J = 3,1$), 5,86 (d, 1H, $J = 3,1$), 4,61 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,84 (tt, 1H, $J = 8,4, 5,1$), 0,89 - 0,80 (m, 2H), 0,76 - 0,69 (m, 2H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_3$, 464,1974; hallado, 464,1990.

Acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(piridin-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-65): Obtenido a partir de N-73 como un sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,1 g, 37%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,87 (d, 1H, $J = 2,0$), 8,50 (dd, 1H, $J = 1,7, 5,0$), 7,92 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,48-7,22 (m, 9H), 4,63 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,19 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{22}N_4O_2$, 435,1821; hallado, 435,1805.

Acetato de 2-bencil-8-(2-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-66): Obtenido a partir de N-74 como un sólido blanco (0,29 g, 77%) después una recrystalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,87 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_2$: 448,2025; hallado, 448,2031.

Acetato de 2-(furan-2-ilmetil)-8-(2-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-67): Obtenido a partir de N-75 como un sólido blanco (0,18 g, 64%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,88 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,36 (dd, 1H, $J = 1,9, 3,4$), 6,17 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{24}N_3O_3$, 438,1818; hallado, 438,1823.

Acetato de 2-bencil-8-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-68): Obtenido a partir de N-76 como un sólido blanco (0,27 g, 70%) después una recrystalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,92 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,32 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{26}N_3O_2$: 448,2025; hallado, 448,2026.

Acetato de 2-(furan-2-ilmetil)-8-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-69): Obtenido a partir de N-77 como un sólido blanco (0,23 g, 70%) después de una recrystalización en *n*-heptano. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,93 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 6H), 7,22 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H, $J = 1,7, 3,1$), 6,16 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{24}N_3O_3$, 438,1818; hallado, 438,1820.

Acetato de 2-bencil-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-70): Obtenido a partir de N-78 como un sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,12 g, 61%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,86-7,83 (m, 3H), 7,52-7,48 (dt, 1H, $J = 7,4, 1,9$), 7,47-7,23 (m, 8H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,19 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{22}FN_3O_2$, 452,1774, hallado, 452,1774.

Acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-71): Obtenido a partir de N-79 como un sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,18 g, 58%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,84 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 5H), 4,72 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{25}FN_3O_2$, 466,1931, hallado, 466,1938.

Acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-72): Obtenido a partir de N-80 como un sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,26 g, 87%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,85 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{29}H_{25}FN_3O_3$, 482,1880, hallado, 482,1873.

Acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-73): Obtenido a partir de N-81 como un sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,19 g, 73%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,87 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,50-7,34 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,35 (dd, 1H, $J = 1,9, 3,2$), 6,17 (dd, 1H, $J = 0,7, 3,2$), 4,70 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{26}H_{21}FN_3O_3$, 442,1567, hallado, 442,1567.

Acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-74): Obtenido a partir de N-82 como sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,08 g, 38%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,87 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,50-7,34 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,04 (d, 1H, $J = 3,0$), 5,91 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{27}H_{23}FN_3O_3$, 456,1723, encontrado 456,1719.

Acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-75): Obtenido a partir de N-83 como sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,05 g, 28%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,87 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,50-7,34 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,04 (d, 1H, $J = 3,1$), 5,92 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,64 (q, 2H, $J = 7,2$), 2,36 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$). HRMS: calculado para $C_{28}H_{25}FN_3O_3$, 470,1880, hallado, 470,1881.

Acetato de 2-bencil-8-(2-clorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-76): Obtenido a partir de N-84 como un sólido blanco después de una recrystalización en *n*-heptano (0,12 g, 67%). ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,84 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,50-7,20 (m, 12H), 4,82 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,20 (s, 3H). HRMS: calculado para $C_{28}H_{23}ClN_3O_2$: 468,1479; hallado, 468,1489.

Acetato de 8-(2-clorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-77): Obtenido a partir de N-85 como

un sólido blanco después de una recristalización en *n*-heptano (0,27 g, 70%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,88 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,23 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₀ClN₃O₃: 458,1271; hallado, 458,1266.

5 Acetato de 8-(2-clorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-78): Obtenido a partir de N-86 como un sólido después de una recristalización en *n*-heptano (0,03 g, 27%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,88 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₄ClN₃O₃: 472,1428; hallado, 472,1408.

10 Acetato de 2-bencil-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-79): Obtenido a partir de N-87 como un sólido (0,19 g, 50%) después de una recristalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,90 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 9H), 6,95 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,20 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₃FN₃O₂: 452,1774; hallado, 452,1775.

15 Acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-80): Obtenido a partir de N-91 como un sólido (0,16 g, 50%) después de una recristalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₅FN₃O₂: 466,1931; hallado, 466,1926.

Acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-81): Obtenido a partir de N-92 como un sólido (0,12 g, 60%) después de una recristalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,90 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 6,95 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₅FN₃O₃: 482,1880; hallado, 482,1879.

20 Acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-82): Obtenido a partir de N-88 como un sólido (0,13 g, 59%) después de una recristalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,36 (dd, 1H, *J* = 2,0, 3,2), 6,17 (dd, 1H, *J* = 0,8, 3,2), 4,62 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₁FN₃O₃: 442,1567; hallado, 442,1549.

25 Acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-83): Obtenido a partir de N-89 como un sólido (0,10 g, 45%) después de una recristalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 6,03 (d, 1H, *J* = 3,0), 5,91 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₇H₂₃FN₃O₃: 456,1723; hallado, 456,1732.

30 Acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-84): Obtenido a partir de N-90 como un sólido blanco (0,05 g, 11% a partir de la cloropirazina) después de una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano acetato de etilo 6/1) y recristalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,91 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 6,03 (d, 1H, *J* = 3,1), 5,92 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,63 (q, 2H, *J* = 7,5), 2,36 (s, 3H), 2,63 (t, 3H, *J* = 7,5). HRMS: calculado para C₂₈H₂₅FN₃O₃: 470,1880; hallado, 470,1888.

35 Acetato de 2-bencil-8-(4-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-85): Obtenido a partir de N-93 como un sólido (0,04 g, 33%) después de una recristalización en dos siembras en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,90 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 7,00 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,19 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₃FN₃O₂: 452,1774; hallado, 452,1789.

40 Acetato de 2-bencil-8-(2-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-86): Obtenido a partir de N-94 como un sólido blanco (0,06 g, 70%) después de una recristalización en *n*-heptano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,84 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,43-7,23 (m, 10H), 6,93 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₆N₃O₃: 464,1974; hallado, 464,1983.

45 Acetato de 2-bencil-6-fenil-8-((tetrahydrofuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-87): Obtenido a partir de N-42' como un sólido (0,03 g, 30%) después de una recristalización en *n*-heptano y una pequeña cantidad de tolueno. ¹H RMN (CDCl₃): 7,90 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 5H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,98 (td, *J* = 7,7, 6,2 Hz, 1H), 3,78 (td, *J* = 7,8, 6,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 14,3, 7,4 Hz, 1H), 3,38 (dd, *J* = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,21 - 1,74 (m, 5H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₆N₃O₃: 428,1974; hallado, 428,1936.

50 Pivalato de 8-bencil-2-(4-(benciloxi)bencil)-6-(4-(benciloxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-88): Obtenido a partir de N-9 como un sólido (1,06 g, 48%) después de una recristalización en ciclohexano. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,86 - 7,72 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 8H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,33 (s, 9H). HRMS: calculado para C₄₅H₄₂N₃O₄: 688,3175; hallado, 688,3148.

Pivalato de 2,8-dibencil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-89): Obtenido a partir de N-5 en forma sólida (0,12 g, 42%) tras dos cromatografías sobre gel de sílice (diclorometano-etanol 99:1) y (ciclohexano-acetato de etilo 90:10). ¹H RMN (CDCl₃): 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 8H), 4,66 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 1,36 (s, 9H). HRMS: calculado para C₃₁H₂₉N₃O₂: 476,2338; hallado, 476,2362.

55 Síntesis representativa de 2,8-dibencil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona (Q-2) directamente a partir de los α-

aminoésteres N-5. En una atmósfera inerte, se disolvió N-5 (0,41 g, 0,93 mmol) en etanol (10 ml) y ácido clorhídrico al 37% (0,4 ml). Este se selló y se calentó a 90°C durante la noche. Después, la solución se dejó cristalizar a 0°C, el precipitado resultante se filtró, se lavó con etanol y se secó a vacío para producir el compuesto Q-2 como un polvo naranja (0,11 g, 30%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 8,68 (s(a), 1H), 8,01 (m, 2H), 7,52- 7,17 (m, 14H), 4,58 (s, 2H), 4,31 (s, 2H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₂N₃O, 392,1763; hallado, 392,1776.

8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona (Q-1): Al usar condiciones de reacción similares, el compuesto Q-1 (también conocido como furimazina) se obtuvo como un polvo marrón (0,03 g, 30%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 8,38 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, *J* = 7,6), 7,56 (dd, 1H, *J* = 1,8, 0,8), 7,54 - 7,41 (m, 5H), 7,34 - 7,19 (m, 3H), 6,39 (dd, 1H, *J* = 3,2, 1,8), 6,17 (dd, 1H, *J* = 3,2, 0,8), 4,46 (s, 2H), 4,21 (s, 2H). HRMS: C₂₄H₂₀N₃O₂, 382,1556; hallado: 382,1531.

Síntesis representativa de derivados poli O-acetilados P a partir de α-aminoésteres N mediante la etapa q. Se calentaron el éster considerado (0,3 mmol) y una mezcla 1/1 de ácido acético y anhídrido acético (10 ml) en un horno microondas a 140°C durante cuatro horas y media. La solución resultante se concentró hasta sequedad y se purificó adicionalmente tal como se describe a continuación.

Acetato de 4-((3-acetoxi-8-bencil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil)fenilo (P90): Obtenido a partir de N-97 como un aceite que contiene trazas de ácido acético después de coevaporación con tolueno (0,26 g). ¹H RMN (CDCl₃): 7,90 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (m, 5H), 7,22 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,21 (s, 2H, *J* = 10,6), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). HRMS: calculado para C₃₀H₂₆N₃O₄, 492,1923; hallado, 492,1927.

Acetato de 4-(3-acetoxi-2-(4-acetoxibencil)-8-bencilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenilo (P-91): Obtenido a partir de N-95 como un polvo blanco (0,018 g, 10%) después de una recrystalización en una mezcla de tolueno y ciclohexano (dos siembras). ¹H RMN (CDCl₃): 7,92- 7,86 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,62- 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). HRMS: calculado para C₃₂H₂₈N₃O₆, 550,1978; hallado, 550,1995.

Acetato de 4-(3-acetoxi-8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenilo (P-92): Obtenido como un polvo púrpura (0,13 g, 63%) a partir de N-96 después de una recrystalización en una mezcla de diclorometano y ciclohexano. ¹H RMN (CDCl₃): 7,92 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 7H), 6,02 (d, 1H, *J* = 2,9), 5,91 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₉H₂₆N₃O₅, 496,1873; hallado, 496,1859.

Preparación de pivalato de 8-bencil-2-(4-hidroxibencil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-93): Se suspendieron el O-pivalato bisbencilado P-88 (0,18 g, 0,26 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,25 mg, 0,026 mmol) en etanol (15 ml). Esto se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 97/3) para dar el compuesto desprotegido como un sólido rojo (0,06 g, 45%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 9,65 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 6,77 - 6,64 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,36 (s, 9H). HRMS: calculado para C₃₁H₃₀N₃O₄, 508,2236; hallado, 508,2269.

Protocolo general para la ciclación y monoacetilación de α-aminoácidos O que contienen OH. Esta reacción hace un buen uso de la diferencia de reactividad de la función ácida y del hidroxiimidazol resultante en comparación con la(s) función/funciones fenólica(s) presente(s) en otras partes de estos productos de partida. Además, la cantidad variable de agua que está presente nos ha llevado a proceder sistemáticamente mediante la adición escalonada de inicialmente dos equivalentes de anhídrido acético seguido de la monitorización de la reacción mediante análisis de ¹H RMN de una muestra antes de añadir más anhídrido acético o del tratamiento final de la reacción. Dicho todo esto, aquí hay un procedimiento "típico". El ácido desprotegido considerado (0,4 mmol) se dispersó o bien en acetato de etilo o bien tolueno. A esto se le añadió un anhídrido acético inicial (95 mmol, 0,9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Se realizó un análisis de ¹H RMN de la muestra y, dependiendo del grado de desaparición del producto de partida, más anhídrido acético. Debe tenerse cuidado de no añadir demasiado de esto, ya que la poliacetilación tendrá lugar con bastante rapidez, especialmente en tolueno a reflujo. En unos pocos casos desafortunados, esta reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en anhídrido acético y, junto con una pequeña cantidad del producto de monoacetilación objetivo, la poliacetilación fue el resultado principal. Cuando fue relevante, la solución resultante se concentró hasta sequedad y se purificó tal como se describe a continuación. Los compuestos obtenidos contenían habitualmente menos del 5% de producto bis acetilado.

Acetato de 2,8-dibencil-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-94): Este compuesto se obtuvo a partir de O-10 como un sólido beige (0,11 g, 52%) usando tolueno como disolvente y una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano - etanol 98/2). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 9,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,26 (m, 8H), 6,87 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₄N₃O₃: 450,1818; hallado, 450,1825.

Acetato de 8-bencil-6-(4-hidroxifenil)-2-(3-propilbencil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-95): La reacción se llevó a cabo, usando O-11, en acetato de anhídrido a temperatura ambiente durante 30 min. La solución resultante se dispersó en agua, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. Una cromatografía del residuo sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 4/1)

dio el compuesto objetivo como un sólido beige (0,02 g, 10%) junto con el producto diacetilado correspondiente (0,13 g, 65%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,76 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). HRMS: calculado para C₃₁H₃₀N₃O₃: 492,2287; hallado, 492,2260.

- 5 Acetato de 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-97): Este compuesto se obtuvo a partir de O-12 como un sólido beige (0,33 g, 60%) usando acetato de etilo como disolvente y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 2/1). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 9,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,39 (dd, 1H, *J* = 1,8, 3,1), 6,19 (dd, 1H, *J* = 0,8, 3,1), 4,46 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₆H₂₂N₃O₄: 440,1610; hallado, 440,1603.
- 10 Acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-98): Este compuesto se obtuvo a partir de O-13 como un sólido beige (0,05 g, 22%) usando acetato de etilo como disolvente y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 3/1). ¹H RMN (CDCl₃): 7,75 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,26 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₆N₃O₄: 468,1923; hallado, 468,1922.
- 15 Acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P99): Este compuesto se obtuvo a partir de O-14 como un sólido beige (0,05 g, 45%) usando acetato de etilo como disolvente y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 3/1). ¹H RMN (CDCl₃): 7,76 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,26 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,61 (q, 2H, *J* = 7,6), 2,35 (s, 3H), 1,22 (t, 3H, *J* = 7,6). HRMS: calculado para C₂₈H₂₆N₃O₄: 468,1923; hallado, 468,1929.
- 20 Acetato de 8-bencil-2-(4-hidroxibencil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P-100): Este compuesto se obtuvo a partir de O-9 como un sólido beige (0,10 g, 68%) utilizando acetato de etilo como disolvente y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 2/1). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 9,65 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₄N₃O₄: 466,1767; hallado, 466,1758.
- 25 Acetato de 2,8-dibencil-6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (P101): Este compuesto se obtuvo a partir de O-15 como un sólido blanco (0,11 g, 24%) utilizando acetato de etilo como disolvente y una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano - acetato de etilo 3/1) seguido de una recrystalización en tolueno/ciclohexano. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 7,71 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 8H), 7,04 (m, 1H), 6,67 (s(a), 1H), 4,62 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). HRMS: calculado para C₂₈H₂₃FN₃O₃: 468,1723; hallado, 468,1725.
- 30 Protocolo general para la generación de soluciones de imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona Q mediante hidrólisis ácida de derivados de acetato de imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo P. El acetato considerado P (1 mg) se disolvió en DMSO (0,2 ml) y luego se diluyó añadiendo una solución de etanol ácido (0,3 ml) preparada a partir de la adición de ácido clorhídrico al 37% (100 µl) sobre etanol al 100% (12 ml). Esta solución de 0,5 ml se incubó a 50°C durante 2 horas para dar una solución madre que luego se almacenó a -80°C. Tal como se representa en la figura 1, en el caso del compuesto P-21, la monitorización por CL/EM de la hidrólisis a la correspondiente 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona (Q-12; véase la tabla a continuación) señaló una reacción completa en menos de dos horas. Nota: estas condiciones solo están adaptadas a la hidrólisis del grupo protector (tal como se definió anteriormente) del oxígeno en la posición 2 del sistema de anillo imidazo[1,2-a]pirazina y no a la hidrólisis de cualquier grupo acetilo adicional eventualmente presente en otra parte del sustrato de esta reacción.
- 35
- 40 Propiedades de bioluminiscencia de una selección de imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona Q generada en solución a partir de los correspondientes precursores O-acetilados P.

Algunos de los sustratos sintetizados descritos anteriormente se evaluaron hasta para los cinco siguientes tipos de aplicaciones utilizando luciferasas derivadas de *Oplophorus* o complementación de partes de estas enzimas. Si los ensayos bioluminiscentes dependen de la transfección celular para expresar quimeras de luciferasa, entonces pueden preferirse los métodos de ensayo que se basan en formación de imágenes de microscopio óptico para las células difíciles de transfectar para evaluar la emisión de luz de las células individuales. En los otros casos, son adecuados un luminómetro monotubo o lector de placas, una cámara digital (incluidos teléfonos inteligentes), un detector de luz o una película fotográfica que integre la luz en todo el volumen.

- 50 1- Ensayos *in vitro* de bioluminiscencia de luciferasas o fragmentos de lisado celular, fluidos biológicos o proteínas purificadas de diversos grados en solución tampón. Las mediciones se monitorizan normalmente mediante un luminómetro de placa de pocillos múltiples o un tren de lectura de luminómetro de gotas muestreadas en un tubo por separado mediante burbujas de aire de un manipulador de líquidos. Esto fue en particular el método principal empleado para cribar estos sustratos y valorar sus propiedades de bioluminiscencia.
- 55 2- Ensayos *in cellulo* de bioluminiscencia de suspensión de células o exosomas. Las células pueden estar vivas en medios de cultivo, inactivas en condiciones de inhibición de la producción de ATP, en condiciones de fijación química blanda o en condiciones de permeación celular. Los fragmentos o indicadores de luciferasa pueden fusionarse con proteínas que se dirigen a la superficie celular, el citoplasma, los orgánulos, el núcleo o los exosomas. Las mediciones se monitorizan normalmente mediante un luminómetro de placa de pocillos múltiples,

un tren de lectura de gotas de luminómetro muestreado en un tubo por separado mediante burbujas de aire de un manipulador de líquidos, o de un citómetro con ajuste de bioluminiscencia.

3- Ensayos *in cellulo* y formación de imágenes de bioluminiscencia de células, orgánulos, exosomas, virus o partículas adherentes o no adherentes usando un microscopio óptico. La fusión de proteína:luciferasa puede expresarse mediante células y obtenida en imágenes vivas en el medio de cultivo, inactivas en condiciones de inhibición de la producción de ATP, en condiciones de fijación química blanda o en condiciones de permeación celular. La fusión de proteína:luciferasa puede añadirse al medio y dirigirse a la superficie celular, el citoplasma, los orgánulos, el núcleo, los exosomas o eventualmente llevarse a células diana ya sea por virus, células o agentes que infectan al huésped, complejos biológicos o partículas.

4- Ensayos *in vivo* de bioluminiscencia de luciferasa o fragmento utilizado como indicador de proteínas expresadas en animales vivos o tejidos perfundidos utilizando un microscopio de luz, escáneres de luz, cámaras o sistemas de formación de imágenes bioluminiscentes.

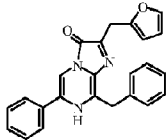
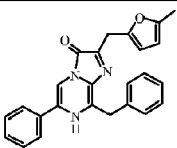
5- Ensayo de bioluminiscencia de moléculas, partículas, complejos, virus o células inmovilizados en sólido 2D (membrana, portaobjetos, perla, fibra) o soporte 3D (matriz, perlas permeables, redes de fibras, tejidos permeables) con aplicación típica como inmunotransferencia de tipo Western y Northern para la detección de objetivos de proteínas y ADN en solución, lisado celular o biofluidos, pero también para la detección de compuestos tóxicos y en suelos, líquidos para pruebas de peligros biológicos o químicos en el medio ambiente. La detección es posible en un bioluminómetro, una cámara digital (incluidos teléfonos inteligentes), un escáner, un sistema de formación de imágenes o una película fotosensible.

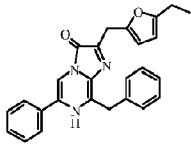
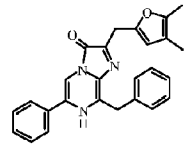
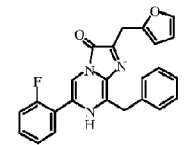
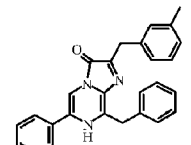
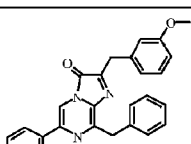
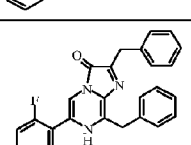
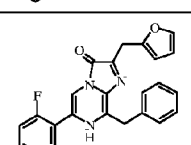
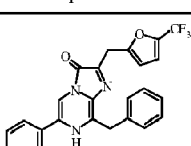
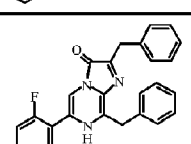
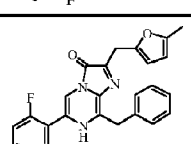
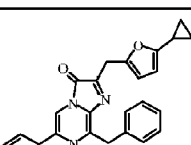
1-Ensayo *in vitro* de bioluminiscencia.

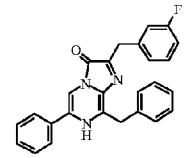
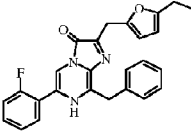
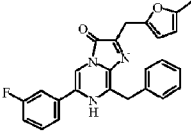
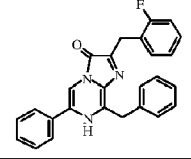
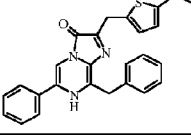
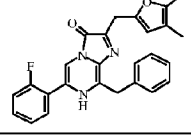
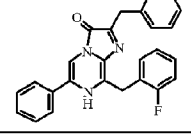
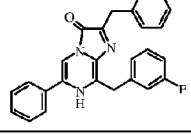
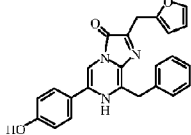
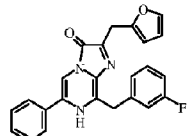
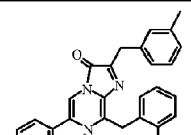
Las curvas de bioluminiscencia representativas que se muestran en la figura 2 proporcionaron una valoración para furimazina (Q-1), 8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona (Q-80), 8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona (Q-84) y 8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona (Q-85) se obtuvo usando una luciferasa expresada *in vitro* tal como se describe a continuación. La plantilla de ADN nanoKAZ se clonó en un vector basado en pT7CFE1 de Thermo Scientific y se expresó nanoKAZ usando el kit de IVT acoplado humano de 1 etapa ThermoFisher Scientific - ADN (ref. 88881) según las instrucciones del fabricante. La mezcla de reacción resultante se diluyó 400 veces en tampón (DPBS (Gibco) + Tween 20 al 0,1% (v/v)) y se conservó a -80°C. El cribado de las imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-onas se realizaron en placas de 96 pocillos usando 50 µl/pocillo de una dilución 1/20 en DPBS (Gibco) + Tween 20 al 0,1% (v/v) de la solución nanoKAZ. Después de añadir 50 µl/pocillo de una dilución 1/50 de la solución madre (4,5 mM) de imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-onas en DPBS (Gibco) + Tween 20 al 0,1% (v/v), la intensidad de luminiscencia mostrada por los diferentes análogos de luciferina se midió en un luminómetro Berthold Centro (programa de conteo de luminiscencia de *Renilla* con un tiempo de integración de 1 segundo), y se monitorizó la disminución de la señal a lo largo del tiempo durante 2 horas en un experimento cinético con incrementos de 3 minutos.

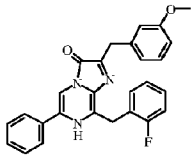
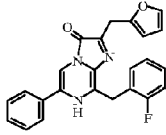
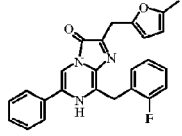
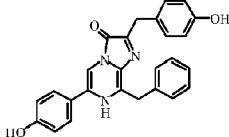
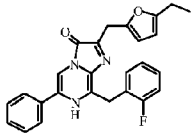
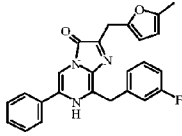
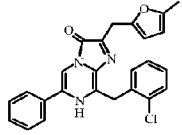
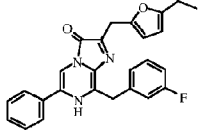
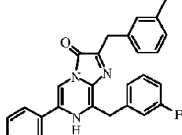
Para ilustrar la mejora de las propiedades de bioluminiscencia lograda para muchas de las imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-onas descritas en el presente documento, se proporcionan cuatro valores en la Tabla 1: intensidad máxima (V1), semivida de la señal (V2), área bajo la curva durante diez minutos (V3) y área bajo la curva durante dos horas (V4), normalizados utilizando furimazina (Q-1) como referencia.

Se considera que las propiedades de bioluminiscencia de los compuestos sometidos a prueba mejoran cuando al menos uno de los valores V1-V4 es superior a 1, y cuando ninguno de los valores V1-V4 es 0,05 o inferior.

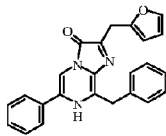
Tabla 1, propiedades de bioluminiscencia de una selección de imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-onas						
Códigos	Estructuras	Nombres químicos (Chemdraw Ultra 14)	V1	V2	V3	V4
Q-1 (fuera de la invención)		8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona (furimazina)	1	1	1	1
Q-3		8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,7	0,36	2,39	1,3

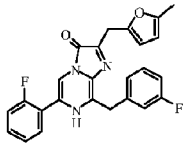
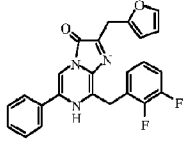
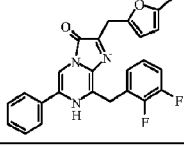
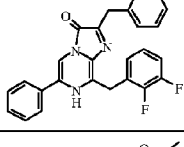
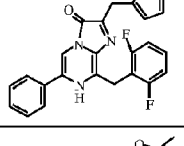
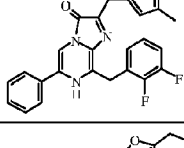
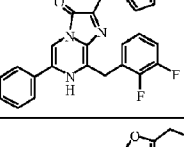
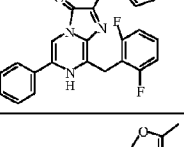
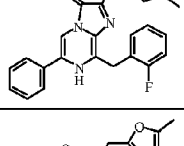
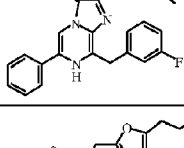
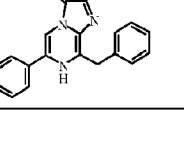
Q-12		8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,28	0,44	2,2	1,28
Q-16		8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,07	0,3	1,88	0,93
Q-21		8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,39	0,65	1,33	1,08
Q-14		8-bencil-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,8	0,38	1,66	0,96
Q-18		8-bencil-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,53	0,44	1,41	0,97
Q-20		2,8-dibencil-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2	0,22	1,59	0,66
Q-27		8-bencil-6-(2,6-difluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,04	0,87	1,02	0,97
Q-28		8-bencil-6-fenil-2-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,31	0,27	1,11	0,62
Q-29		2,8-dibencil-6-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,86	0,17	1,48	0,55
Q-34		8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,17	0,39	1,89	1,13
Q-36		8-bencil-2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,74	0,36	1,64	0,83

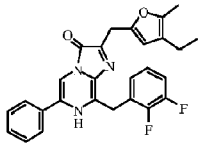
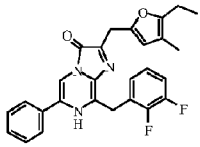
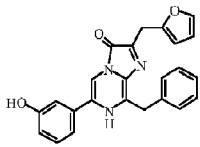
Q-41		8-bencil-2-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,49	0,33	1,28	0,74
Q-51		8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,59	0,35	2,33	1,19
Q-54		8-bencil-6-(3-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,73	0,3	2,32	1,22
Q-56		8-bencil-2-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,84	0,24	1,51	0,7
Q-58		8-bencil-2-((5-etiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,71	0,32	1,61	0,69
Q-61		8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,13	0,28	1,97	0,78
Q-72		2-bencil-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,49	0,5	1,49	0,85
Q-73		2-bencil-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,12	0,92	1,19	0,92
Q-75 (fuera de la invención)		2,8-dibencil-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,03	<0,05	0,45	0,11
Q-80 (fuera de la invención)		8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	3,06	0,05	0,79	0,14
Q-81		8-(3-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	0,82	3,25	0,92	1,31
Q-82		8-(2-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,36	0,57	1,38	0,84

Q-83		8-(2-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,46	0,71	1,49	1,12
Q-84		8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	0,84	2,29	0,91	1,18
Q-85		8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,3	0,79	2,4	1,81
Q-86 (fuera de la invención)		8-bencil-2-(4-hidroxibencil)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona (coelenterazina)	0,09	0,64	0,08	0,07
Q-96		2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,51	0,91	2,68	1,98
Q-97		8-(3-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,04	1,27	2,20	2,04
Q-98		8-(2-clorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,18	1,27	1,28	1,20
Q-99		2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,99	1,36	2,13	2,08
Q-100		8-(3-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,25	0,73	1,33	1,04

5 Siguiendo el protocolo de hidrólisis descrito anteriormente, se elaboraron las siguientes imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona luciferinas Q *in situ* a partir de las imidazo[1,2-a]pirazinas P protegidas con O correspondientes y se evaluaron por sus propiedades de bioluminiscencia (intensidad máxima (V1), semivida de la señal (V2), área bajo la curva durante 2 horas (V3) y área bajo la curva durante diez minutos (V4), normalizadas con furimazina (Q-1) como referencia):

Códigos	Estructuras	Nombres químicos (Chemdraw Ultra 14)	V1	V2	V3	V4
Q-1 (fuera de la invención)		8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona (furimazina)	1	1	1	1

Q-105		8-(3-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,04	1,27	2,01	1,72
Q-107		8-(2,3-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,03	1,63	1,04	1,27
Q-108		8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	3,15	0,53	3,09	2,1
Q-117		2-bencil-8-(2,3-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,31	0,18	1,94	0,7
Q-121		8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,41	0,94	1,43	1,37
Q-124		8-(2,3-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,43	0,33	2,29	1,03
Q-127		8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,81	0,5	2,69	1,55
Q-129		8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,41	1	1,37	1,32
Q-131		2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	2,01	0,39	1,9	1,02
Q-132		2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,5	0,55	1,44	1
Q-133		8-bencil-6-fenil-2-((5-propilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,26	1,12	1,23	1,33

Q-135		8-(2,3-difluorobencil)-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,26	0,30	0,51	1,19
Q-143		8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,43	0,25	0,39	1,34
Q-149		8-bencil-2-(furan-2-ilmetil)-6-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona	1,12	0,64	0,85	1,05

Este tipo de ensayo de bioluminiscencia de luciferasas en solución se usa normalmente en cribado de alto rendimiento. Estos ensayos tienen como objetivo medir la intensidad de la emisión de luz en momentos únicos o múltiples o valorar la cinética de procesos. Los protocolos pueden adaptarse a varias concentraciones de proteínas marcadas con luciferasa y a varias concentraciones de sustratos. Estas mediciones requieren una alta intensidad junto con un máximo de linealidad de la intensidad con la concentración de sustrato para un amplio intervalo dinámico, intensidad estable, idealmente durante una hora, así como un bajo ruido de fondo. Pueden expresarse quimeras proteína:nanoKAZ a partir de células transfectadas. La transfección puede realizarse usando un agente químico, electroporación o restos moleculares que proporcionen propiedades de absorción celular a plásmidos lineales o circulares o vectores lentivirales. Pueden realizarse ensayos en células transfectadas transitoriamente o después de la integración génica en el gen que expresa constitutivamente la quimera de nanoKAZ.

Tal como se representa en la figura 3, se valoró el intervalo dinámico de nanoKAZ utilizando luciferina Q-3. La enzima se diluyó tres por tres veces y se midió la bioluminiscencia en un volumen constante (100 µl) y a una concentración constante del sustrato. La bioluminiscencia es lineal con respecto a la concentración de enzima a lo largo de 5 órdenes de magnitud, sobrecargando el sistema de detección. Este intervalo puede aumentarse en dos órdenes de magnitud disminuyendo 2 veces el volumen para una alta concentración de enzima y aumentando dos veces el volumen para una baja concentración de enzima.

Considerando la hipótesis de un mecanismo de Michaelis-Menten para la nanoKAZ, la K_m y V_{max} se extrapolaron a partir de la representación de Lineweaver-Burk de la actividad enzimática que cataliza o bien Q-1 o Q-3. La figura 4 muestra la inversa de la velocidad de reacción frente a la inversa de la concentración de sustrato manteniendo constante la concentración de la enzima. Los datos se ajustaron con regresión lineal satisfaciendo factores de correlación altos (R). Las K_m son iguales para ambos sustratos ($K_m = 2 \mu M$) mientras que la V_{max} es 3 veces menor para Q-1 ($0,6 \cdot 10^6$ RLU/s) que para Q-3 ($2,0 \cdot 10^6$ RLU/s).

Esta valoración de la actividad de la proteína-luciferasa puede aplicarse al ensayo de células transfectadas transitoriamente:

- comparación de sustratos: intensidad, estabilidad, actividad catalítica, constante de Michaelis, mecanismo catalítico, inhibición por exceso de sustrato, inhibición por subproductos, inactivación por subproductos;
- optimización del tampón de reacción;
- efectos de mutación sobre la actividad catalítica de la luciferasa;
- efecto del tamaño, rigidez y composición del conector de proteína-luciferasa sobre la actividad catalítica de la luciferasa;
- eficacia de expresión del plásmido;
- eficacia de la transfección;
- regulación de la transcripción usando un dominio regulador en sentido 5' del gen de luciferasa en el plásmido;
- ensayos de interacciones proteicas a partir de la complementación de dos fragmentos de la nanoKAZ utilizados como indicador condensados con cada proteína asociada y recuperando la actividad luciferasa tras la asociación de proteínas asociadas.

Esta valoración de la actividad de la proteína-luciferasa puede aplicarse al ensayo de células transfectadas constitutivamente:

- efecto de la composición, temperatura, gas del medio;
- cribado de fármacos de expresión génica específica (regulación del factor de unión en sentido 5' del gen de nanoKAZ);
- efecto del *knock-in*, *knock-down* o *knock-out* de genes por interferencia de ARN o edición génica sobre la expresión de proteínas, el crecimiento celular.

2- Ensayos *in cellulo* de bioluminiscencia de suspensión de células o exosomas.

Este tipo de ensayos surge de la necesidad de realizar una valoración bioluminiscente en las células. Las células pueden estar vivas en condiciones de crecimiento usando medios de cultivo, o en reposo en condiciones usando inhibidores de la síntesis de ATP como azida sódica o desoxiglucosa, ya que la reacción de nanoKAZ no necesita nucleósido trifosfato. Las células pueden destruirse después de unas condiciones de fijación química ligera mediante la adición de paraformaldehído (0,5%, 20 min a temperatura ambiente) y luego varias etapas de lavado con PBS. También pueden utilizarse condiciones de permeación celular para mantener la estructura general celular con saponina, digitonina o una concentración baja de Tritón X100 para sacar proteínas solubles de las células (eventualmente la quimera proteína-nanoKAZ no unida) o para obtener proteínas (como eventualmente la quimera proteína-nanoKAZ) para dirigirse a células unidas. Los indicadores o fragmentos de luciferasa pueden fusionarse con proteínas que se dirigen a la superficie celular, el citoplasma, los orgánulos, el núcleo o los exosomas.

Tal como se describió para *in vitro*, estos ensayos *in cellulo* tienen como objetivo medir la intensidad de la emisión de luz en puntos de tiempo únicos o múltiples o junto con la cinética. Los protocolos pueden adaptarse a varias concentraciones de proteínas marcadas con luciferasa y a varias concentraciones de sustratos. Estas mediciones requieren alta intensidad junto con un máximo de linealidad de la intensidad con la concentración de sustrato para un amplio intervalo dinámico, intensidad estable a lo largo de las mediciones en una escala de una hora, y bajo nivel de ruido. Pueden añadirse quimeras de proteína nanoKAZ en los medios a células, expresadas a partir de algunas células específicas añadidas a un tipo diferente de células o de células transfectadas en general. La transfección puede realizarse usando un agente químico, electroporación o restos moleculares que proporcionen propiedades de absorción celular a plásmidos lineales o circulares o vectores lentivirales. Los ensayos pueden realizarse en células transfectadas transitoriamente o después de la integración génica en el gen que expresa constitutivamente la quimera de nanoKAZ.

Las mediciones se controlan normalmente mediante un luminómetro de placa de pocillos múltiples, un tren de lectura de gotas de luminómetro muestreadas en un tubo por separado por burbujas de aire de un manipulador de líquidos. Como opuesto a un ensayo *in vitro*, un ensayo *in cellulo* puede realizarse utilizando un citómetro con ajuste de bioluminiscencia.

Se realizan cuatro tipos de experimentos como ensayo bioluminiscente a base de células:

- 2.1 Ensayo de unión de proteína-nanoKAZ en la superficie celular intacta o dentro de células permeabilizadas: las quimeras de proteína-nanoKAZ pueden estar libres o asociadas a un complejo, una perla, un virus, otra célula. Estos ensayos basados en células se desarrollan normalmente para diagnósticos de unión de hormonas y citocinas, diagnósticos de direccionamiento celular, diagnóstico de infectibilidad celular, cribado de fármacos para la protección de células huésped frente a infecciones;
- 2.2 Medición de la intensidad de bioluminiscencia de luciferasa a partir de la expresión celular individual de la quimera de proteína-nanoKAZ a partir de células transfectadas transitoria o constitutivamente o importación de quimeras a la célula con fusión de dominio de importación automática, electroporación o inyección. Normalmente, desarrollo de ensayos para la regulación de la expresión génica. Cribado de fármacos, ARNi, patógenos y factores ambientales sobre la regulación génica específica;
- 2.3 Medición de la intensidad de bioluminiscencia de luciferasa para someter a ensayo el número de proteína-naKAZ (fragmento 1-85 del extremo N terminal) y proteína-noKAZ (fragmento 86-166 del extremo C terminal) asociadas que proporcionan la recuperación de la actividad de luciferasa mediante complementación para células transfectadas tal como se describió para ensayos *in vitro*. Normalmente, el desarrollo de ensayos para la interacción proteína-proteína dentro o en la superficie de las células y el ensayo de alteración por fármacos, ARNi, patógenos y factores ambientales;
- 2.4 Medición de la intensidad de bioluminiscencia de luciferasa para someter a ensayo el número de complementación obtenida de la adición de quimeras de fragmentos de proteína-nanoKAZ libres o asociadas a un complejo, una perla, un virus, otra célula y añadidas a células intactas proporcionando quimeras de un fragmento de proteína-nanoKAZ complementario en su superficie o dentro de las células permeabilizadas. Aplicaciones idénticas a 2.1 pero en las que la luz la proporciona la complementación de fragmentos de

nanoKAZ en lugar de la presencia de la fusión completa. La rigurosidad del sistema reduce el riesgo de interacciones no específicas.

3- Ensayos *in cellulo* y formación de imágenes de bioluminiscencia de células adherentes o no adherentes, orgánulos, exosomas, virus o partículas utilizando un microscopio óptico.

5 La adquisición de bioluminiscencia utilizando un microscopio óptico proporciona una medición cuantitativa de emisión de luz célula por célula, la principal ventaja. Esto es significativo especialmente cuando la eficacia de la transfección es baja en el caso de expresión de nanoKAZ proporcionada por plásmidos. Si bien nanoKAZ está activo y no requiere ATP, las células pueden estar vivas en medios de cultivo, inactivas en condiciones de inhibición de la producción de ATP (azida de sodio, desoxiglucosa), en condiciones de fijación química ligera (PFA al 0,5% 20 min a TA y luego 2 lavados con PBS), en condiciones de permeación celular (digitonina, saponina, tritón). Cuanto mayor es la eficacia de bioluminiscencia, menor es el tiempo de exposición y menor es la sensibilidad requerida para el detector o la cámara. NanoKAZ con sustratos desarrollados tales como Q-3 o Q-12 abre la formación de imágenes de bioluminiscencia al microscopio óptico convencional. Cuanto menor sea el tiempo de exposición, mayor será la resolución, que se ve obstaculizada por el movimiento de células vivas. Cualquier ganancia en la emisión de luz mejora la calidad de las imágenes. Los indicadores o fragmentos de luciferasa pueden fusionarse con proteínas que se dirigen a la superficie celular, citoplasma, orgánulos, núcleo o exosomas y pueden ser transportados por virus, células o agentes que infectan al huésped, complejos biológicos, perlas o cualquier partícula. La segunda ventaja de la microscopía es proporcionar la ubicación de la emisión de luz con una resolución subcelular.

20 Para el tiempo de exposición de segundos a minutos, se obtuvieron imágenes de la bioluminiscencia en células usando una cámara EMCCD enfriada (Andor) en un microscopio invertido de campo amplio (Axiovert 200, Zeiss) usando un objetivo de aire de 20 x 0,75 NA y un objetivo de agua apocromático 63 x 1,2 NA en una caja negra hermética a la luz. Todas las fuentes de luz salieron de la caja a través de persianas controladas. El microscopio tiene una platina motorizada para portaobjetos o placas, lo que permite el cribado automático de la placa de pocillos. Para un tiempo de exposición más corto (menos de un segundo), se usó un fotodiodo de avalancha altamente sensible (PhotekIF) como detector en el mismo sistema de microscopio a un lado de la cámara. Este detector de alta sensibilidad permite seleccionar un gran número de células con tiempos de exposición inferiores a un segundo, pero no proporciona detalles subcelulares, organización ni ubicación de restos bioluminiscentes, sino solo luz en la célula completa. Las ventajas en comparación con mediciones *in vitro* mediciones adquiridas utilizando luminómetros es restringir la medición de la intensidad de emisión de fotones a una sola célula en condiciones de crecimiento y permite cinéticas rápidas. Con el par enzima/sustrato, nanoKAZ/análogo Q-3, el tiempo de adquisición para una placa de 96 pocillos está en el intervalo de una hora cuando se usa el sistema convencional con una cámara EMCCD, y en el intervalo de un minuto cuando se usa el detector de fotodiodos de avalancha. Los tiempos de experiencia se ampliaron 3 veces con nanoKAZ/furimazina para obtener la misma calidad que con nanoKAZ/análogo Q-3. Cualquier aumento de la eficacia catalítica y la emisión de fotones mejora la resolución de las imágenes y disminuye la duración de la experiencia.

40 Se usó complementación de fragmentos NanoKAZ/análogo Q-3 como indicador bioluminiscente para la interacción de proteínas tal como se describió anteriormente (2.3 y 2.4). Se cotransfectaron células HEK y Jurkat con dos plásmidos que codificaban para proteínas asociadas por separado marcadas con nanoKAZ o noKAZ tal como se describió anteriormente. La relación de pares de plásmidos y las cantidades totales de plásmidos se optimizaron para obtener la mayor transfección y expresión de pares de proteínas; en la figura 5 se muestran diversos ejemplos.

4- Ensayos *in vivo* de bioluminiscencia de luciferasa o fragmento utilizado como indicador de proteínas expresados en animales vivos o tejidos perfundidos utilizando microscopio óptico, escáneres de luz, cámaras o sistemas de formación de imágenes bioluminiscentes.

45 La furimazina (Q-1) y sus derivados tienen espectros de emisión centrados en 460 nm pero presentan picos grandes que con colas más allá de 580 nm. La bioluminiscencia obtenida con el análogo Q-3 proporciona fotones, teniendo el 10% de ellos una longitud de onda más allá de 560 nm hasta 600 nm. Esta emisión de amplio espectro hacia el rojo permite, por tanto, el uso de nanoKAZ/furimazina para la obtención de imágenes *in vivo*. La emisión de luz más allá de 580 es miles de veces mayor que las luciferasas de luciérnagas o escarabajos que emiten rojo. Se inyectaron IL7:nanoKAZ y análogo Q-3 en ratones. Se adquirieron imágenes cuantitativas de alta calidad con un sistema de obtención de imágenes de bioluminiscencia (Ivis).

5- Ensayo de bioluminiscencia de moléculas, partículas, complejos, virus o células inmovilizados en superficie sólida o soporte 3D

55 Las aplicaciones típicas son inmunotransferencias de tipo Western y Northern para la detección de dianas de ADN y proteínas a partir de soluciones, lisados celulares o biofluidos. Estos compuestos se inmovilizan en superficies 2D (membrana, portaobjetos, perla, fibra) o soporte 3D (matriz, gel, perla permeable, redes de fibras, tejidos permeables). Puede usarse proteína-nanoKAZ para revelar la presencia de una diana que interactúa como anticuerpos: nanoKAZ antes de la unión o después de la unión, dependiendo de la alteración de la actividad nanoKAZ durante la inmovilización. Estas aplicaciones podrían extenderse a la detección de sustancias tóxicas y compuestos en suelos, líquidos para someter a prueba el peligro biológico o químico en el medio ambiente cuando esas moléculas pueden

inmovilizarse en el soporte. Podrían desarrollarse aplicaciones en dispositivos de diagnóstico de punto de atención de microfluidos a base de papel utilizando detección de bioluminiscencia (*Lab. Chips* 2013, 13, 2210-2251). La detección es posible utilizando un bioluminómetro, una cámara digital (incluidos teléfonos inteligentes), un escáner, un sistema de obtención de imágenes o una película fotosensible.

5 Propiedad de estabilidad a largo plazo de los precursores de luciferinas O-acetiladas P/(I)

Se realizaron dos espectros de ^1H RMN del mismo lote del compuesto acetato de 8-bencil-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (almacenado a 4°C) el día de su producción (figura 6A) y 30 meses después (figura 6B) respectivamente.

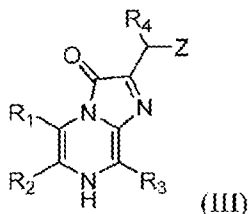
10 La comparación de los dos espectros de ^1H RMN subraya la ventajosa estabilidad de los precursores de luciferinas O-acetiladas con la fórmula general I.

Se obtuvieron resultados similares con los precursores de luciferinas O-acetiladas almacenados a temperatura ambiente.

15 Los resultados anteriores están en marcado contraste con las precauciones necesarias para mantener la calidad de las luciferinas disponibles comercialmente, tales como furimazina o coelenterazina, lo que subraya su muy débil estabilidad de almacenamiento. En efecto, se recomienda almacenar estas luciferinas, desecadas o en solución, a -20°C , o para un almacenamiento más prolongado a -70°C , protegidas de la luz, lo más libres de oxígeno posible, especificándose que dichas luciferinas pueden almacenarse a 4°C durante solamente hasta dos semanas.

REIVINDICACIONES

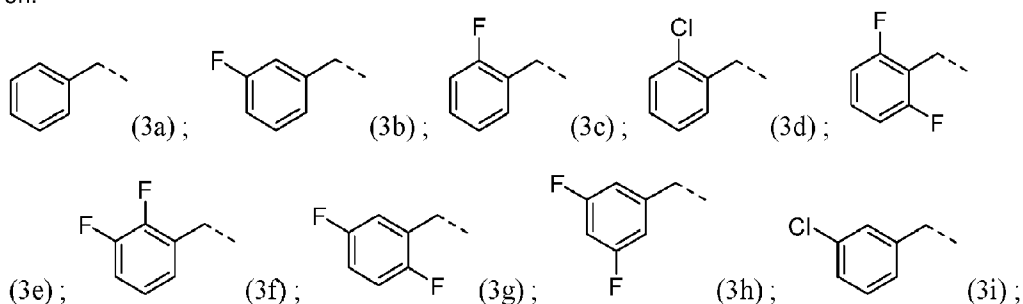
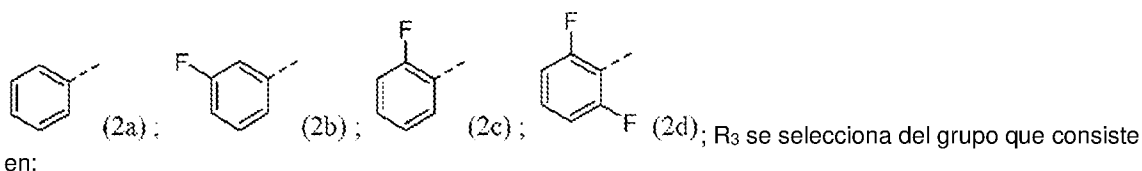
1. Un compuesto de la siguiente fórmula (III):



5 en donde:

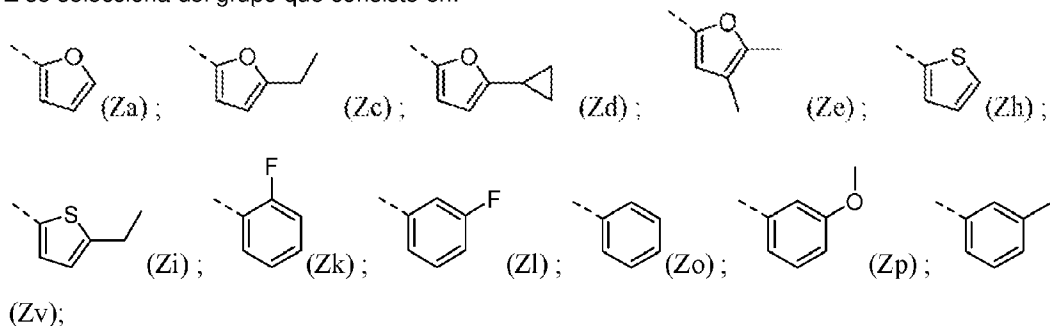
R₁ representa H o un grupo seleccionado entre grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:



R₄ representa H o un grupo seleccionado entre grupos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₄;

Z se selecciona del grupo que consiste en:



seleccionándose dichos grupos Y₁ e Y₄, cada uno independientemente entre:

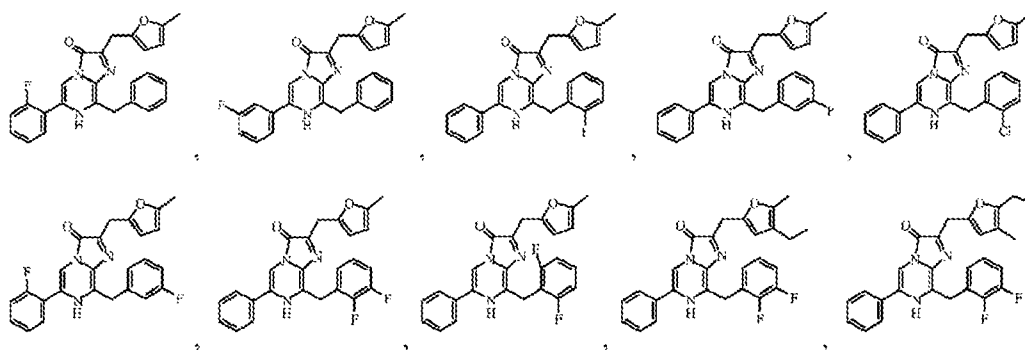
- un grupo alquilo C₁-C₆;
- un grupo cicloalquilo C₃-C₇;
- un halógeno;
- un grupo -OR_{ii};

R_i y R_{ii} representan cada uno independientemente H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo aralquilo;

siempre que:

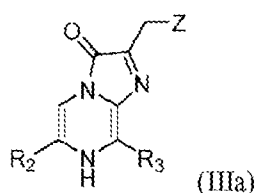
- Z es (Zc), (Zd), (Ze), (Zi), (Zk), (Zl) o (Zv); o
- cuando Z es (Za), (Zh), (Zo) o (Zp), entonces R₂ representa un grupo 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, o 2,6-diF-fenilo; o R₃ representa un grupo (3b)-(3i);

5 o un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



10

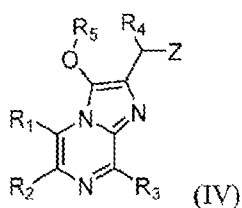
2. Un compuesto según la reivindicación 1, de la siguiente fórmula (IIIa):



en donde:

R₂, R₃ y Z se definen como en la reivindicación 1.

15 3. Un compuesto de la siguiente fórmula (IV):



en donde:

R₁, R₂, R₃, R₄ y Z se definen como en la reivindicación 1,

20 R₅ representa un grupo -C(=O)R_a o un grupo -C(=O)OR_a, estando dichos grupo C(=O)R_a y grupo -C(=O)OR_a opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₅;

R_a representa H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un arilo C₆-C₁₀, o un grupo aralquilo, estando dichos grupo alquilo C₁-C₆, grupo cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, y grupo aralquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y_a;

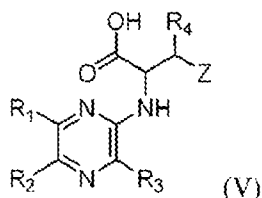
25 seleccionándose dichos grupos Y₅ e Y_a cada uno independientemente entre:

- un alquilo C₁-C₆;
- un cicloalquilo C₃-C₇;
- un arilo C₆-C₁₀;

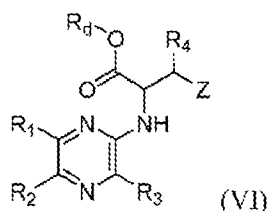
- un grupo heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros;
- un halógeno, en particular -F;
- un grupo -CF₃;
- un grupo -CN;
- un grupo -OR_i;
- un grupo -OSO₃H;
- un grupo -NR_iR_{ii};
- un grupo guanidinilo;
- un grupo -C(=O)OR_a, definiéndose R_a como antes;

10 R_i y R_{ii} representan cada uno independientemente H, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo aralquilo o un grupo protector ad hoc; o juntos forman con el átomo de nitrógeno al que están anclados un grupo heterocicloalquilo C₄-C₇;

y de la siguiente fórmula (V):



en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y Z se definen como en la reivindicación 1,
y de la siguiente fórmula (VI):



en donde:

R₁, R₂, R₃, R₄ y Z se definen como en la reivindicación 1;

R_d representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y aralquilo, en particular metilo, etilo, o bencilo.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

- R₁ representa H; o
- R₄ representa H;

5. Un compuesto:

- según la reivindicación 1, elegido entre los compuestos que tienen los siguientes nombres:

- 30 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
- 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona

	8-bencil-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	2,8-dibencil-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-bencil-6-(2,6-difluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	2,8-dibencil-6-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
5	8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-bencil-2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-bencil-2-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-bencil-6-(3-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
10	8-bencil-2-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-bencil-2-((5-etiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	2-bencil-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	2-bencil-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
15	8-(3-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
20	8-(3-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(3-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2-clorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(3-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
25	2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(3-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2,3-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	2-bencil-8-(2,3-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
30	8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2,3-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
35	2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2,3-difluorobencil)-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona
	8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona

- según la reivindicación 3, elegido entre los compuestos que tienen los siguientes nombres:

- acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 5 acetato de 8-bencil-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(2,6-difluorofenil)-2-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2,8-dibencil-6-(2,6-difluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 10 acetato de 8-bencil-2-((5-ciclopropilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-(3-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 15 acetato de 8-bencil-2-((5-etiltiofen-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 20 acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metoxibencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 25 acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-(3-metilbencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2-clorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((5-etilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 30 acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-clorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3-fluorobencil)-6-(2-fluorofenil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 35 acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-(furan-2-ilmetil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-8-(2,3-difluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(2-(trifluorometil)bencilo)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(3-(trifluorometil)bencilo)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 5 acetato de 2-bencil-6-fenil-8-(2,3,5-trifluorobencilo)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo\$
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,5-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 10 acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-(furan-2-il)metil)-6-fenil-8-(2,3,5-trifluorobencilo)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(3,5-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 15 acetato de 8-(2,6-difluorobencil)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(2-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-8-(3-fluorobencil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-6-fenil-2-((5-propilfuran-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo (133)
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 20 acetato de 8-bencil-2-((4-etil-5-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-isopropil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-etil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- acetato de 8-bencil-2-(1-(furan-2-il)etil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo
- 25 acetato de 8-(2,3-difluorobencil)-2-((5-isopropil-4-metilfuran-2-il)metil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo

- según la reivindicación 3, elegido entre los compuestos de los siguientes nombres:

- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoico
- 30 ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoico
- (3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)fenilalanina
- 35 ácido 2-((3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-(trifluorometil)furan-2-il)propanoico
- (3-bencil-5-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-il)fenilalanina

- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-ciclopropilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-fluorofenil)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-etilfuran-2-il)propanoico
- 5 ácido 2-((3-bencil-5-(3-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(2-fluorofenil)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etiltiofen-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-bencil-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)amino)-3-(4,5-dimetilfuran-2-il)propanoico
- (3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalanina
- 10 (3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)fenilalanina
- ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoico
- ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico
- 15 ácido 2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(3-metoxifenil)propanoico
- ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(m-tolil)propanoico
- ácido 3-(5-etilfuran-2-il)-2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoico
- ácido 2-((3-(2-clorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- 20 ácido 2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-metilfuran-2-il)propanoico
- ácido 3-(5-etilfuran-2-il)-2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)propanoico.
- ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- ácido 3-(3-(3-clorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- 25 ácido 3-(3-(3-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-(furan-2-ilmetil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- 30 ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 2-bencil-3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)propanoico
- ácido 2-bencil-3-(5-fenil-3-(2-(trifluorometil)bencilo)pirazin-2-il)propanoico
- ácido 2-bencil-3-(5-fenil-3-(3-(trifluorometil)bencilo)pirazin-2-il)propanoico
- ácido 2-bencil-3-(5-fenil-3-(2,3,5-trifluorobencilo)pirazin-2-il)propanoico
- 35 ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-metilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico
- ácido 3-(3-(2,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico

ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico

ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico

ácido 3-(furan-2-il)-2-((5-fenil-3-(2,3,5-trifluorobencil)pirazin-2-il)metil)propanoico

ácido 3-(3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico

5

ácido 3-(3-(3,5-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico

ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((5-etilfuran-2-il)metil)propanoico

ácido 3-(3-(2,6-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)-2-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)propanoico

ácido 3-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2-((3-(2-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)metil)propanoico

ácido 3-(4,5-dimetilfuran-2-il)-2-((3-(3-fluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)metil)propanoico

10

ácido 2-((3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-etil-5-metilfuran-2-il)propanoico

ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(4-etil-5-metilfuran-2-il)propanoico

ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-isopropil-4-metilfuran-2-il)propanoico

ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etil-4-metilfuran-2-il)propanoico

ácido 2-((3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-etil-4-metilfuran-2-il)propanoico

15

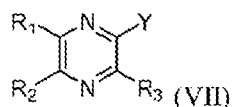
ácido 2-((3-bencil-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)butanoico

ácido 2-((3-(2,3-difluorobencil)-5-fenilpirazin-2-il)amino)-3-(5-isopropil-4-metilfuran-2-il)propanoico

ácido 2-((3-bencil-5-(3-(bencilooxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico

ácido 2-((3-bencil-5-(3-(hidroxi)fenil)pirazin-2-il)amino)-3-(furan-2-il)propanoico.

6. Un compuesto de la siguiente fórmula (VII):



20

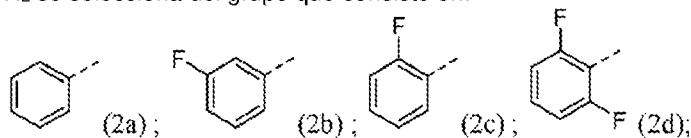
en donde:

Y representa un grupo saliente, en particular un halógeno, más particularmente un -Cl;

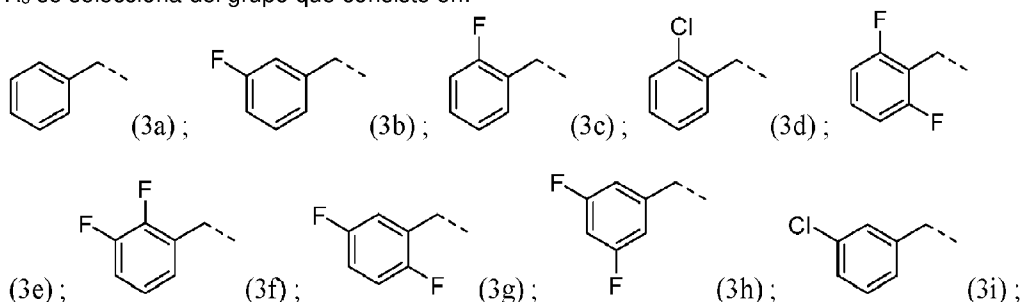
R₁ representa H o un grupo seleccionado entre grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros, estando dichos grupos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aralquilo y heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros opcionalmente sustituidos con al menos un grupo Y₁;

25

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:



R₃ se selecciona del grupo que consiste en:



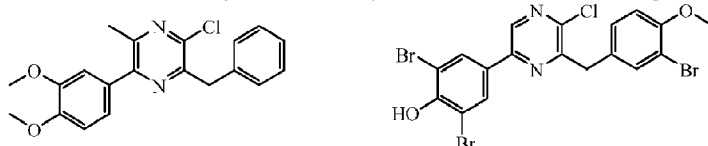
30

seleccionándose cada uno de los grupos Y_1 independientemente entre:

- un grupo alquilo C_1-C_6 ;
- un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ;
- un halógeno;
- un grupo $-OR_{ii}$;

R_{ii} representa H, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} o un grupo aralquilo;

con la condición de que dicho compuesto no es uno de las siguientes fórmulas:



7. El uso de un compuesto de fórmula (III) o (IIIa) como se define en la reivindicación 1 o 2 como una herramienta de diagnóstico in vitro o ex vivo.

8. Un compuesto de fórmula (III) o (IIIa) como se define en la reivindicación 1 o 2 para su uso como una herramienta de diagnóstico in vivo.

9. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (III) como se define en la reivindicación 1, que comprende una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 3 en un compuesto de fórmula (III), en particular poniendo en contacto dicho compuesto de fórmula (IV) con un ácido fuerte;

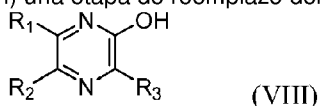
preparándose en particular dicho compuesto de fórmula (IV) según un procedimiento que comprende:

i) Una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (VI) como se define en la reivindicación 3 en un compuesto de fórmula (V), seguida de una etapa de conversión del compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (IV); o

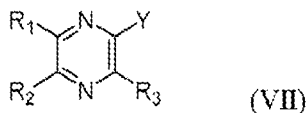
ii) Una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (IV);

obteniéndose más particularmente dicho compuesto de fórmula (VI) a partir de un procedimiento que comprende:

i) una etapa de reemplazo del grupo hidroxilo de un compuesto de la siguiente fórmula (VIII):



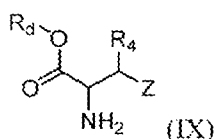
por un grupo saliente $-Y$, siendo Y en particular un halógeno, para proporcionar un compuesto de la siguiente fórmula (VII):



y

ii) Una etapa de poner en contacto el compuesto de la siguiente fórmula (VII):

con un compuesto de la siguiente fórmula (IX):



en donde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z y R_d son tal como se definen en la reivindicación 3,

obteniéndose de ese modo un compuesto de fórmula (VI).

FIGURA 1

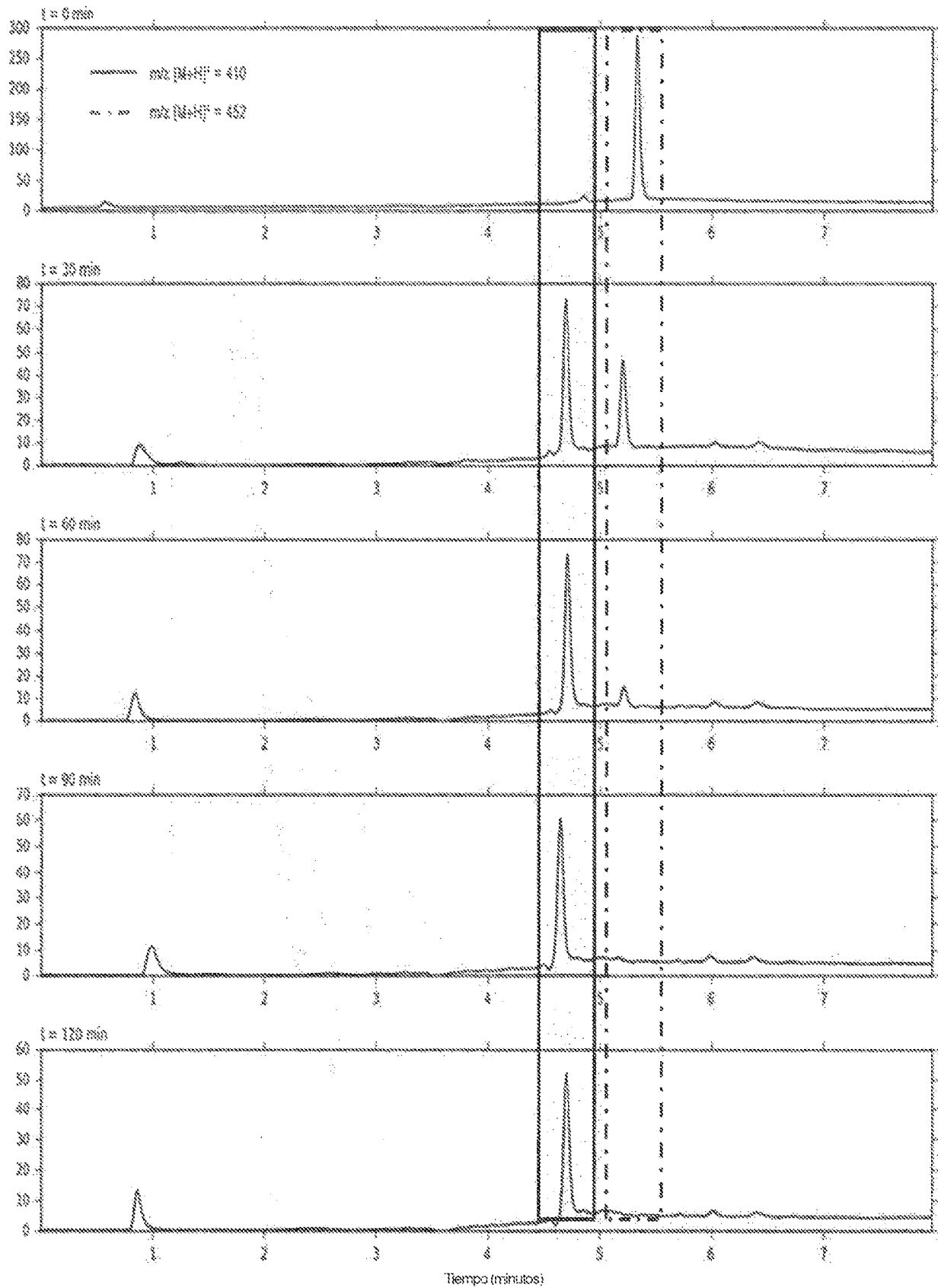


FIGURA 2

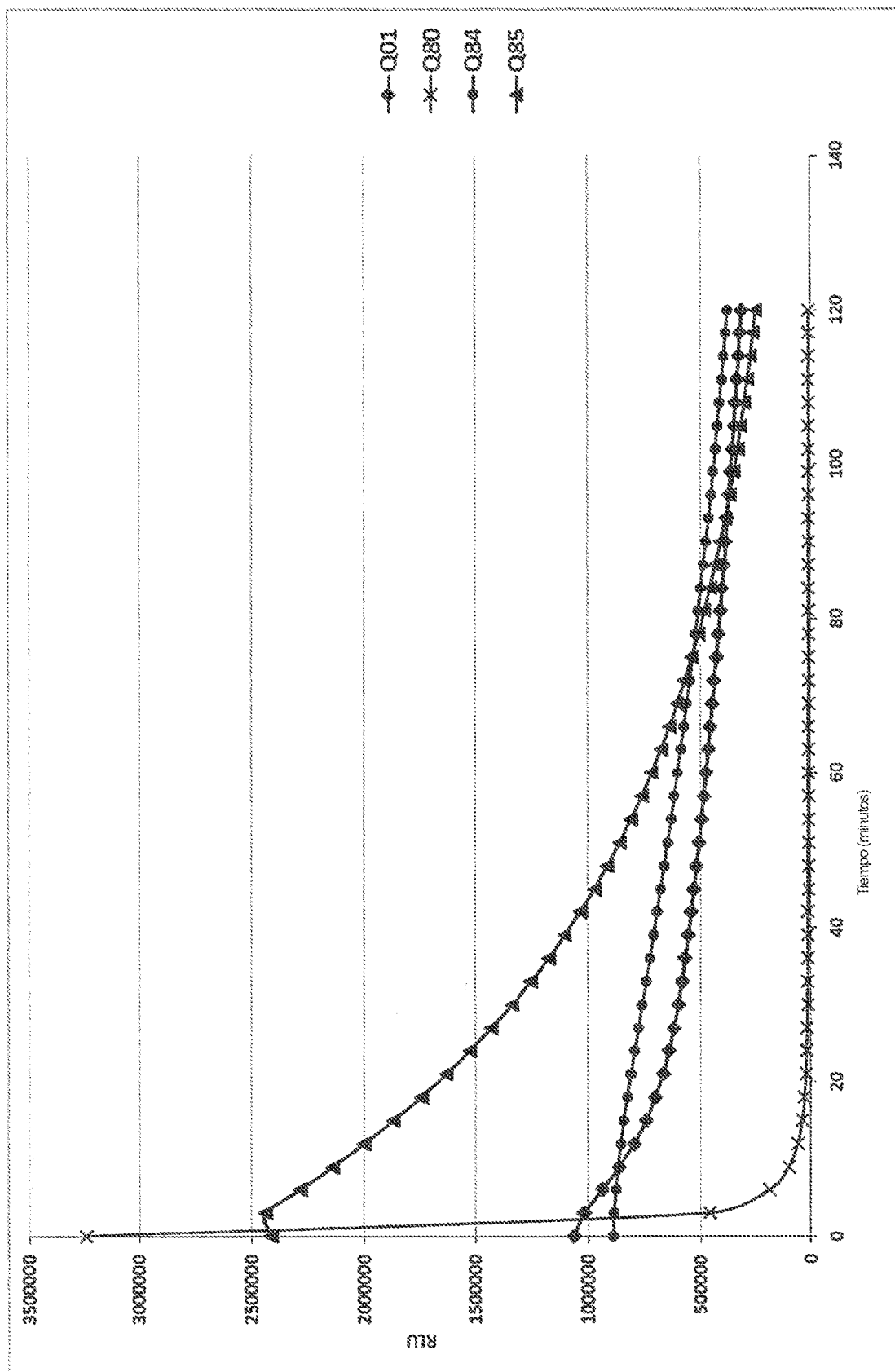


FIGURA 3

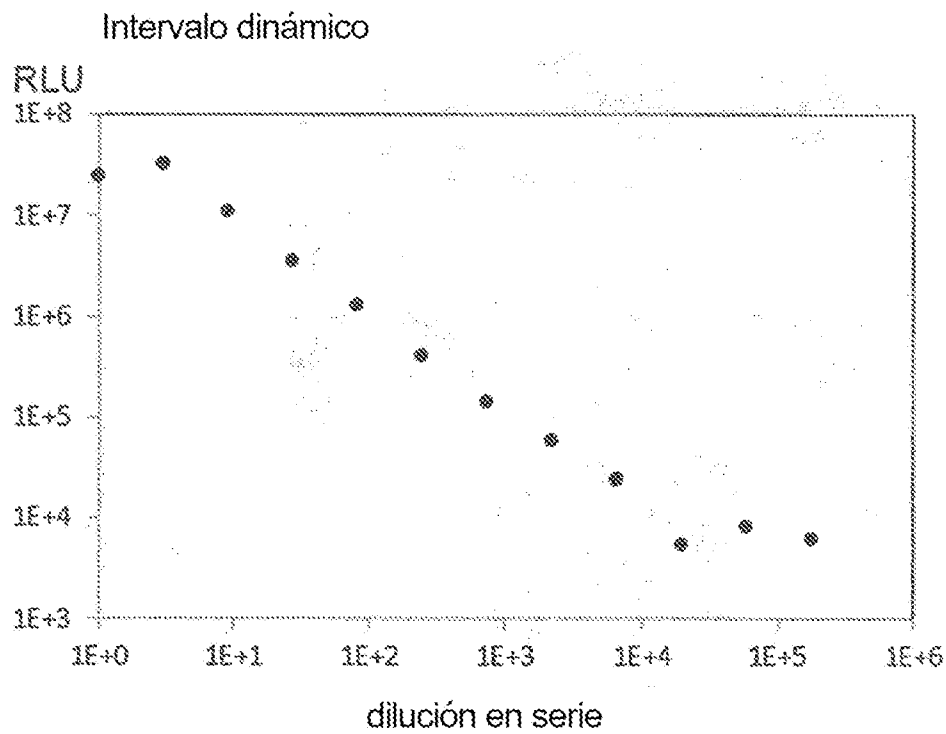


FIGURA 4

Representación de Lineweaver-Burk

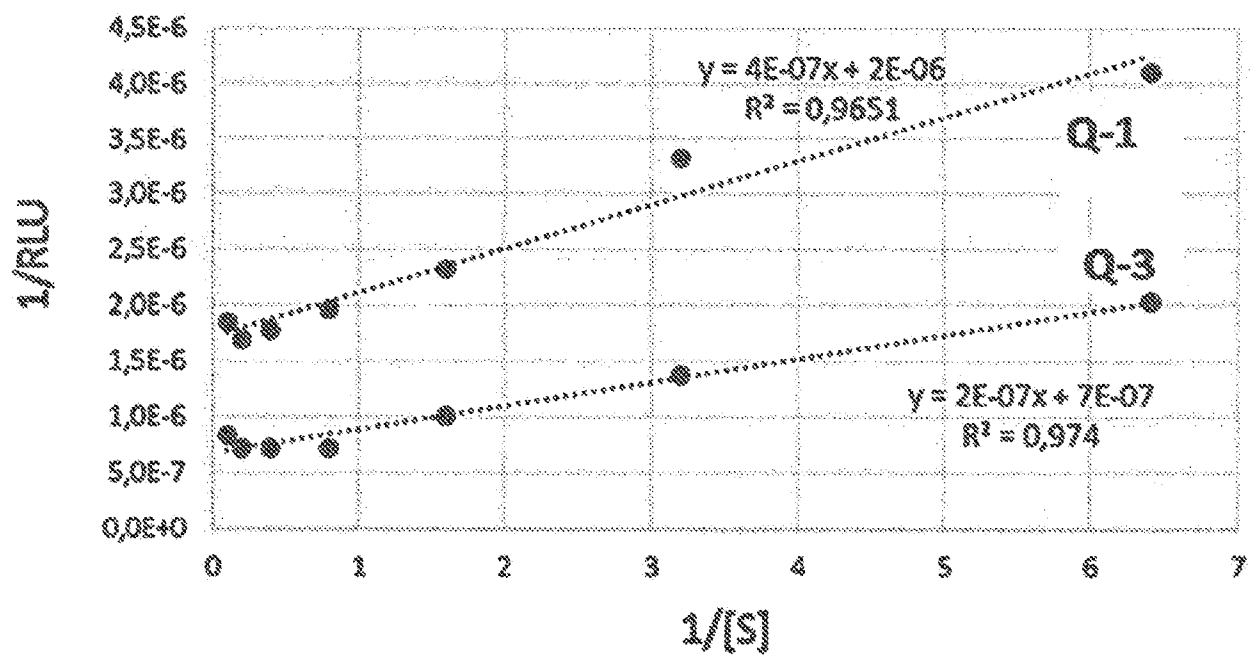


FIGURA 5

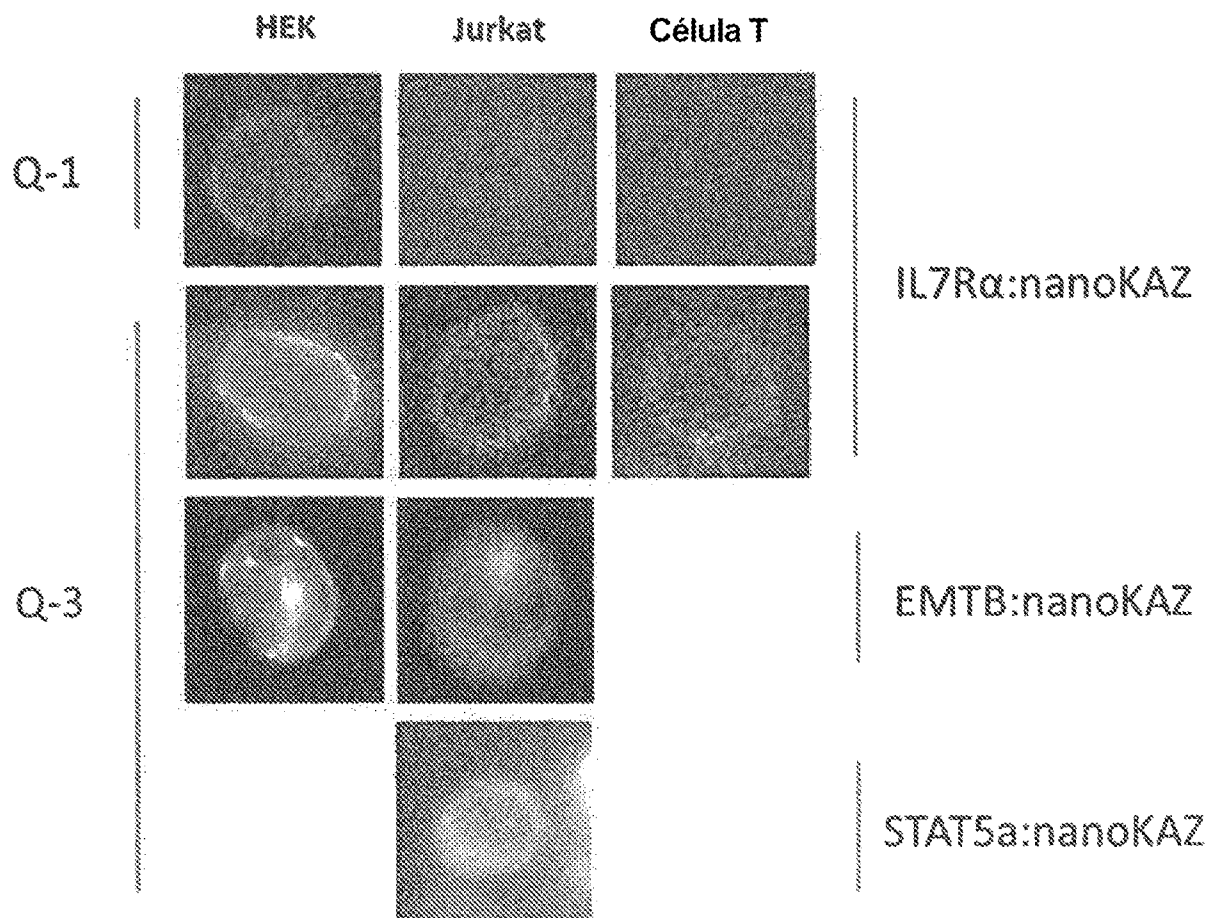


FIGURA 6

