República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0922225-1 A2

(22) Data do Depósito: 07/12/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 06/10/2020

(54) Título: INIBIDORES DE SYK UMIDAZOPIRAZINA

(51) Int. Cl.: A01N 43/60; A61K 31/495.

(30) Prioridade Unionista: 08/12/2008 US 61/120,587; 09/09/2009 US 61/240,979; 23/12/2008 US 61/140,514.

(71) Depositante(es): GILEAD CONNECTICUT, INC..

(72) Inventor(es): SCOTT A. MITCHELL; KEVIN S. CURRIE; PETER A. BLOMGREN; JEFFREY E. KROPF; SEUNG H. LEE; JIANJUN XU; DOUGLAS G. STAFFORD; JAMES P. HARDING; ANTONIO J. BARBOSA JR; ZHONGDON ZHAO; DAVID M. ARMISTEAD.

(86) Pedido PCT: PCT US2009006445 de 07/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/068257 de 17/06/2010

(85) Data da Fase Nacional: 08/06/2011

(57) Resumo: INIBIDORES DE SYK IMIDAZOPIRAZINA. Certas imidazopirazinas e composições farmacêuticas destas são fornecidas aqui. Métodos de tratamento de pacientes que sofrem de determinadas doenças e distúrbios responsivo à inibidores da atividade Syk, compreendendo a administração a estes pacientes de uma quantidade de pelo menos uma entidade química eficaz para reduzir os sinais ou sintomas da doença ou distúrbio são fornecidos. Também são fornecidos métodos para determinar a presença ou ausência de Syk quinase em uma amostra.

INIBIDORES DE SYK IMIDAZOPIRAZINA

Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório US 61/120.587, depositado em 8 de dezembro de 2008, Pedido de Patente Provisório US Nº. 61/140.514, depositado em 23 de dezembro de 2008, e Pedido de Patente Provisório US Nº. 61/240.979, depositado em 9 de setembro de 2009, cada qual é incorporado aqui por referência.

São fornecidas aqui determinadas imidazopirazinas, composições, e métodos de sua fabricação e uso.

As proteínas quinase, a maior família de enzimas humanas, englobam bem mais de 500 proteínas. A tirosina quinase de baço (Syk) é um membro da família Syk de tirosina quinases, e é uma reguladora do desenvolvimento precoce de célula B bem como a ativação, sinalização, e sobrevivência de célula B madura.

Syk é uma tirosina quinase que sem receptor que tem papéis críticos na sinalização mediada por imunoreceptor e integrina em uma variedade de tipos de célula, incluindo células B, macrófagos, monócitos, mastócitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células dendríticas, células T, células natural killer, plaquetas, e osteoclastos. Os imunoreceptores como descritos aqui incluem imunoreceptores clássicos e moléculas tipo imunoreceptor. Os imunoreceptores clássicos incluem os receptores de antígeno de célula B e célula T bem como vários receptores de imunoglobulina (receptores Fc). As moléculas tipo imunoreceptor são estruturalmente relacionadas aos imunoreceptores ou participam em vias de transdução de sinal similares e estão primariamente envolvidas em funções

imunes não adaptativas, incluindo a ativação de neutrófilo, reconhecimento de célula natural killer, e a atividade de osteoclasto. As integrinas são receptores de superfície de célula que têm opapéis chaves no controle de adesão de leucócito e ativação na imunidade inata e adaptativa.

A ligação de ligante conduz à ativação de imunoreceptores e integrinas, que resulta em quinases da família Src sendo ativadas, e fosforilação de grupos de ativação à base de imunoreceptor de tirosina (ITAMs) na face citoplásmica de adaptadores transmembrana associados ao receptor. Syk se liga aos grupos ITAM fosforilados dos adaptadores, conduzindo à ativação de Syk e subsequente fosforilação e ativação de vias de sinalização a jusante.

Syk é essencial para a ativação de célula B através da sinalização de receptor de célula B (BCR). SYK torna-se ativado sob ligação ao BCR fosforilado e assim inicia os eventos de sinalização precoces seguindo a ativação de BCR. A sinalização de célula B através de BCR pode conduzir a uma ampla variedade de produtos biológicos, que por sua vez dependem do estágio de desenvolvimento da célula B. O valor e a duração de sinais de BCR devem ser precisamente regulados. A sinalização mediada por BCR aberrante pode causar a ativação de célula B desregulada e/ou a formação de autoanticorpos patogênicos conduzindo às múltiplas doenças autoimunes e/ou inflamatórias. Os camundongos não tendo Syk mostram a maturação defeituosa de células B, produção de imunoglobulina diminuída, respostas imunes independentes de célula T comprometidas e atenuação marcada do sinal de cálcio prolongado sob estimulação de BCR.

Um grande corpo de evidência suporta o papel de

células B e do sistema imune humoral na patogênese de doenças autoimunes e/ou inflamatórias. Os terapêuticos à base de proteína (tal como Rituxan) que se desenvolveram para depletar células B representam uma abordagem ao tratamento de várias doenças autoimunes e inflamatórias. Os Autoanticorpos e seus complexos imunes resultantes são conhecidos por terem papéis patogênicos na doença autoimune e/ou doença inflamatório. A resposta patogênica a estes anticorpos é dependente da sinalização através dos receptores Fc, que é por sua vez, dependente de Syk. Por causa do papel de Syk na ativação de célula B, bem como a sinalização dependente de FcR, os inibidores de Syk podem ser úteis como inibidores da atividade patogênica mediada por célula B, incluindo a produção de autoanticorpo. Portanto, a inibição da atividade enzimática de Syk em células é proposta como um tratamento para doença autoimune através de seus efeitos na produção de autoanticorpo.

Syk também tem um papel chave na desgranulação de mastócito mediada por FCεRI e ativação de eosinófilo. Assim, Syk é implicada em distúrbios alérgicos incluindo asma. Syk se liga à cadeia gama fosforilada de FCεRI através de seus domínios SH2 e é essencial para sinalização a jusante. Os mastócitos deficientes de Syk demonstram desgranulação, secreção de ácido araquidônico e citocina defeituosas. Isto também foi mostrado para agentes farmacológicos que inibem a atividade de Syk em mastócitos. O tratamento com oligonucleotídeos antisenso de Syk inibe a infiltração induzida por antígeno de eosinófilos e neutrófilo em um modelo animal de asma.

Os eosinófilos deficientes de Syk também mostram

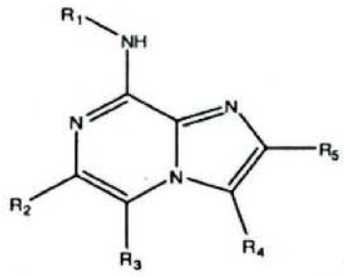
ativação defeituosa em resposta à estimulação de FCεRI. Portanto, os inibidores de molécula pequenos de Syk serão úteis para o tratamento de doenças inflamatórias induzidas por alergia incluindo asma.

Syk é também expresso em mastócitos e monócitos e foi mostrado por ser importante para a função destas células. Por exemplo, a deficiência de Syk em camundongos está associada com a ativação de mastócito mediada por IgE defeituosa, que é a diminuição marcada de TNF-alfa e outra liberação de citocina inflamatória. Os inibidores de quinase de Syk foram também mostrados para inibir a desgranulação de mastócito em ensaios à base de célula. Adicionalmente, os inibidores de Syk foram mostrados para inibir a anafilaxia cutânea passiva induzida por antígeno, broncoconstrição e edema brônquico em camundongos.

Assim, a inibição da atividade de Syk pode ser útil para o tratamento de distúrbios alérgicos, doenças autoimunes e doenças inflamatórias como: SLE, artrite reumatóide, múltiplas vasculites, purpura trombocitopênica idiopática (ITP), miastenia gravis, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome do desconforto respiratório do adulto (ARDs) e asma.

Além disso, Syk foi relatado para ter um papel importante na sinalização tônica independente de ligante através do receptor de célula B, conhecida por ser um sinal de sobrevivência importante em células B. Assim, a inibição da atividade de Syk pode ser útil para tratar determinados tipos de câncer, incluindo linfoma de célula B e leucemia.

É fornecido pelo menos uma entidade química escolhida dos compostos de fórmula I:



(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de halo, hidróxi, carbóxi, ciano, cicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi menores, alcóxi menores, e alquil menores,

cicloalquilóxi opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menores, e alquil menores,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de acil, halo, amino opcionalmente substituído, hidróxi, alcóxi menores, e alquil menores, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com alcóxi menor, alquil menor substituído com um, dois, ou três grupos halo, amino opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, e oxo,

heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de halo, amino opcionalmente substituído, hidróxi, alcóxi menor, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com alcóxi menor, alquil menor substituído com um, dois, ou três grupos halo, amino opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, e oxo,

heteroaril,

amino opcionalmente substituído com um ou dois grupos

escolhidos de alquil menor, alquil menor substituído com halo, alquil menor substituído com hidróxi, e alquil menor substituído com alcóxi menor,

$-C(O)NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil, ou R_6 e R_7 opcionalmente substituído junto com nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e um alquil menor substituído com hidróxi,

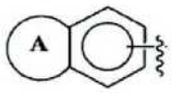
$-S(O)_2NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino opcionalmente substituído, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil, ou R_6 e R_7 juntos com nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi, contanto que pelo menos um de R_6 e R_7 não seja hidrogênio,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, aminocarbonil opcionalmente substituído, amino opcionalmente substituído, carbóxi, aminocarbonil, e heterocicloalquil,

heteroarilóxi, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, halo, trifluorometil, amino opcionalmente substituído, e

heterocicloalquil opcionalmente substituído com alquil menor; ou

R_1 é  em que A é escolhido dos grupos aril, cicloalquil e heterocicloalquil, cada um dos grupos tendo de 5 a 7 átomos de anel incluindo os átomos compartilhados com o anel aromático de 6 membros e cada um dos grupos sendo opcionalmente substituído;

R_2 é escolhido de aril opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído;

R_3 é escolhido de hidrogênio, alquil menor, e halo;

R_4 é escolhido de hidrogênio e alquil menor; e

R_5 é hidrogênio, contanto que

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 3-metóxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil, 4-(morfolin-4-il)fenil, 3,4-dietóxifenil, 3-fluoro-4-metóxifenil, 4(4-etilpiperazin-1-il)fenil, 4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil, 4-(morfolin-4-il)fenil, 3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil, 3-metóxi-4-metilfenil, 4-metóxi-3-metilfenil, 2-(dimetilamino)etóxi-3-metóxifenil, 3-etóxi-4-metóxifenil, ou 4-etóxi-3-metóxifenil, então R_2 não é o fenil substituído com -(CO)NHR_6 onde R_6 é opcionalmente aril substituído;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 3,4-dimetóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com

-(CO)NR_8R_9 onde R_8 e R_9 juntos formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído ou onde R_8 é hidrogênio, metil ou etil e R_9 é hidrogênio, aril opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, alquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído em que

o referido fenil é adicionalmente opcionalmente substituído com um grupo escolhido de metil, metóxi, e halo, ou

$-(SO_2)NHR_{10}$ em que R_{10} é fenil opcionalmente substituído;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-(morfolin-4-il)fenil, então R_2 não é piridinil, 2-fluorofenil, benzo[d][1,3]dioxolil, 2-metóxifenil, 2,6-dimetóxifenil, 3-acetamidofenil, 3-carbóxifenil, 2-(hidróximetil)fenil, furanil, ou 3-(hidróxietilcarbamoil)fenil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é clorofenil, então R_2 não é fenil substituído com piperidin-1-il-carbonil ou $NH(CO)NHR_{12}$ onde R_{12} é fenil substituído com trifluorometil ou um ou mais halogênios;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é fenil substituído com piperazinil opcionalmente substituído então R_2 não é 3-aminofenil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-clorofenil, então R_2 não é 4-carbóxifenil, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil, ou 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil; e

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-(2-hidróxi-etil)fenil ou 4-(hidróxietil)fenil, então R_2 não é 2-metóxifenil ou 2-fluorofenil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil ou 4-(2-hidróxipropan-2-il)fenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 é hidrogênio e R_9 é hidrogênio, metil ou aril opcionalmente substituído em que o referido fenil é adicionalmente opcionalmente substituído com um grupo escolhido de metil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_2 é 4-carbamoilfenil,

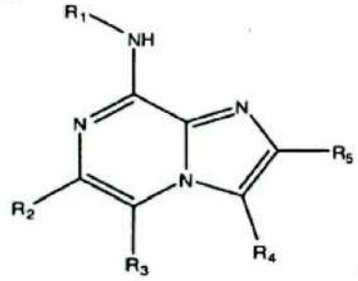
então R_1 não é 4-(hidróximetil)fenil, 3-(1-hidróxietil)fenil, 4-(1H-imidazol-2-il)-3-metilfenil, 3-metóxi-4-(piperidin-4-ilóxi)fenil, 3-metóxi-4-(2-metóxietóxi)fenil, 4-[2-(dimetilamino)etóxi]-3-metóxifenil, 4-(2-hidróxietóxi)-3-metóxifenil, 3-metóxi-4-(propan-2-ilóxi)fenil, 3-metóxi-4-propóxifenil, 4-(propilcarbamoil)fenil, 4-etóxi-3-metóxifenil, 4-(1H-imidazol-2-il)fenil, 3-metóxi-4-(1H-pyrazol-5-il)fenil,

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_2 é piridin-3-il substituído com carbamoil, então R_1 não é 3,4-dimetóxifenil,

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-etóxi-3-metóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com metil e adicionalmente substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 é hidrogênio e R_9 é 4-(metilcarbamoil)fenil, e

adicionalmente contanto que R_2 não seja fenil substituído com $-NHC(O)R_{11}$ onde R_{11} é aril opcionalmente substituído.

Também é fornecido pelo menos uma entidade química escolhida dos compostos de Fórmula I:



(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de halo, hidróxi, carbóxi,

cicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, amino opcionalmente substituído, e oxo,

heteroaril,

amino opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de um alquil menor, alquil menor substituído com halo, alquil menor substituído com hidróxi, e alquil menor substituído com alcóxi menor,

$-C(O)NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino opcionalmente substituído, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi,

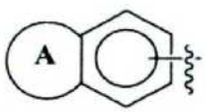
$-S(O)_2NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino opcionalmente substituído, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi, contanto que pelo menos um de R_6 e R_7 não seja hidrogênio,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, amino

opcionalmente substituídos, carbóxi, aminocarbonil, e heterocicloalquil,

heteroarilóxi, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, halo, trifluorometil, amino opcionalmente substituído, e heterocicloalquil opcionalmente substituído com alquil menor; ou

R_1 é  em que A é escolhido dos grupos aril, cicloalquil e heterocicloalquil, cada um dos grupos tendo 5 a 7 átomos de anel incluindo os átomos compartilhados com o anel aromático de 6 membros e cada um dos grupos sendo opcionalmente substituído;

R_2 é escolhido de aril opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído;

R_3 é hidrogênio;

R_4 é hidrogênio; e

R_5 é hidrogênio, contanto que

se R_1 é 3-metóxi-4-metil, 4-metóxi-3-metilfenil, 2-(dimetilamino)etóxi-3-metóxifenil, 3-etóxi-4-metóxifenil, ou 4-etóxi-3-metóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NHR_6$ onde R_6 é aril opcionalmente substituído;

se R_1 é 3,4-dimetóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com

$-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 e R_9 juntos formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído ou onde R_8 é hidrogênio e R_9 é aril opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, alquil opcionalmente substituído, ou heteroaril

opcionalmente substituído, ou

$-(SO_2)NHR_{10}$ onde R_{10} é fenil opcionalmente substituído;

se R_1 é 4-(morfolin-4-il)fenil, então R_2 não é piridinil, 2-fluorofenil, benzo[d][1,3]dioxolil, 2-metóxifenil, 2,6-dimetóxifenil, 3-acetamidofenil, 3-carbóxifenil, 2-(hidróximetil)fenil, furanil, ou 3-(hidróxietilcarbamoil)fenil;

se R_1 é clorofenil, então R_2 não é fenil substituído com piperidin-1-il-carbonil ou $NH(CO)NR_{12}$ onde R_{12} é fenil substituído com trifluorometil ou um ou mais halogênios;

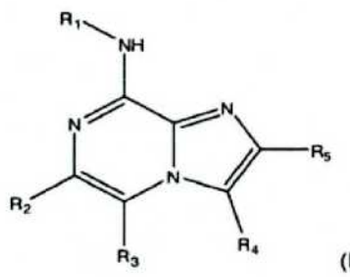
se R_1 é piperazinil opcionalmente substituído então R_2 não é 3-aminofenil;

se R_1 é 4-clorofenil, então R_2 não é 4-carbóxifenil, 3-(2-dimetilamino)etilcarbamoil)fenil, ou 4-(2-dimetilamino)etilcarbamoil)fenil; e

se R_1 é 4-(2-hidróxi-etil)fenil ou 4-(hidróxietil) fenil, então R_2 não é 2-metóxifenil ou 2-fluorofenil ou; e

contanto que R_2 não seja fenil substituído com $-NHC(O)R_{11}$ onde R_{11} é aril opcionalmente substituído.

Também é fornecida pelo menos uma entidade química escolhida dos compostos de Fórmula I:



(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de halo, hidróxi,

cicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois

grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

amino opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil menor, alquil menor substituído com halo, alquil menor substituído com hidróxi, e alquil menor substituído com alcóxi menor,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e amino opcionalmente substituído, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, halo, trifluorometil, e amino opcionalmente substituído; ou

R_1 é  em que A é escolhido dos grupos aril, cicloalquil e heterocicloalquil, cada um dos grupos tendo 5 a 7 átomos de anel incluindo os átomos compartilhados com o anel aromático de 6 membros e cada um dos grupos sendo opcionalmente substituído;

R_2 é escolhido de aril opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído;

R_3 é hidrogênio;

R_4 é hidrogênio; e

R_5 é hidrogênio, contanto que

se R_1 é 3-metóxi-4-metilfenil, 4-metóxi-3-metilfenil, 2-(dimetilamino)etóxi-3-metóxifenil, 3-etóxi-4-metóxifenil, ou 4-etóxi-3-metóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NHR_6$ onde R_6 é aril opcionalmente substituído;

se R_1 é 3,4-dimetóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 e R_9 juntos formam um

heterocicloalquil opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído ou onde R_8 é hidrogênio e R_9 é aril opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, alquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído, ou

$-(SO_2)NHR_{10}$ onde R_{10} é fenil opcionalmente substituído;

se R_1 é 4-(morfolin-4-il)fenil, então R_2 não é piridinil, 2-fluorofenil, benzo[d][1,3]dioxolil, 2-metóxifenil, 2,6-dimetóxifenil, 3-acetamidofenil, 3-carbóxifenil, 2-(hidróximetil)fenil, furanil, ou 3-(hidróxietilcarbamoil)fenil;

se R_1 é clorofenil, então R_2 não é fenil substituído com piperidin-1-il-carbonil ou $NH(CO)NR_{12}$ onde R_{12} é fenil substituído com trifluorometil ou um ou mais halogênios;

se R_1 é piperazinil opcionalmente substituído então R_2 não é 3-aminofenil;

se R_1 é 4-clorofenil, então R_2 não é 4-carbóxifenil, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil, ou 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil; e

se R_1 é 4-(2-hidróxi-etil)fenil ou 4-(hidróxietil)fenil, então R_2 não é 2-metóxifenil ou 2-fluorofenil; e

contanto que R_2 não seja fenil substituído com $-NHC(O)R_{11}$ onde R_{11} é aril opcionalmente substituído.

Também é fornecida uma composição farmacêutica, compreendendo pelo menos uma entidade química descrita aqui, junto com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável escolhido dos carreadores, adjuvantes, e excipientes.

Também é fornecido um método para tratar um paciente tendo uma doença responsiva à inibição da atividade de Syk, compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui.

Também é fornecido um método para tratar um paciente tendo uma doença escolhida de câncer, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, reações inflamatórios agudas, e distúrbios alérgicos compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui. Também é fornecido um método para tratar um paciente tendo doença renal policística compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui.

Também é fornecido um método para aumentar a sensibilidade de células cancerosas à quimioterapia, compreendendo a administração a um paciente se submetendo à quimioterapia com um agente quimioterapêutico uma quantidade de pelo menos uma entidade química descrita aqui, suficiente para aumentar a sensibilidade de células cancerosas ao agente quimioterapêutico.

Também é fornecido um método para inibir a hidrólise de ATP, o método compreendendo contatar as células expressando Syk com pelo menos uma entidade química descrita aqui em uma quantidade suficiente para detectavelmente diminuir o nível de hidrólise de ATP *in vitro*.

Também é fornecido um método para determinar a presença de Syk em uma amostra, compreendendo contatar a amostra com pelo menos uma entidade química descrita aqui

sob condições que permitem a detecção da atividade de Syk, detectar um nível de atividade de Syk na amostra, e daí determinando a presença ou ausência de Syk na amostra.

Também é fornecido um método para inibir a atividade de célula B compreendendo contatar as células expressando Syk com pelo menos uma entidade química descrita aqui em uma quantidade suficiente para detectavelmente diminuir a atividade de célula B *in vitro*.

Como usado aqui, quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em uma fórmula química, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência. De acordo com o significado usual de "um/uma" e "o/a" nas patentes, referência, por exemplo, a "uma" quinase ou "a" quinase é inclusiva de uma ou mais quinases.

Como usado no presente relatório descritivo, as seguintes palavras, frases e símbolos são geralmente pretendidos ter os significados como determinados abaixo, exceto à extensão que o contexto em que são usados indica de outra maneira. As seguintes abreviações e termos têm os significados indicados por toda parte:

Um traço ("-") que não está entre duas letras ou símbolos é usado para indicar um ponto de união para um substituinte. Por exemplo, $-CONH_2$ é unido através do átomo de carbono.

Por "opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância subsequentemente descrito pode ou não pode ocorrer, e que a descrição inclui os exemplos onde o evento ou a circunstância ocorre e casos em que não faz. Por exemplo, "alquil opcionalmente substituído" engloba ambos "alquil" e "alquil substituído" como definido abaixo.

Será compreendido por aqueles hábeis na técnica, com relação a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes, que tais grupos não são pretendidos introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição que são estericamente pouco práticos, sinteticamente não praticável e/ou inerentemente instável.

"Alquil" engloba a cadeia reta e cadeia ramificada tendo o número indicado de átomos de carbono, geralmente de 1 a 20 átomos de carbono, por exemplo, 1 a 8 átomos de carbono, tais como 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, C_1-C_6 alquil engloba ambos alquil de cadeia reta e ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquil incluem metil, etil, propil, isopropil, n-butil, sec-butil, terc-butil, pentil, 2-pentil, isopentil, neopentil, hexil, 2-hexil, 3-hexil, 3-metilpentil, e similares. Alquileno é outro subconjunto de alquil, referindo aos mesmos resíduos que alquil, mas tendo dois pontos de união. Os grupos de alquileno geralmente terão de 2 a 20 átomos de carbono, por exemplo, 2 a 8 átomos de carbono, tais como de 2 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, C_0 alquileno indica uma ligação covalente e C_1 alquileno é um grupo metileno. Quando um resíduo de alquil tendo um número específico de carbonos é nomeado, todos os isômeros geométricos tendo o número de carbonos são pretendidos serem englobados; assim, por exemplo, "butil" significa incluir n-butil, sec-butil, isobutil e t-butil; "propil" inclui n-propil e isopropil. "Alquil menor" se refere aos grupos alquil tendo 1 a 4 carbonos.

"Alquenil" indica um grupo alquil de cadeia reta ou ramificada insaturado tendo pelo menos uma ligação dupla

carbono-carbono derivada pela remoção de uma molécula de hidrogênio dos átomos de carbono adjacentes do alquil de origem. O grupo pode estar na configuração cis ou trans nas ligações duplas. Os grupos alquenil típicos incluem, mas não são limitados a, etenil; propenil, tais como prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, prop-2- en-1-il (alil), prop-2-en-2-il; butenil, tais como but-1-en-1-il, but-1-en-2-il, 2-metil-prop-1-en-1-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, buta-1,3-dien-1-il, buta-1,3-dien-2-il; e similares. Em algumas modalidades, um grupo alquenil tem de 2 a 20 átomos de carbono e em outras modalidades, de 2 a 6 átomos de carbono.

"Cicloalquil" indica um grupo de anel hidrocarboneto saturado, tendo o número especificado de átomos de carbono, geralmente de 3 a 7 átomos de carbono de anel. Os exemplos de grupos cicloalquil incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, e ciclohexil bem como grupos de anel saturados presos e em ponte, tais como norbornano.

"Alcóxi" significa um grupo alquil do número indicado de átomos de carbono unido através de uma ponte de oxigênio, tal como por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, pentóxi, 2-pentilóxi, isopentóxi, neopentóxi, hexóxi, 2-hexóxi, 3-hexóxi, 3-metilpentóxi, e similares. Os grupos alcóxi geralmente terão de 1 a 6 átomos de carbono unidos através da ponte de oxigênio. "Alcóxi menor" se refere aos grupos alcóxi tendo 1 a 4 carbonos.

"Aminocarbonil" engloba um grupo de fórmula $-(C=O)NR_aR_b$ onde R_a e R_b são independentemente escolhidos de hidrogênio e os substituintes opcionais para "amino

substituído" descritos abaixo.

"Acil" se refere aos grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; e (heterocicloalquil)-C(O)-, em que o grupo é unido à estrutura de origem através da funcionalidade de carbonila e em que alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil são como descritos aqui. Os grupos acil têm o número indicado de átomos de carbono, com o carbono do grupo ceto sendo incluído nos átomos de carbono numerados. Por exemplo, um grupo C_2 acil é um grupo acetil tendo a fórmula $CH_3(C=O)-$.

"Alcóxicarbonil" significa um grupo éster de fórmula (alcóxi)(C=O)- unido através do carbono da carbonila em que o grupo alcóxi tem o número indicado de átomos de carbono. Assim um grupo C_1-C_6 alcóxicarbonil é um grupo alcóxi tendo de 1 a 6 átomos de carbono unidos através de seu oxigênio a um ligante de carbonila.

"Amino" significa o grupo $-NH_2$.

"Aril" engloba:

anéis aromáticos carbocíclicos de 5 a 6 membros, por exemplo, benzeno;

sistemas de anel bicíclico em que pelo menos um anel é carbocíclico e aromático, por exemplo, naftaleno, indano, e tetralina; e

sistemas de anel tricíclico em que pelo menos um anel é carbocíclico e aromático, por exemplo, fluoreno.

Por exemplo, aril inclui anéis aromáticos carbocíclicos de 5 a 6 membros fundidos a um anel heterocicloalquil de 5 a 7 membros contendo 1 ou mais heteroátomos escolhidos de N, O, e S. Para tais sistemas de

anel bicíclico fundido em que somente um dos anéis é um anel aromático carbocíclico, o ponto de união pode estar no anel aromático carbocíclico ou anel heterocicloalquil. Os radicais bivalentes formados dos derivados de benzeno substituídos e tendo as valências livres em átomos de anel são nomeados como radicais de fenileno substituído. Os radicais bivalentes derivarados dos radicais de hidrocarboneto policíclicos univalentes cujos nomes terminam em "-il" por remoção de um átomo de hidrogênio do átomo de carbono com a valência livre são nomeados ao adicionar "-ideno" ao nome do radical univalente correspondente, por exemplo, um grupo naftil com dois pontos de união é denominado naftilideno. Aril, entretanto, não engloba ou sobrepõe em nenhuma maneira com heteroaril, definido separadamente abaixo. Portanto, se um ou mais anéis aromáticos carbocíclicos são fundidos com um anel aromático heterocicloalquil, o sistema de anel resultante é heteroaril, não aril, como definido aqui.

O termo "arilóxi" se refere ao grupo -O-aril.

O termo "halo" inclui fluoro, cloro, bromo, e iodo, e o termo "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo, e iodo.

"Heteroaril" engloba:

anéis aromáticos, monocíclicos de 5 a 7 membros contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4, ou em algumas modalidades, de 1 a 3, heteroátomos escolhidos de N, O, e S, com os átomos de anel restantes sendo carbono; e

anéis de heterocicloalquil bicíclico contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4, ou em algumas modalidades, de 1 a 3, heteroátomos escolhidos de N, O, e S, com os átomos de anel restantes sendo carbono e em que pelo menos um

heteroátomo está presente em um anel aromático.

Por exemplo, o heteroaril inclui um anel aromático heterocicloalquil de 5 a 7 membros fundido a um anel cicloalquil de 5 a 7 membros. Para tais sistemas de anel heteroaril bicíclico fundido em que somente um dos anéis contêm um ou mais heteroátomos, o ponto de união podem estar no anel heteroaromático ou anel cicloalquil. Quando o número total de átomos S e O no grupo heteroaril excede 1, aqueles heteroátomos não estão adjacentes um ao outro. Em algumas modalidades, o número total de átomos de S e O no grupo heteroaril não é mais do que 2. Em algumas modalidades, o número total de átomos S e O no heterociclo aromático não é mais do que 1. Os exemplos de grupos heteroaril incluem, mas não são limitados a, (como numerado da posição de ligação atribuída prioridade 1), 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2,3-pirazinil, 3,4-pirazinil, 2,4-pirimidinil, 3,5-pirimidinil, 2,3-pirazolinil, 2,4-imidazolinil, isoxazolinil, oxazolinil, tiazolinil, tiadiazolinil, tetrazolil, tienil, benzotiofenil, furanil, benzofuranil, benzoimidazolinil, indolinil, piridizinil, triazolil, quinolinil, pirazolil, e 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Os radicais bivalentes derivados dos radicais heteroaril univalentes cujos nomes terminam em "-il" por remoção de um átomo de hidrogênio de átomo com a valência livre são nomeados ao adicionar "-ideno" ao nome do radical univalente correspondente, por exemplo, um grupo piridil com dois pontos de união é um piridilideno. Heteroaril não engloba ou sobrepõe com aril como definido acima.

O heteroaril substituído também inclui os sistemas de

anel substituídos com um ou mais substituintes de óxido (-O^-), tais como N-óxidos piridinil.

O termo "heteroarilóxi" se refere ao grupo -O-heteroaril.

"Heterocicloalquil" significa um único anel alifático, geralmente com 3 a 7 átomos de anel, contendo pelo menos 2 átomos de carbono além de 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre, e nitrogênio, bem como as combinações compreendendo pelo menos um dos heteroátomos antecedentes. Os grupos heterocicloalquil apropriados incluem, por exemplo (como numerado da posição de ligação atribuída prioridade 1), 2-pirrolinil, 2,4-imidazolidinil, 2,3-pirazolidinil, 2-piperidil, 3-piperidil, 4-piperidil, e 2,5-piperzinil. Os grupos morfolinil são também contemplados, incluindo 2-morfolinil e 3-morfolinil (numerado em que o oxigênio é atribuído prioridade 1). O heterocicloalquil substituído também inclui os sistemas de anel substituídos com um ou mais grupos oxo, tais como piperidinil N-óxido, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinil e 1,1-dioxo-1-tiomorfolinil.

"Heterocicloalquil" também inclui sistemas de anel bicíclico em que nenhum dos anéis é aromático e em que pelo menos um dos anéis no sistema de anel bicíclico contém pelo menos 2 átomos de carbono além de 1-3 heteroátomos escolhidos independentemente de oxigênio, enxofre, e nitrogênio.

O termo "heterocicloalquilóxi" se refere ao grupo -O-heterocilcoalquil.

O termo "nitro" se refere ao grupo $-NO_2$.

O termo "fosfono" se refere ao grupo $-PO_3H_2$.

"Tiocarbonil" se refere ao grupo -C(=O)SH.

O termo "tiocarbonil opcionalmente substituído" inclui os seguintes grupos: -C(=O)S-((C$_1$-C$_6$)alquil opcionalmente substituído), -C(=O)S-(aril opcionalmente substituído), -C(=O)S-(heteroaril opcionalmente substituído), e C(=O)S-(heterocicloalquil opcionalmente substituído).

O termo "sulfanil" inclui os grupos: -S-((C$_1$-C$_6$)alquil opcionalmente substituído), -S-(aril opcionalmente substituído), -S(heteroaril opcionalmente substituído), e -S(heterocicloalquil opcionalmente substituído). Portanto, sulfanil inclui o grupo C$_1$-C$_6$ alquilsulfanil.

O termo "sulfinil" inclui os grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquil(C$_1$-C$_6$) opcionalmente substituído), -S(O)-aril opcionalmente substituído), -S(O)-(heteroaril opcionalmente substituído), -S(O)-(heterocicloalquil opcionalmente substituído); e -S(O)-(amino opcionalmente substituído).

O termo "sulfonil" inclui os grupos: -S(O$_2$)-H, -S(O$_2$)-((C$_1$-C$_6$)alquil opcionalmente substituído), -S(O$_2$)-(aril opcionalmente substituído), -S(O$_2$)-(heteroaril opcionalmente substituído), -S(O$_2$)-(heterocicloalquil opcionalmente substituído), -S(O$_2$)-(alcóxi opcionalmente substituído), -S(O$_2$)-(arilóxi opcionalmente substituído), -S(O$_2$)-(heteroarilóxi opcionalmente substituído), -S(O$_2$)-(heterociclilóxi opcionalmente substituído); e -S(O$_2$)-(amino opcionalmente substituído).

O termo "substituído", como usado aqui, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo ou grupo designado são substituídos com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado não seja excedida. Quando um substituinte é oxo (isto é, =O) então 2

hidrogênios no átomo são substituídos. As combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultem em compostos estáveis ou intermediários sintéticos úteis. Um composto estável ou estrutura estável significa implicar um composto que seja suficientemente robusto para sobreviver o isolamento de uma mistura de reação, e a formulação subsequente como um agente tendo pelo menos utilidade prática. A menos que de outra maneira especificado, os substituintes são nomeados na estrutura de núcleo. Por exemplo, deve ser compreendido que quando (cicloalquil)alquil é listado como um substituinte possível, o ponto de união deste substituinte na estrutura de núcleo está na porção alquil.

Os termos alquil, cicloalquil, aril, heterocicloalquil, e heteroaril "substituídos" (incluindo sem limitação os grupos dihidrobenzoxazinil, dihidroquinoxalinil, dihidrobenzodiazolil, dihidroindolil, pirimidinil, quinolinil, indazolil, indolil, benzoimidazolil, benzotiozolil, benzotriazolil, quinoxalinil, quinazolinil, morfolinil, azetidinil, pirrolidinil, oxanil, piridinil, oxazolil, piperazinil, e piradazinil), a menos que de outra maneira expressamente definido, se refere respectivamente ao alquil, cicloalquil, aril, heterocicloalquil, e heteroaril (incluindo sem limitação os grupos dihidrobenzoxazinil, dihidroquinoxalinil, dihidrobenzodiazolil, dihidroindolil, pirimidinil, quinolinil, indazolil, indolil, benzoimidazolil, benzotiozolil, benzotriazolil, quinoxalinil, quinazolinil, morfolinil, azetidinil, pirrolidinil, oxanil, piridinil, oxazolil, piperazinil, e

piradazinil) em que um ou mais (tais como até 5, por exemplo, até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido de:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alquil$)O-$ (por exemplo, metilenodióxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina em que um ou mais dos hidrogênios de guanidina são substituídos com um grupo alquil menor, $-NR^bR^c$, halo, ciano, oxo (como um substituinte para heterocicloalquil), nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, e $-NR^cSO_2R^a$,

onde R^a é escolhido de C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído;

R^b é escolhido de H, C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído; e

R^c é escolhido de hidrogênio e C_1-C_4 alquil opcionalmente substituído; ou

R^b e R^c, e o nitrogênio ao qual são unidos, formam um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído; e

onde cada grupo opcionalmente substituído é não substituído ou substituído independentemente com um ou mais, tais como um, dois, ou três, substituintes independentemente selecionados de C_1-C_4 alquil, C_3-C_6 cicloalquil, aril, heteroaril, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, $-OC_1-C_4$ alquil, $-OC_1-C_4$ alquilfenil, $-C_1-C_4$ alquil-OH, $-C_1-C_4$ alquil-O-C_1-C_4 alquil, $-OC_1-C_4$ haloalquil, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alquil-NH_2, $-N(C_1-C_4$ alquil$)(C_1-C_4$ alquil$)$, $-NH(C_1-C_4$ alquil$)$, -

$N(C_1-C_4$ alquil)$(C_1-C_4$ alquilfenil), $-NH(C_1-C_4$ alquilfenil), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para heteroaril), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alquil, $-CON(C_1-C_4$ alquil)$(C_1-C_4$ alquil), $-CONH(C_1-C_4$ alquil), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alquil), $-NHC(O)$(fenil), $-N(C_1-C_4$ alquil$)C(O)(C_1-C_4$ alquil), $-N(C_1-C_4$ alquil$)C(O)$(fenil), $-C(O)C_1-C_4$ alquil, $-C(O)C_1-C_4$ fenil, $-C(O)C_1-C_4$ haloalquil, $-OC(O)C_1-C_4$ alquil, $-SO_2(C_1-C_4$ alquil), $-SO_2$(fenil), $-SO_2(C_1-C_4$ haloalquil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alquil), $-SO_2NH$(fenil), $-NHSO_2(C_1-C_4$ alquil), $-NHSO_2$(fenil), e $-NHSO_2(C_1-C_4$ haloalquil).

O termo "acil substituído" se refere aos grupos (alquil substituído)-C(O)-; (cicloalquil substituído)-C(O)-; (aril substituído)-C(O)-; (heteroaril substituído)-C(O)-; e (heterocicloalquil substituído)-C(O)-, em que o grupo é unido à estrutura de origem através da funcionalidade de carbonila e em que alquil substituído, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil são como descritos aqui.

O termo "alcóxi substituído" se refere ao alcóxi em que o constituinte alquil é substituído (isto é, -O-(alquil substituído)) em que "alquil substituído" é como descrito aqui.

O termo "alcóxicarbonil substituído" se refere ao grupo (alquil substituído)-OC(O)- em que o grupo é unido à estrutura de origem através da funcionalidade de carbonila e em que "alquil substituído" é como descrito aqui.

O termo "ariloxi substituído" se refere ao ariloxi em que o constituinte aril é substituído (isto é, -O-(aril substituído)) em que "aril substituído" é como descrito aqui.

O termo "heteroariloxi substituído" se refere ao

heteroarilóxi em que o constituinte aril é substituído (isto é, -O-(heteroaril substituído)) em que "heteroaril substituído" é como descrito aqui.

O termo "cicloalquilóxi substituído" se refere ao cicloalquilóxi em que o constituinte cicloalquil é substituído (isto é, -O-(cicloalquil substituído)) em que "cicloalquil substituído" é como descrito aqui.

O termo "heterocicloalquilóxi substituído" se refere ao heterocicloalquilóxi em que o constituinte alquil é substituído (isto é, -O-(heterocicloalquil substituído)) em que "heterocicloalquil substituído" é como descrito aqui.

O termo "amino substituído" se refere ao grupo $-NHR^d$ ou $-NR^dR^d$ onde cada R^d é escolhido independentemente de: hidróxi, alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, acil opcionalmente substituído, aminocarbonil, aril opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, alcóxicarbonil, sulfinil e sulfonil, contanto que somente um R^d possa ser hidroxila, e em que alquil, cicloalquil, aril, heterocicloalquil, e heteroaril substituídos se referem respectivamente ao alquil, cicloalquil, aril, heterocicloalquil, e heteroaril em que um ou mais (tais como até 5, por exemplo, até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido de:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alquil$)O-$ (por exemplo, metilenodióxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina em que um ou mais dos hidrogênios da guanidina são substituídos com um grupo alquil menor, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, -

$NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, e $-NR^cSO_2R^a$,

onde R^a é escolhido de C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído;

R^b é escolhido de H, C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído; e

R^c é escolhido de hidrogênio e C_1-C_4 alquil opcionalmente substituído; ou

R^b e R^c, e nitrogênio ao qual são unidos, formam um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído; e

onde cada grupo opcionalmente substituído é não substituído ou substituído independentemente com um ou mais, tais como um, dois, ou três, substituintes independentemente selecionados de C_1-C_4 alquil, heteroaril, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, $-OC_1$-C_4 alquil, $-OC_1$-C_4 alquilfenil, $-C_1$-C_4 alquil-OH, $-OC_1$-C_4 haloalquil, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1$-C_4 alquil-NH_2, $-N(C_1$-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquil), $-NH(C_1$-C_4 alquil), $-N(C_1$-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilfenil), $-NH(C_1$-C_4 alquilfenil), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para heteroaril), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$-C_4 alquil, $-CON(C_1$-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquil), $-CONH(C_1$-C_4 alquil), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1$-C_4 alquil), $-NHC(O)$(fenil), $-N(C_1$-C_4 alquil)$C(O)(C_1$-C_4 alquil), $-N(C_1$-C_4 alquil)$C(O)$(fenil), $-C(O)C_1$-C_4 alquil, $-C(O)C_1$-C_4 fenil, $-C(O)C_1$-C_4 haloalquil, $-OC(O)C_1$-C_4 alquil, $-SO_2(C_1$-C_4 alquil), $-SO_2$(fenil), $-SO_2(C_1$-C_4 haloalquil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$-C_4 alquil), $-SO_2NH$(fenil), $-NHSO_2(C_1$-C_4 alquil), $-NHSO_2$(fenil), e $-NHSO_2(C_1$-C_4 haloalquil); e

em que acil, aminocarbonil, alcóxicarbonil, sulfinil e sulfonil opcionalmente substituídos são como definidos aqui.

O termo "amino substituído" também se refere aos N-óxidos dos grupos $-NHR^d$, e NR^dR^d cada um como descrito acima. Os N-óxidos podem ser preparados pelo tratamento do amino grupo correspondente com, por exemplo, peróxido de hidrogênio ou ácido m-cloroperóxibenzóico. A pessoa hábil na técnica é familiar com as condições de reação para realizar a N-oxidação.

Os compostos descritos aqui incluem, mas não são limitados a, seus isômeros óticos, racemates, e outras misturas dos mesmos. Nessas situações, os únicos enantiômeros ou diasteroisômeros, isto é, formas oticamente ativas, podem ser obtidas pela síntese assimétrica ou por resolução dos racematos. A resolução dos racematos pode ser realizada, por exemplo, por métodos convencionais, tais como cristalização na presença de um agente de resolução, ou cromatografia usando, por exemplo, uma coluna de cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC). Além disso, tais compostos incluem as formas Z e E (ou formas cis e trans) de compostos com ligações duplas de carbono-carbono. Onde os compostos descritos aqui existem em várias formas tautoméricas, as entidades químicas incluem todas as formas tautoméricas do composto. Tais compostos também incluem as formas de cristal incluindo polimorfos e clatratos.

Os compostos de fórmula I também incluem as formas cristalinas e amorfas destes compostos incluindo, por exemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos,

polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfos conformacionais, e formas amorfas dos compostos, bem como misturas dos mesmos. "Forma cristalina", "polimorfo", e "nova forma" podem ser usados permutavelmente aqui, e significam incluir todas as formas cristalinas e amorfas do composto incluindo, por exemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfos conformacionais, e formas amorfas, bem como misturas dos mesmos, a menos que uma forma cristalina ou amorfa particular seja referida. Os compostos de fórmula I também incluem formas farmaceuticamente aceitáveis dos compostos relatados, incluindo quelatos, complexos não covalentes, pró-fármacos, e misturas dos mesmos.

As entidades químicas incluem, mas não são limitadas aos compostos descritos aqui e todas formas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Portanto, os termos "entidade química" e "entidades químicas" também englobam sais farmaceuticamente aceitáveis.

"Sais farmaceuticamente aceitáveis" incluem, mas não são limitados aos sais com ácidos inorgânicos, tais como hidroclorato, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato, e como sais; bem como sais com um ácido orgânico, tal como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidróxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, e alcanoato, tal como acetato, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH onde n é 0-4, e sais similares. Similarmente, cátions farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados ao sódio, potássio, cálcio, alumínio, lítio, e

amônio.

Além disso, se os compostos descritos aqui são obtidos como um sal de adição ácido, a base livre pode ser obtida ao basificar uma solução de sal ácido. Inversamente, se o produto é uma base livre, um sal de adição, particularmente um sal de adição farmaceuticamente aceitável, pode ser produzido ao dissolver a base livre em um solvente orgânico apropriado e tratar a solução com um ácido, de acordo com procedimentos convencionais para preparar sais de adição ácidos dos compostos de base. Aqueles hábeis na técnica reconhecerão várias metodologias sintéticas que podem ser usadas para preparar sais de adição farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos.

Como notado acima, os pró-fármacos também caem dentro do escopo de compostos de fórmula I. Em algumas modalidades, os "pró-fármacos" descritos aqui incluem qualquer composto que se torna um composto de Fórmula I quando administrado a um paciente, por exemplo, sob processamento metabólico do pró-fármaco. Os exemplos de pró-fármacos incluem derivados de grupos funcionais, tais como um grupo ácido carboxílico, nos compostos de fórmula I. Os pró-fármacos de exemplo de um grupo ácido carboxílico incluem, mas não são limitados a, ésteres de ácido carboxílico, tais como alquil ésteres, hidróxialquil ésteres, arilalquil ésteres, e arilóxialquil ésteres.

Um "solvato" é formado pela interação de um solvente e um composto. O termo "composto" é pretendido incluir solvatos de compostos. Similarmente, "sais" incluem solvatos de sais. Os solvatos apropriados são solvatos farmaceuticamente aceitáveis, tais como hidratos, incluindo

monohidratos e hemi-hidratos.

Um "quelato" é formado pela coordenação de um composto a um íon de metal em dois (ou mais) pontos. O termo "composto" é pretendido incluir quelatos de compostos. Similarmente, "sais" inclui quelatos de sais.

Um "complex não covalente" é formado pela interação de um composto e outra molécula em que uma ligação covalente não é formada entre o composto e a molécula. Por exemplo, a complexação pode ocorrer através das interações de van der Waals, ligação de hidrogênio, e interações eletrostáticas (também chamada ligação iônica). Tais complexos não covalentes são incluídos no termo "composto".

O termo "ligação de hidrogênio" se refere a uma forma de associação entre um átomo eletronegativo (também conhecido como um aceptor de ligação de hidrogênio) e um átomo de hidrogênio unido a um segundo, átomo relativamente eletronegativo (também conhecido como um doador de ligação de hidrogênio). O doador e aceptores de ligação de hidrogênio apropriados são bem compreendidos na química medicinal (G.C. Pimentel e A.L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, São Francisco, 1960; R. Taylor e O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemicals Research, 17, págs. 320-326 (1984)).

"Aceptor de ligação de hidrogênio" se refere a um grupo compreendendo um oxigênio ou nitrogênio, especialmente um oxigênio ou nitrogênio que é sp^2-hibridizado, um oxigênio de éter, ou oxigênio de um sulfóxido ou N-óxido.

O termo "doador de ligação de hidrogênio" se refere a um oxigênio, nitrogênio, ou carbono heteroaromático que

carrega um grupo hidrogênio contendo um nitrogênio de anel ou um grupo heteroaril contendo um nitrogênio de anel.

Como usado aqui, os termos "grupo" , "radical" ou "fragmento" são sinônimos e são pretendidos indicar grupos funcionais ou fragmentos de moléculas capazes de união a uma ligação ou outros fragmentos de moléculas.

O termo "agente ativo" é usado para indicar uma entidade química que tem atividade biológica. Em algumas modalidades, um "agente ativo" é um composto tendo utilidade farmacêutica. Por exemplo, um agente ativo pode ser um terapêutico anticâncer.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" de uma entidade química descrita aqui significa uma quantidade eficaz, quando administrada a um humano ou paciente não humano, para fornecer um benefício terapêutico, tal como melhora de sintomas, retardamento de progressão de doença, ou prevenção de doença, por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade suficiente para diminuir os sintomas de uma doença responsiva à inibição de atividade de Syk. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma quantidade suficiente para reduzir os sintomas de câncer, os sintomas de um distúrbio alérgico, os sintomas de uma doença autoimune e/ou inflamatório, ou os sintomas de uma reação inflamatória aguda. Em algumas modalidades uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma quantidade suficiente para diminuir o número de células cancerosas detectáveis em um organismo, detectavelmente retardar, ou parar o crescimento de um tumor canceroso. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma quantidade

suficiente para encolher um tumor canceroso. Em algumas circunstâncias um paciente sofrendo de câncer não pode apresentar sintomas de ser afetado. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma entidade química é uma quantidade suficiente para prevenir um aumento significativo ou significativamente reduzir o nível detectável de células cancerosas ou marcadores de câncer no sangue, soro, ou tecidos do paciente. Nos métodos descritos aqui para tratar distúrbios alérgicos e/ou doenças autoimunes e/ou inflamatórias e/ou reações inflamatórias agudas, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode também ser uma quantidade suficiente, quando administrada a um paciente, para detectavelmente retardar a progressão da doença, ou prevenir o paciente ao qual a entidade química é dada a partir da apresentação de sintomas dos distúrbios alérgicos e/ou doença autoimune e/ou inflamatória, e/ou resposta inflamatória aguda. Em alguns métodos descritos aqui para tratar distúrbios alérgicos e/ou doenças autoimunes e/ou inflamatórias e/ou reações inflamatórias agudas, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode também ser uma quantidade suficiente para produzir uma diminuição detectável na quantidade de uma proteína marcadora ou tipo célula dentro no sangue ou soro do paciente. Por exemplo, em algumas modalidades uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma quantidade de uma entidade química descrita aqui suficiente para significativamente diminuir a atividade de células B. Em outro exemplo, em algumas modalidades uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma quantidade de uma entidade química descrita aqui suficiente para significativamente diminuir o número de células B. Em

outro exemplo, em algumas modalidades uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma quantidade de uma entidade química descrita aqui suficiente para diminuir o nível de anticorpo de receptor antiacetilcolina no sangue do paciente com a doença miastenia gravis.

O termo "inibição" indica uma diminuição significativa na atividade base de uma atividade ou processo biológico. "Inibição de atividade de Syk" se refere a uma diminuição na atividade de Syk como uma resposta direta ou indireta à presença de pelo menos uma entidade química descrita aqui, relativa à atividade de Syk na ausência de pelo menos uma entidade química. A diminuição na atividade pode ser devida à interação direta do composto com Syk, ou devida à interação da(s) entidade(s) química(s) descrita aqui com um ou mais outros fatores que por sua vez afetam a atividade de Syk. Por exemplo, a presença da(s) entidade(s) química(s) pode diminuir a atividade de Syk ao diretamente ligar ao Syk, ao fazer (diretamente ou indiretamente) outro fator diminuir a atividade de Syk, ou ao (diretamente ou indiretamente) diminuir a quantidade de Syk presente na célula ou organismo.

A inibição da atividade de Syk também se refere à inibição observável da atividade de Syk em um ensaio bioquímico padrão para atividade de Syk, tal como ensaio de hidrólise de ATP descrito abaixo. Em algumas modalidades, a entidade química descrita aqui tem um valor IC_{50} inferior ou igual a 1 micromolar. Em algumas modalidades, a entidade química tem um valor IC_{50} inferior ou igual a menos de 100 nanomolar. Em algumas modalidades, a entidade química tem um valor IC_{50} inferior ou igual a 10 nanomolar.

"Inibição de atividade de célula B" se refere a uma diminuição na atividade de célula B como uma resposta direta ou indireta à presença de pelo menos uma entidade química descrita aqui, relativa à atividade de células B na ausência de pelo menos uma entidade química. A diminuição na atividade pode ser devida à interação direta do composto com Syk ou com um ou mais outros fatores que por sua vez afetam a atividade de célula B.

A inibição da atividade de célula B também se refere à inibição observável da expressão de CD86 em um ensaio padrão, tal como o ensaio descrito abaixo. Em algumas modalidades, a entidade química descrita aqui tem um valor IC_{50} inferior ou igual a 10 micromolar. Em algumas modalidades, a entidade química tem um valor IC_{50} inferior ou igual a menos de 1 micromolar. Em algumas modalidades, a entidade química tem um valor IC_{50} inferior ou igual a 500 nanomolar.

"Atividade de célula B" também inclui a ativação, redistribuição, reorganização, ou cobertura de um ou mais vários receptores de membrana de célula B, ou imunoglobulinas ligadas à membrana, por exemplo, IgM, IgG, e IgD. A maioria das células B também têm receptores de membrana para porção de Fc de IgG na forma de complexos de antígeno-anticorpo ou IgG agregado. As células B também carregam os receptores de membrana para os componentes ativados de complemento, por exemplo, C3b, C3d, C4, e CIq. Estes vários receptores de membrana e imunoglobulinas ligadas à membrana têm mobilidade de membrana e podem se submeter à redistribuição e cobertura que podem iniciar a transdução de sinal.

A atividade de célula B também inclui a síntese ou produção de anticorpos ou imunoglobulinas. As imunoglobulinas são sintetizadas pela série de célula B e têm características estruturais e unidades estruturais comuns. Cinco classes de imunoglobulina, isto é, IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE, são reconhecidas com base em diferenças estruturais de suas cadeias pesadas incluindo a sequência de aminoácido e comprimento da cadeia de polipeptide. Os anticorpos a um antígeno dado podem ser detectados em todas ou diversas classes de imunoglobulinas ou podem ser restringidos a uma única classe ou subclasse de imunoglobulina. Os autoanticorpos ou anticorpos autoimunes podem de mesmo modo pertencer a uma ou diversas classes de imunoglobulinas. Por exemplo, os fatores reumatóides (anticorpos para IgG) são mais frequentemente reconhecidos como uma imunoglobulina IgM, mas podem também consistir em IgG ou IgA.

Além disso, a atividade de célula B é também pretendida incluir uma série de eventos conduzindo à expansão clonal de célula B (proliferação) do precursor de linfócitos B e a diferenciação em células de plasma sintetizando anticorpo que ocorre conjuntamente com a ligação de antígeno e com sinais de citocina de outras células.

"Inibição de proliferação de célula B" se refere à inibição de proliferação de células B anormais, tais como células B cancerosas, por exemplo, células B de linfoma e/ou inibição de células B normais, não doentes. O termo "inibição de proliferação de célula B" indica qualquer diminuição significativa no número de células B, *in vitro*

ou *in vivo*. Assim, uma inibição de proliferação de célula B *in vitro* seria qualquer diminuição significativa no número de células B em uma amostra *in vitro* contatada com pelo menos uma entidade química descrita aqui em comparação a uma amostra combinada não contatada com a(s) entidade(s) química(s).

A inibição de proliferação de célula B também se refere à inibição observável de proliferação de célula B em um ensaio de incorporação de timidina padrão para proliferação de célula B, tal como o ensaio descrito aqui. Em algumas modalidades, a entidade química tem um valor de IC_{50} inferior ou igual a 10 micromolar. Em algumas modalidades, a entidade química tem um valor de IC_{50} inferior ou igual a menos de 1 micromolar. Em algumas modalidades, a entidade química tem um valor de IC_{50} inferior ou igual a 500 nanomolar.

Uma "alergia" ou "distúrbio alérgico" se refere à hipersensibilidade adquirida a uma substância (alergênio). As condições alérgicas incluem eczema, rinite alérgica ou coriza, febre de feno, asma brônquica, urticaria e alergias alimentares, e outras condições atópicas.

"Asma" se refere a um distúrbio do sistema respiratório caracterizado por inflamação, redução das vias aéreas e reatividade aumentada das vias aéreas aos agentes inalados. A asma é frequentemente, embora não exclusivamente associada com sintomas atópicos ou alérgicos.

"Significativa" significa qualquer mudança detectável que é estatisticamente significativa em um teste paramétrico padrão de significância estatística, tal como

teste t de Student, onde $p < 0,05$.

Uma "doença responsiva à inibição de atividade de Syk" é uma doença em que a inibição de quinase de Syk fornece um benefício terapêutico, tal como uma melhora de sintomas, diminuição na progressão de doença, prevenção ou atraso do início da doença, ou inibição de atividade aberrante de determinados tipos de célula (monócitos, células B, e mastócitos).

"Tratamento ou tratar" significa qualquer tratamento de uma doença em um paciente, incluindo:

a) prevenir a doença, isto é, fazer os sintomas clínicos da doença não se desenvolverem;

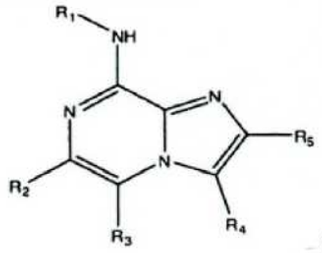
b) inibir a doença;

c) retardar ou parar o desenvolvimento de sintomas clínicos; e/ou

d) aliviar a doença, isto é, causar a regressão de sintomas clínicos.

"Paciente" se refere a um animal, tal como um mamífero, que foi ou será o objeto de tratamento, observação ou experimento. Os métodos descritos aqui podem ser úteis na terapia humana e aplicações veterinárias. Em algumas modalidades, o paciente é um mamífero; em algumas modalidades o paciente é humano; e em algumas modalidades o paciente é escolhido de gatos e cães.

É fornecido pelo menos uma entidade química escolhida dos compostos de Fórmula I:



(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de:

halo, hidróxi, carbóxi, ciano,

cicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

cicloalquilóxi opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de acil, halo, amino opcionalmente substituído, hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com alcóxi menor, alquil menor substituído com um, dois, ou três grupos halo, amino opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, e oxo,

heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de halo, amino opcionalmente substituído, hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com alcóxi menor, alquil menor substituído com um, dois, ou três grupos halo, amino opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, e oxo,

heteroaril,

amino opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil menor, alquil menor substituído com halo, alquil menor substituído com hidróxi, e alquil menor substituído com alcóxi menor,

$-C(O)NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor

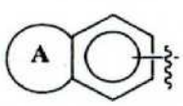
substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil opcionalmente substituídos, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi,

$-S(O)_2NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil opcionalmente substituídos, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi, contanto que pelo menos um de R_6 e R_7 não sejam hidrogênio,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, aminocarbonil opcionalmente substituído, amino opcionalmente substituído, carbóxi, aminocarbonil, e heterocicloalquil,

heteroariloxi, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, halo, trifluorometil, amino opcionalmente substituído, e heterocicloalquil opcionalmente substituído com alquil menor; ou

R_1 é 

em que A é escolhido dos grupos aril, cicloalquil e heterocicloalquil, cada um dos grupos tendo de 5 a 7 átomos de anel incluindo os átomos compartilhados

com o anel aromático de 6 membros e cada um dos grupos sendo opcionalmente substituído;

R_2 é escolhido de aril opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído;

R_3 é escolhido de hidrogênio, alquil menor, e halo;

R_4 é escolhido de hidrogênio e alquil menor; e

R_5 é hidrogênio,

contanto que se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 3-metóxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil, 4-(morfolin-4-il)fenil, 3,4-dietóxifenil, 3-fluoro-4-metóxifenil, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil, 4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil, 4-(morfolin-4-il)fenil, 3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil, 3-metóxi-4-metilfenil, 4-metóxi-3-metilfenil, 2-(dimetilamino)etóxi-3-metóxifenil, 3-etóxi-4-metóxifenil, ou 4-etóxi-3-metóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NHR_6$ one R_6 é aril opcionalmente substituído;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_6 é 3,4-dimetóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com

$-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 e R_9 juntos formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído ou onde R_8 é hidrogênio, metil ou etil e R_9 é hidrogênio, aril opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, alquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído em que o referido fenil é adicionalmente opcionalmente substituído com um grupo escolhido de metil, metóxi, e halo, ou

$-(SO_2)NHR_{10}$ em que R_{10} é fenil opcionalmente substituído;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-(morfolin-4-

il)fenil, então R_2 não é piridinil, 2-fluorofenil, benzo[d][1,3]dioxolil, 2-metóxifenil, 2,6-dimetóxifenil, 3-acetamidofenil, 3-carbóxifenil, 2-(hidróximetil)fenil, furanil, ou 3-(hidróxietilcarbamoil)fenil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é clorofenil, então R_2 não é fenil substituído com piperidin-1-il-carbonil ou $NH(CO)NHR_{12}$ em que R_{12} é fenil substituído com trifluorometil ou um ou mais halogênios;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é fenil substituído com piperazinil opcionalmente substituído então R_2 não é 3-aminofenil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-clorofenil, então R_2 não é 4-carbóxifenil, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil, ou 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil; e

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-(2-hidróxi-etil)fenil ou 4-(hidróxietil)fenil, então R_2 não é 2-metóxifenil ou 2-fluorofenil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil ou 4-(2-hidróxipropan-2-il)fenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 é hidrogênio e R_9 é hidrogênio, metil ou aril opcionalmente substituído em que o referido fenil é adicionalmente opcionalmente substituído com um grupo escolhido de metil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_2 é 4-carbamoilfenil, então R_1 não é 4-(hidróximetil)fenil, 3-(1-hidróxietil)fenil, 4-(1H-imidazol-2-il)-3-metilfenil, 3-metóxi-4-(piperidin-4-ilóxi)fenil, 3-metóxi-4-(2-metóxietóxi)fenil, 4-[2-(dimetilamino)etóxi]-3-metóxifenil, 4-(2-hidróxietóxi)-3-metóxifenil, 3-metóxi-4-(propan-2-ilóxi)fenil, 3-metóxi-4-propóxifenil, 4-(propilcarbamoil)

fenil, 4-etóxi-3-metóxifenil, 4-(1H-imidazol-2-il)fenil, 3-metóxi-4-(1H-pirazol-5-il)fenil,

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_2 é piridin-3-il substituído com carbamoil, então R_1 não é 3,4-dimetóxifenil,

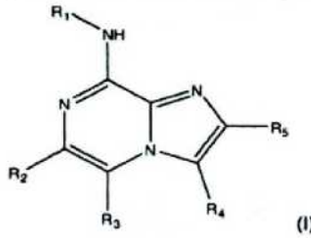
se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-etóxi-3-metóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com metil e adicionalmente substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 é hidrogênio e R_9 é 4-(metilcarbamoil)fenil, e

adicionalmente contanto que R_2 não é fenil substituído com $-NHC(O)R_{11}$ onde R_{11} é aril opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R_3 é escolhido de hidrogênio, metil, etil, e cloro. Em algumas modalidades, R_3 é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R_4 é escolhido de hidrogênio e metil. Em algumas modalidades, R_4 é hidrogênio.

Também é fornecido pelo menos uma entidade química escolhida dos compostos de Fórmula I:



(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de:

halo, hidróxi, carbóxi,

cicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, amino

opcionalmente substituído, e oxo,

heteroaril,

amino opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil menor, alquil menor substituído com halo, alquil menor substituído com hidróxi, e alquil menor substituído com alcóxi menor,

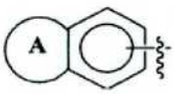
$-C(O)NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil opcionalmente substituídos, ou R_6 e R_7 juntos com nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi,

$-S(O)_2NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil opcionalmente substituídos, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi, contanto que pelo menos um de R_6 e R_7 não seja hidrogênio,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, amino, carbóxi, aminocarbonil, e heterocicloalquil opcionalmente substituídos,

heteroarilóxi, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, halo, trifluorometil, amino opcionalmente substituído, e heterocicloalquil opcionalmente substituído com alquil menor; ou

R_1 é  em que A é escolhido dos grupos aril, cicloalquil e heterocicloalquil, cada um dos grupos tendo de 5 a 7 átomos de anel incluindo os átomos compartilhados com o anel aromático de 6 membros e cada um dos grupos sendo opcionalmente substituído;

R_2 é escolhido de aril opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído;

R_3 é hidrogênio;

R_4 é hidrogênio; e

R_5 é hidrogênio

contanto que se R_1 é 3-metóxi-4-metilfenil, 4-metóxi-3-metilfenil, 2-(dimetilamino)etóxi-3-metóxifenil, 3-etóxi-4-metóxifenil, ou 4-etóxi-3-metóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NHR_6$ em que R_6 é aril opcionalmente substituído;

se R_1 é 3,4-dimetóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 e R_9 juntos formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído ou onde R_8 é hidrogênio e R_9 é aril opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, alquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído, ou

$-(SO_2)NHR_{10}$ onde R_{10} é fenil opcionalmente substituído;

se R_1 é 4-(morfolin-4-il)fenil, então R_2 não é piridinil,

2-fluorofenil, benzo[d][1,3]dioxolil, 2-metóxifenil, 2,6-dimetóxifenil, 3-acetamidofenil, 3-carbóxifenil, 2-(hidróximetil)fenil, furanil, ou 3-(hidróxietilcarbamoil) fenil;

se R_1 é clorofenil, então R_2 não é fenil substituído com piperidin-1-il-carbonil ou $NH(CO)NR_{12}$ onde R_{12} é fenil substituído com trifluorometil ou um ou mais halogênios;

se R_1 é piperazinil opcionalmente substituído então R_2 não é 3-aminofenil;

se R_1 é 4-clorofenil, então R_2 não é 4-carbóxifenil, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil, ou 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil; e

se R_1 é 4-(2-hidróxi-etil)fenil ou 4-(hidróxietil)fenil, então R_2 não é 2-metóxifenil ou 2-fluorofenil; e

adicionalmente contanto que R_2 não é fenil substituído com $-NHC(O)R_{11}$ onde R_{11} é aril opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de:

halo, hidróxi, de carbóxi,

cicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, amino opcionalmente substituído, e oxo,

heteroaril,

amino opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil menor, alquil menor substituído com halo, alquil menor substituído com hidróxi, e alquil menor

substituído com alcóxi menor,

$-C(O)NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil opcionalmente substituídos, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi,

$-S(O)_2NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil opcionalmente substituídos, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi, contanto que pelo menos um de R_6 e R_7 não seja hidrogênio,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, amino, carbóxi, aminocarbonil, e heterocicloalquil opcionalmente substituídos,

heteroarilóxi, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, halo, trifluorometil, amino opcionalmente substituído, e heterocicloalquil opcionalmente substituído com alquil menor.

Em algumas modalidades, R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de halo, hidróxi,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi,

amino opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, e alquil menor substituído com alcóxi menor,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e amino opcionalmente substituído,

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, trifluorometil, amino opcionalmente substituído, e heterocicloalquil, e

$-C(O)NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil menor, alquil menor substituído com hidróxi, alquil menor substituído com amino, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil opcionalmente substituídos, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi.

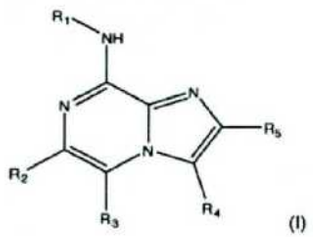
Em algumas modalidades, R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, alquil menor, e alquil menor substituído com hidróxi,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e

alquil menor substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, trifluorometil, amino opcionalmente substituído, e heterocicloalquil.

Também é fornecida pelo menos uma entidade química escolhida dos compostos de Fórmula I:



(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de halo, hidróxi,

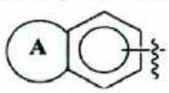
cicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

amino opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil menor, alquil menor substituído com halo, alquil menor substituído com hidróxi, e alquil menor substituído com alcóxi menor,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e amino opcionalmente substituído, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, halo, trifluorometil, e amino opcionalmente substituído; ou

R_1 é  em que A é escolhido dos grupos aril, cicloalquil e heterocicloalquil, cada um dos grupos tendo de 5 a 7 átomos de anel incluindo os átomos compartilhados

com o anel aromático de 6 membros e cada um dos grupos sendo opcionalmente substituído;

R_2 é escolhido de aril opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído;

R_3 é hidrogênio;

R_4 é hidrogênio; e

R_5 é hidrogênio, contanto que

se R_1 é 3-metóxi-4-metilfenil, 4-metóxi-3-metilfenil, 2-(dimetilamino)etóxi-3-metóxifenil, 3-etóxi-4-metóxifenil, ou 4-etóxi-3-metóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NHR_6$ onde R_6 é aril opcionalmente substituído;

se R_1 é 3,4-dimetóxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 e R_9 juntos formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído ou onde R_8 é hidrogênio e R_9 é aril opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, alquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído, ou

$-(SO_2)NHR_{10}$ onde R_{10} é fenil opcionalmente substituído;

se R_1 é 4-(morfolin-4-il)fenil, então R_2 não é piridinil, 2-fluorofenil, benzo[d][1,3]dioxolil, 2-metóxifenil, 2,6-dimetóxifenil, 3-acetamidofenil, 3-carbóxifenil, 2-(hidróximetil)fenil, furanil, ou 3-(hidróxietilcarbamoil)fenil;

se R_1 é clorofenil, então R_2 não é fenil substituído com piperidin-1-il-carbonil ou $NH(CO)NR_{12}$ em que R_{12} é fenil substituído com trifluorometil ou um ou mais halogênios;

se R_1 é piperazinil opcionalmente substituído então R_2 não é 3-aminofenil;

se R_1 é 4-clorofenil, então R_2 não é 4-carbóxifenil, 3-((2-dimetilamino)2-etilcarbamoil)fenil, ou 4-((2-dimetilamino)etilcarbamoil)fenil; e

se R_1 é 4-(2-hidróxi-etil)fenil ou 4-(hidróxietil)fenil, então R_2 não é 2-metóxifenil ou 2-fluorofenil; e

adicionalmente contanto que R_2 não seja fenil substituído com $-NHC(O)R_{11}$ onde R_{11} é aril opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de halo, hidróxi,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

alcóxi menor opcionalmente substituído com amino opcionalmente substituído, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e amino opcionalmente substituído; ou

R_1 é 

em que A é escolhido dos grupos aril, cicloalquil e heterocicloalquil, cada um dos grupos tendo de 5 a 7 átomos de anel incluindo os átomos compartilhados com o anel aromático de 6 membros e cada um dos grupos sendo opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

amino opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil menor, alquil menor substituído com

hidróxi, e alquil menor substituído com alcóxi menor,

alcóxi menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi e amino opcionalmente substituído, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, trifluorometil, e amino opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

alcóxi menor, e

alquil menor substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, trifluorometil, e amino opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R_1 é escolhido de (1-hidróxiciclobutil)fenil, (1,1,1-trifluoro-2-hidróxipropan-2-il)fenil, (2,2,2-trifluoro-1-hidróxietil)fenil, (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidróxipropan-2-il)fenil, (2-hidróxi-2-metilpropóxi)-3-metóxifenil, (2-hidróxietil)(metil)amino)-3-metóxifenil, (2-metóxietil)(metil)amino)-3-metóxifenil, (1-hidróxietil)fenil, 3,4-dimetóxifenil, 3-metóxifenil, 4-etóxi-3-metóxifenil, 4-hidróximetil-3-metóxifenil, 3-hidróximetil-4-metóxifenil, 2-fluoro-4-metóxifenil, 4-(dimetilamino)propóxi-3-metóxifenil, 4-hidróxipropóxi-3-metóxifenil, 4-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)fenil, 4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenil, 4-metóxi-3-(pirrolidin-1-il)fenil, 3-metóxi-4-(pirrolidin-1-il)fenil, 3-metóxi-4-(propan-2-ilóxi)fenil, 3-metóxi-4-

(morfolin-4-il)fenil, 4-(pirrolidin-1-il)fenil, 4-(3-hidróxipirrolidinil)fenil, 4-(4-hidróxipiperidinil)-3-metóxifenil, 4-(3-hidróxiazetidinil)-3-metóxifenil, 4-(3-hidróxipirrolidinil)-3-metóxifenil, 4-(2-metóxipropan-2-il)fenil, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metóxifenil, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil, 4-(3-hidróxi-3-metilpiperidinil) fenil, e 3-hidróximetilfenil.

Em algumas modalidades, R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

alcóxi menor opcionalmente substituído com amino opcionalmente substituído, e

alquil menor opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e amino opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e alquil menor,

alcóxi menor, e

alquil menor substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi menor, e amino opcionalmente substituído.

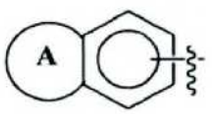
Em algumas modalidades, R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi,

heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi e alquil menor,

alcóxi menor, e

alquil menor substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi e alcóxi menor.

Em algumas modalidades, R_1 é escolhido de (1-hidróxietil)fenil, 3,4-dimetóxifenil, 3-metóxifenil, 4-etóxi-3-metóxifenil, 4-hidróximetil-3-metóxifenil, 3-hidróximetil-4-metóxifenil, 2-fluoro-4-metóxifenil, 4-(dimetilamino)propóxi-3-metóxifenil, 4-hidróxipropóxi-3-metóxifenil, 4-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)fenil, 4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenil, 4-metóxi-3-(pirrolidin-1-il)fenil, 3-metóxi-4-(pirrolidin-1-il)fenil, 3-metóxi-4-(propan-2-ilóxi)fenil, 3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil, 4-(pirrolidin-1-il)fenil, 4-(3-hidróxipirrolidinil)fenil, 4-(4-hidróxipiperidinil)-3-metóxifenil, 4-(3-hidróxiazetidinil)-3-metóxifenil, 4-(3-hidróxipirrolidinil)-3-metóxifenil, 4-(2-metóxipropan-2-il)fenil, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metóxifenil, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil, 4-(3-hidróxi-3-metilpiperidinil)fenil, e 3-hidróximetilfenil.

Em algumas modalidades, R_1 é 

Em algumas modalidades, A é um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de O e N. Em algumas modalidades, o grupo heterocilcloalquil é substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil menor e oxo. Em algumas modalidades, o heteroátomo N é substituído por alquil menor.

Em algumas modalidades, R_1 é escolhido de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il, 4-metil-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4]oxazin-6-il, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il, 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-il, e 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-5-il.

Em algumas modalidades, R_2 é escolhido de heteroaril opcionalmente substituído;

dihidrobenzoxazinil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil menor, halo, e oxo,

dihidroquinoxalinil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil menor e oxo;

dihidrobenzodiazolil opcionalmente substituído com oxo;

dihidroindolil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil menor e oxo, e

fenil substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil opcionalmente substituído, ciano, nitro, alcóxi menor, halo, sulfonil, amino opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R_2 é escolhido de piridinil opcionalmente substituído, pirimidinil, tiofenil,

quinolinil opcionalmente substituído com amino,

indazolil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de carbamoil, halo, alquil menor, e amino,

indolil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil menor, carbamoil,

benzoimidazolil opcionalmente substituído com metil ou amino,

benzotiozolil opcionalmente substituído com alquil menor,

benzoxazolil,

benzotriazolil,

quinoxalinil opcionalmente substituído com amino,

quinazolinil opcionalmente substituído com amino, dihidrobenzoxazinil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de metil, halo, e oxo,

1H-pirrolo[3,2-b]piridinil,

dihidrobenzoxazinil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil menor, halo, e oxo,

dihidroindolil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil menor e oxo, e

fenil substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil opcionalmente substituído, ciano, cloro, fluoro, nitro, metóxi, sulfonil, heteroaril, amino, e

$NHC(O)R_{12}$ em que R12 é alquil menor.

Em algumas modalidades, R_2 é escolhido de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il, 1,3-benzoxazol-5-il, 2H-1,3-benzodioxol-5-il, 2,3-dihidro-1H-indol-6-il, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il, 1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il-etan-1-ona-6-il, 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il, 2-aminoquinazolin-6-il, 2-hidróxietil-2H-indazol-6-il, 1-hidróxietil-2H-indazol-6-il 1H-indazol-7-il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il, 3-(dietilamino)metil-1H-indazol-6-il, 1,2-dihidroquinoxalin-2-ona-6-il, 1,2-dihidroquinolin-2-ona-6-il, 1H-pirazol-4-il, 1,3-tiazol-5-il, 2-metil-1,3-benzotiazol-5-il, 1'2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona-6-il, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il, 3-(1,3-tiazol-4-

ilmetilideno)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-il, 1-metil-1H-indazol-6-il, (N,N-dimetilaminocarbonil)indol-6-il, 1,3-benzotiazol-5-il, 1,3-benzotiazol-6-il, 1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona-6-il, 2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 3-etil-1H-indazol-6-il, 1H-indol-2-il, 1H-indol-3-il, 4-fluoro-1H-indazol-6-il, 1H-1,2,3-benzotriazol-6-il, 2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona-6-il, 1H-1,3-benzodiazol-6-il, 1H-indol-6-il, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il, 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il, 2-oxoindolin-6-il, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il, 3-amino-1H-indazol-5-il, 3-amino-1H-indazol-6-il, 3-carbamoil-1H-indazol-6-il, 3-metil-1H-indazol-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il, 4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenil, 5-fluoro-1H-indazol-6-il, e indolin-6-il.

Em algumas modalidades, R_2 é escolhido de heteroaril opcionalmente substituído, dihidrobenzoxazinil opcionalmente substituído com alquil menor e oxo, e fenil substituído com um ou mais grupos escolhidos de opcionalmente substituído alquil, ciano, nitro, alcóxi menor, halo, sulfonil, amino opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, R_2 é escolhido de piridinil opcionalmente substituído, pirimidinil, tiofenil, quinolinil opcionalmente substituído com amino, indazolil opcionalmente substituído com halo, carbamoil, metil ou amino, indolil, indolinil opcionalmente substituído com um

ou dois grupos escolhidos de alquil menor e oxo, benzoimidazolil opcionalmente substituído com metil ou amino, benzotiozolil, benzoxazolil, benzotriazolil, quinoxalinil opcionalmente substituído com amino, quinazolinil opcionalmente substituído com amino, dihidrobenzoxazinil opcionalmente substituído com metil e oxo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinil, e fenil substituído com um ou mais grupos escolhidos de opcionalmente substituído alquil, ciano, cloro, fluoro, nitro, metóxi, sulfonil, heteroaril, amino, e $NHC(O)R_{12}$ onde R_{12} é alquil menor.

Em algumas modalidades, R_2 é escolhido de 1H-1,3-benzodiazol-6-il, 1H-indol-6-il, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il, 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il, 2-oxoindolin-6-il, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il, 3-amino-1H-indazol-5-il, 3-amino-1H-indazol-6-il, 3-carbamoil-1H-indazol-6-il, 3-metil-1H-indazol-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il, 4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenil, 5-fluoro-1H-indazol-6-il, e indolin-6-il.

Em algumas modalidades, R_2 é escolhido de piridinil opcionalmente substituído, pirimidinil, tiofenil, quinolinil opcionalmente substituído com amino, indazolil opcionalmente substituído com metil ou amino, indolil, benzoimidazolil opcionalmente substituído com metil ou amino, benzotiozolil, benzoxazolil, benzotriazolil, quinoxalinil opcionalmente substituído com amino, quinazolinil opcionalmente substituído com amino, dihidrobenzoxazinil opcionalmente substituído com metil e

oxo, e fenil substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil opcionalmente substituído, ciano, cloro, fluoro, nitro, metóxi, sulfonil, heteroaril, amino, e NHC(O)R_{12} onde R_{12} é alquil menor.

Em algumas modalidades, R_2 é escolhido de 3-metilfenil, 4-metilfenil, 3-nitrofenil, 3-[(etilamino)metil]fenil, 4-[(etilamino)metil]fenil, 3-(trifluorometil)fenil, 3-metóxifenil, 4-piridinil, 3-piridinil, 4-cianofenil, 3-cianofenil, 4-clorofenil, 3-clorofenil, 4-cloro-3-metilfenil, 3-cloro-4-metilfenil, 4-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluoro-3-metilfenil, 3-fluoro-4-metilfenil, 3,4-difluorofenil, 4-sulfonamidofenil, 3-sulfonamidofenil, 4-metanosulfonilfenil, 3-metanosulfonilfenil, 2-fluoropiridin-4-il, 5-metilpiridin-3-il, 5-cloropiridin-3-il, pirimidin-5-il, (4-acetilpiperazin-1-il)metilfenil, (3-acetilpiperazin-1-il)metilfenil, (3-piperazin-1-ilmetil)fenil, (4-piperazin-1-ilmetil)fenil, 3-acetamidofenil, 4-acetamidofenil, 4-aminofenil, 3-aminofenil, tiofen-3-il, tiofen-2-il, 1H-indazol-5-il, 1H-indazol-6-il, 3-amino-1H-indazol-5-il, 1-metil-1H-indazol-5-il, 1-metil-1H-indazol-6-il, 3-metil-1H-indazol-5-il, 2,3-dimetil-2H-indazol-5-il, 3-amino-1H-indazol-6-il, 3-amino-1H-indazol-5-il, 4-(1H-imidazol-2-il)fenil, 4-(1H-imidazol-5-il)fenil, 3-(1H-imidazol-5-il)fenil, quinolin-6-il, 2-aminoquinolina-6-il, 3-aminoquinolina-6-il, 1,3-benzotiazol-5-il, 1,3-benzotiazol-6-il, 2-aminoquinazolina-6-il, 3-(1,3-tiazol-2-il)fenil, 4-(1,3-tiazol-2-il)fenil, 3-(1,3-tiazol-2-il)fenil, 1,2-dihidropiridin-2-ona-5-il, 4-(1,3-oxazol-2-il)fenil, 3-(1,3-oxazol-2-il)fenil, 2-aminopiridina-5-il, 1H-1,2,3-

benzotriazol-6-il, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il, 1,3-benzoxazol-5-il, 1,3-benzoxazol-6-il, 1H-indol-6-il, 1H-indol-5-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il, 2-amino-1H-1,3-benzodiazol-6-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il, 2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona-6-il, 1H,2H,3H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-7-il, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 2-hidróxiquinolin-6-il, 1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona-5-il, e quinoxalin-2-ol-7-il.

Também é fornecida pelo menos uma entidade química escolhida de:

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-{3-[(etilamino)metil]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

3-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-

il}benzonitrila;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

4-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}benzeno-1-sulfonamida;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-{4-[(etilamino)metil]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(4-clorofenil)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(3-clorofenil)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(4-metanosulfonilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

4-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}benzonitrila;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

3-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}benzeno-1-sulfonamida;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(3-metanosulfonilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(4-fluoro-3-metilfenil)imidazo

[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(3-fluoro-4-metilfenil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(3-cloro-4-metilfenil)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(5-metilpiridin-3-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(5-cloropiridin-3-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-{4-[(4-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}fenil)metil]piperazin-1-il}etan-1-ona;

1-{4-[(3-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}fenil)metil]piperazin-1-il}etan-1-ona;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(piperazin-1-ilmetil)fenil] imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil] imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil) imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}fenil)acetamida;

6-(3-aminofenil)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin -8-amina;

N-(4-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}fenil)acetamida;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-

8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(quinolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinazolin-2-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

3-amino-5-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinolin-2-amina;

6-(4-aminofenil)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

7-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-

3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

5-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona;

6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

(3-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)metanol;

5-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}piridin-2-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(1,3-oxazol-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)etan-1-ol;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]imidazo

[1,2-a]pirazin-8-amina;

(5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)metanol;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-{1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1,3-benzoxazol-5-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1,3-benzoxazol-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1H-indol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinolin-3-amina;

2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-

il]amino}fenil)propan-2-ol;

5-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-amina;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-amina;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

7-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinolin-2-ol;

2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol;

6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-amina;

(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)metanol;

6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[6-(3-amino-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina;

N-{4-[3-(dimetilamino)propóxi]-3-metóxifenil}-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

3-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)propan-1-ol;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-metóxi-3-(pirrolidin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-

2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

7-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinoxalin-2-ol;

7-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona;

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-amina;

N-(2-fluoro-4-metóxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(pirrolidin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-7-amina;

1-(4-{[6-(3-amino-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)etan-1-ol;

6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina;

6-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

N-(3,4-dimetóxifenil)-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-amina;

6-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-amina;

N-[6-(2-aminoquinazolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina;

2-metil-2-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo

[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-1-ol;

6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina;

(2-metóxi-5-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)metanol;

6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina;

7-{8-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinoxalin-2-ol;

1-(4-{[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)etan-1-ol;

6-(1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(propan-2-ilóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

5-(8-{[3-metóxi-4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina;

2-(4-{[6-(2-aminoquinazolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

2-(4-{[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

6-(8-{[4-(2-hidróxipropan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

6-(1H-indazol-6-il)-N-(3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-

8-amina;

2-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

2-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)piperidin-4-ol;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol;

2-(4-{[6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

2-(4-{[6-(1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)azetidin-3-ol;

2-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol

2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

2-(4-{[6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

2-(4-{[6-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

2-(4-{[6-(3-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1-metil-1H-1,3-

benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)quinazolin-2-amina;
1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol;
1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)pirrolidin-3-ol;
6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(2-metóxipropan-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
N-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metóxifenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;
1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol; e
N-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Também é fornecida pelo menos uma entidade química escolhida de:
6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina;
5-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina;
6-(8-{[4-(2-hidróxipropan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-4-metilpiperidin-4-ol;

2-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)(metil)amino]etan-1-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol;

4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenol;

2-(4-{[6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpirrolidin-3-ol;

N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol;

(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)pirrolidin-3-ol;

(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)pirrolidin-3-ol;

[4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(5-fluoro-1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

2-[1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-il]propan-2-ol;

(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol;

N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(3-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilpirrolidin-3-ol;

6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

4-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-metóxi-1-N-(2-metóxietil)-1-N-metilbenzeno-1,4-diamina;

4-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-ol;

6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(8-{[4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

1-(4-{[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-2-ol;

N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

2-(4-{[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol;

2-metil-2-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-1-ol;

2-metil-2-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}propan-1-ol;

2,2,2-trifluoro-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)etan-1-ol;

2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol;

6-(8-{[4-(4-hidróxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

4-metil-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-4-ol;

1-(4-{[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(1-metóxi-2-metilpropan-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

4-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-ol;

6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1,1,1-trifluoro-2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-2-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)ciclobutan-1-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}

-2-metóxifenil)-3-metilpiperidin-3-ol;

4-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1-N-(2-metóxietil)-1-N-metilbenzeno-1,4-diamina;

6-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-carboxamida;

2-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)(metil)amino]etan-1-ol;

1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol;

6-(1H-indol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

2-(4-{[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol;

6-(8-{[4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

2-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol;

6-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

2-(4-{[6-(3-amino-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol;

5-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-amina; e

2-(4-{[6-(3-amino-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-

il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Também é fornecida pelo menos uma entidade química escolhida de:

(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilpirrolidin-3-ol;

(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilpirrolidin-3-ol;

7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona;

N,N-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona;

1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-2-ol;

N-metil-2-(4-{[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)acetamida;

N-[3-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]metanosulfonamida;

N-[4-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]metanosulfonamida;

[(2S)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol;

[(2R)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol;

6-(8-{[4-(2-hidróxi-2-metilpropil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-4-metilpiperidin-4-ol;

N-(2-hidróxietil)-N-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indol-3-carboxamida;

6'-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1^1,2^1-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;

3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol;

4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenol;

N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(6-metóxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N,N-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(5-metóxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina;

7-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona;

4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-metil-N-(oxan-4-il)benzamida;

6-(3-etil-1H-indazol-6-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

2,2-difluoro-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilazetidin-3-ol;

6-(1H-indol-2-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-

a]pirazin-8-amina;

(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)pirrolidin-3-ol;

1-(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil] imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

7-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino} imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4] oxazin-2-ona;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(2-metóxietóxi)fenil] imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

4-{[6-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-propilbenzamida;

6-(8-{[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(1H-indol-3-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il) propan-2-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

(3E)-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-(1,3-tiazol-4-ilmetilideno)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-(oxan-4-il)benzamida;

6-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-[3-metóxi-4-

(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(2-metóxietóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)quinazolin-2-amina;

6-(8-{[4-(4-hidróxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[(2S)-oxolan-2-ilmetóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(3-etil-1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol;

6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-indol-6-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(piridin-4-ilóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

(3E)-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-(piridin-4-ilmetilideno)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-(oxetan-3-il)benzamida;

6-{3-[(dietilamino)metil]-1H-indazol-6-il}-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]-3-metilazetidin-3-ol;

[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]metanol;

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,3-tiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

{4-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]morfolin-2-il}metanol;

1-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]piperidin-4-ol;

N-etil-N-(2-hidróxietil)-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}benzamida;

2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)-N-metilacetamida;

7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2-dihidroquinolin-2-ona;

6-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-[4-

(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]-4-metilpiperidin-4-ol;

ácido 4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxibenzóico;

6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]azetidin-3-ol;

3,3-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

2-(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol;

2-[etil(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)amino]etan-1-ol;

6-(1H-indazol-7-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-[8-({4-[etil(2-hidróxietil)amino]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

N-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol;

2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2H-indazol-2-il]etan-1-ol;

3-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-

il]amino}fenóxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol;

3-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol;

2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)-N-metilacetamida;

2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-N-metilacetamida;

2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-N-metilacetamida;

ácido 2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)acético;

N-(2-hidróxietil)-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxibenzamida;

6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-indazol-6-il)-N-{3-metóxi-4-[(2R)-oxolan-2-ilmetóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[(2R)-oxolan-2-ilmetóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-(2-hidróxietil)-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-metilbenzamida;

2-[(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)(metil)amino]etan-1-ol;

N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-metilbenzamida;

1-(2-fluoro-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol;

(3S)-1-(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol;

2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-1-il]etan-1-ol;

6-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina;

N-[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2-metilpropan-2-ol;

(3R)-3-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona;

N-(2-hidróxietil)-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}benzamida;

6-(8-{[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;

1-(4-{[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2-metilpropan-2-ol;

(3R)-1-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol;

2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)etan-1-ol;

1-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilazetidin-3-ol;

ácido 4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}benzóico;

N-[3-etóxi-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-propilbenzamida;

1-(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol;

3-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol;

6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)-N-[4-(1,4-oxazepan-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(8-{[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2-metilpropan-2-ol;

2-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)propan-2-ol;

6-(8-{[4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

N-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(4-{[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol;

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina;

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina;

1-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]etan-1-ona;

1-[7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]etan-1-ona;

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona;

(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol;

5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

1-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(8-{[4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

2-[4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperazin-1-il]etan-1-ol;

6-(1H-indazol-4-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(piperazin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona;

6-{1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1-metil-1H-indol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1,3-benzoxazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol;

6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

6-[8-({4-[(3R)-3-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il]fenil}amino)

imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-[8-({4-[(3R)-3-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il]fenil}amino) imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol;

(3S)-3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il) imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol;

(3R)-3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol;

(3R)-3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol;

6-(8-{[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

6-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-[4-morfolin-4-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1,3-benzoxazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-indazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol;

(3S)-3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il) imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino} fenil)-3-metilazetidin-3-ol;

N-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil}-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

2-[etil(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-

il]amino}fenil)amino]etan-1-ol;

1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol;

7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona;

6-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2-metilpropan-2-ol;

6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperazin-2-ona;

6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(1,4-oxazepan-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol;

(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol;

(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpi rrolidin-3-ol;

(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpirrolidin-3-ol;

6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-

6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

6-(8-{[4-(3-hidróxiazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilpirrolidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol;

1-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol;

1-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol;

1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol;

1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol;

6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

6-(8-{[4-(3-hidróxiazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;

5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona;

4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N,N-dimetilbenzeno-1-sulfonamida;

6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina;

2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol;

4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)tiomorfolina-1,1-diona;

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(2-metilmorfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Também é fornecida pelo menos uma entidade química escolhida de:

N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol,

N,6-bis[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

2-[1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-il]etan-1-ol,

6-[3-(morfolin-4-il)fenil]-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indol-3-il]etan-1-ol,

[1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-il]metanol,

1-[4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperazin-1-il]etan-1-ona,

6-(5-cloro-8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,

5-cloro-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo

[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
N-metil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-3-amina,
6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-{7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il}fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
5-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,
N-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil}-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
N-[6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina,
[(2R)-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il]metanol,
6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-(metóximetil)-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona,
5-cloro-6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-amina,
[(2S)-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il]metanol,
7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona,
5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-(morfolin-4-il)benzonitrila,

6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-3-metil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-3-metil-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

5-metil-6-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

5-etil-6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

1-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

6-(3-metil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,

1,3-dimetil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]propan-2-ol,

6-(4-fluoro-1H-indol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-(morfolin-4-il)benzamida,

5-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

5-(5-metil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

[2-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]metanol,

1-metil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]

pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il]etan-1-ol,
(3R)-2,2-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}
imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-ol,
6-(1H-indazol-6-il)-N-{3-metóxi-4-[4-(2-metóxietil)
piperazin-1-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
2-(4-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo
[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperazin-1-il)etan-1-ol,
1-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]
pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]etan-1-ol,
2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]
pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]etan-1-ol,
2-{[5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]
pirazin-6-il)piridin-3-il]amino}etan-1-ol,
N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-metil-6-{1H-pirrolo
[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
(3S)-2,2-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}
imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-ol,
N-{4-[4-(3-fluoropropil)piperazin-1-il]fenil}-6-(1H-
indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(oxan-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]
pirazin-8-amina,
N-[4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)
imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-(2-metóxietóxi)-4-(morfolin-4-il)
fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]
imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
N-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-
il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-

metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

2,2-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-ona,

6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(metóximetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-2-metilpropan-2-ol,

[(2S)-4-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol,

N-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

6-(1H-indazol-6-il)-N-{3-metóxi-4-[(2-metóxietóxi)metil]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

2-[2-(morfolin-4-il)-5-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenóxi]etan-1-ol,

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(3-metóxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-3-amina,

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,5-naftiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

3-etil-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol,

N-[4-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

N-[4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

[(2R)-4-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol,

N-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)

imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)pirrolidin-3-ol,
(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)pirrolidin-3-ol,
N-[4-(3-fluoroazetidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
N,N-dietil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina,
(3S)-3-hidróxi-3-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,
N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(quinoxalin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
(3R)-3-hidróxi-3-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,
6-(1H-indazol-6-il)-N-{3-metóxi-4-[(2S)-oxolan-2-ilmetóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,
6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona,
(3S)-1-{4-[(6-{1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}pirrolidin-3-ol,
(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol,
6-[8-({4-[(3R)-3-hidróxipirrolidin-1-il]-3-metóxifenil}

amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,

N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

6-[8-({4-[(3R)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,

6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,

1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol,

(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol,

(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol,

2-[3-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]propan-2-ol,

6-(5-metil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona,

N-etil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina,

2-[4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)piperazin-1-il]etan-1-ol,

6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]-3-metóxifenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,

2-(5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-(morfolin-4-il)fenóxi)etan-1-ol,

(3S)-1-(4-{[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]

pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol,
6-(5-metil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,
2-metil-1-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2H-indazol-2-il]propan-2-ol,
2-metil-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}propan-2-ol,
(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol,
2-[4-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]propan-2-ol,
6-(1H-indazol-6-il)-3-metil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
N-(2-hidróxietil)-N-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
5-cloro-6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
N-(2-hidróxietil)-2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)acetamida,
1-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilazetidin-3-ol,
1-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol,
2-metil-1-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-1-il]propan-2-ol,
6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(oxan-4-ilóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-5-metil-N-[4-

(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
2-metil-2-(4-{[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-1-ol,
1-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)etan-1-ona,
1-[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-3-metilureia,
1-[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-3-etilureia,
1-{2-etóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}-3-metilazetidin-3-ol,
1-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}-3-metilazetidin-3-ol,
6-(1H-indol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazol[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(oxan-4-ilóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona,
6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-N,N-dimetilacetamida,
3-metil-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}azetidin-3-ol,
1-metil-5-(5-metil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,
1-etil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-5-etil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

6-(5-etil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,

(3S)-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-3-ol,

(3S)-1-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-3-ol,

2-(1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-4-il)etan-1-ol,

2-[6-(5-metil-8-{[4-(rnorpholin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]etan-1-ol,

1-[4-({6-[3-(2-hidróxietil)-1H-indazol-6-il]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il}amino)fenil]-3-metilazetidin-3-ol,

6-[8-({4-[(2R)-2-(hidróximetil)morfolin-4-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,

6-[8-({4-[(2S)-2-(hidróximetil)morfolin-4-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,

5-(5-etil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

5-etil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)piperidin-3-ol,

N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-8-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

[(3R)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-3-il]metanol,

[(3S)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-3-il]metanol,

(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)piperidin-3-ol,

(1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-4-il)metanol,

[(2R)-4-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)morfolin-2-il]metanol,

[(2S)-4-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)morfolin-2-il]metanol,

4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)ciclohexan-1-ol,

6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-{2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il}fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

2-[6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]etan-1-ol,

[(2S)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)morfolin-2-il]metanol,

[(2R)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)morfolin-2-il]metanol,

2-[1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-il]etan-1-ol,

6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-{8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

[(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-il]metanol,

[(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-il]metanol,

5-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[3-metóxi-

4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
2-[6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo
[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indol-3-il]etan-1-ol,
(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo
[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol,
[1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-
a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-il]metanol,
(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo
[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol,
[(2S)-4-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-
a]pirazin-8-il)amino]fenil}morfolin-2-il]metanol,
[(2R)-4-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-
a]pirazin-8-il)amino]fenil}morfolin-2-il]metanol,
2-[1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-
il]amino}fenil)pirrolidin-3-il]etan-1-ol,
6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(oxan-4-ilmetóxi)fenil]imidazo
[1,2-a]pirazin-8-amina,
N-[5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]
pirazin-6-il)piridin-3-il]acetamida,
6-(8-{[3-metóxi-4-(oxan-4-ilóxi)fenil]amino}imidazo[1,2-a]
pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona,
6-(1H-indol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-
metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,
6-(1H-indol-6-il)-5-metil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo
[1,2-a]pirazin-8-amina,
1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-5-
metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-
metilpiperidin-4-ol,
N-[3-metóxi-4-(oxan-4-ilóxi)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]
piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-{2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il}fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, e 6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(oxan-4-ilmetóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina,

1-(4-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperazin-1-il)etan-1-ona,

5-(8-{[3-(2-hidróxietóxi)-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

[(3S)-1-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}pirrolidin-3-il]metanol,

5-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-N-metilpiridin-3-amina,

5-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

5-[8-({4-[(3R)-3-hidróxipiperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona,

(3R)-1-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-3-ol,

4-metil-7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona,

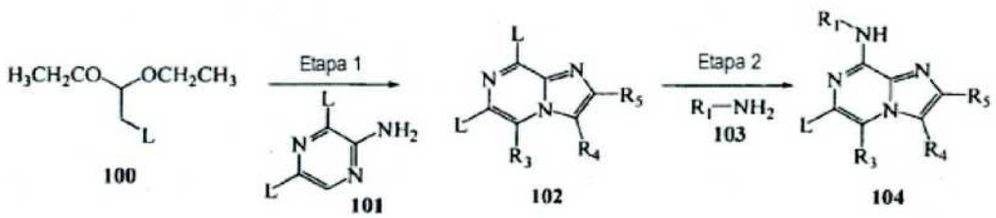
[(2R)-4-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}morfolin-2-il]metanol, e

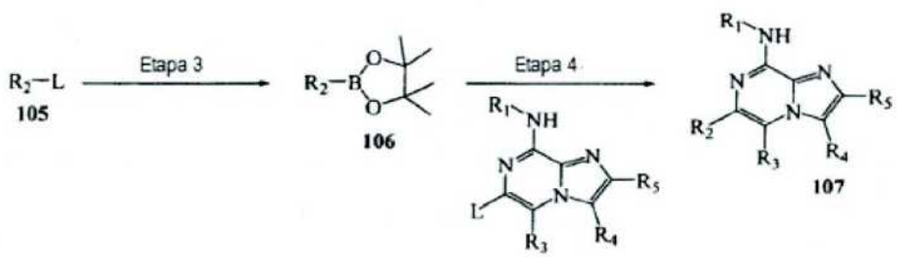
(3R)-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-3-ol, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em todos os exemplos antecedentes, as entidades químicas podem ser administradas sozinhas, como misturas, ou em combinação com outros agentes ativos.

Os métodos para obter os novos compostos descritos aqui serão aparentes aos de habilidade ordinária na técnica, os procedimentos apropriados sendo descritos, por exemplo, nos esquemas de reação e exemplos abaixo, e nas referências citadas aqui.

Esquema de reação 1





Referindo-se ao esquema de reação 1, etapa 1, um excesso (tal como aproximadamente 3,5 equivalentes) de um composto de fórmula 100, onde L é um grupo de saída, tal como brometo, é combinado com uma solução aquosa de ácido (tal como brometo de hidrogênio aquoso 48%), e a mistura é agitada em refluxo por aproximadamente 2 h. A mistura é resfriada a aproximadamente 40°C e base (tal como bicarbonato de sódio sólido) é adicionada. A mistura de reação é filtrada e um composto de fórmula 101, onde L é um grupo de saída, tal como brometo, é adicionado, e a mistura de reação é agitada em refluxo por aproximadamente 16 h. O produto, um composto de fórmula 102, é isolado e

opcionalmente purificado.

Referindo-se ao esquema de reação 1, etapa 2, uma solução de um composto de fórmula 103 em um solvente polar, tal como N,N-dimetilformamida é adicionado um excesso (tal como aproximadamente 1,3 equivalentes) a um composto de fórmula 102, onde L é um grupo de saída, tal como brometo. Uma base orgânica, tal como N,N-diisopropiletilamina é adicionada e a mistura é agitada em aproximadamente 120°C por aproximadamente 13 h. O produto, um composto de fórmula 104, é isolado e opcionalmente purificado.

Referindo-se ao esquema de reação 1, etapa 3, uma mistura de um composto de fórmula 105, onde L é um grupo de saída, tal como brometo, é combinada com um excesso de bis(pinacolato)diboron (tal como aproximadamente 1,1 equivalente) e um excesso de uma base inorgânica (tal como aproximadamente 3,0 equivalentes), tal como acetato de potássio em um solvente polar, tal como sulfóxido de dimetila. A mistura de reação é aspergida com nitrogênio e agitada por aproximadamente 5 min. A mistura de reação é tratada com aproximadamente 0,2 equivalente de dicloro 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) diclorometano e agitada em aproximadamente 80°C por aproximadamente 3 h. O produto, um composto de fórmula 106, é isolado e opcionalmente purificado.

Referindo-se ao esquema de reação 1, etapa 4, um excesso de composto de fórmula 106 (tal como aproximadamente 1,1 equivalente) e um composto de fórmula 104 onde L é um grupo de saída, tal como brometo é captado em uma solução aquosa de base (tal como carbonato de sódio 1 M) e um solvente inerte, tal como 1,4-dioxano. A mistura

de reação é aspergida com nitrogênio e agitada por aproximadamente 5 min. A mistura resultante é tratada com aproximadamente 0,1 equivalente de tetrakis (trifenilfosfina)paládio (0) e reagida sob irradiação microonda em aproximadamente 135°C por aproximadamente 30 min. O produto resultante, um composto de fórmula 107, é isolado e opcionalmente purificado.

Consequentemente, é fornecido um método de tratamento de um paciente, por exemplo, um mamífero, tal como um humano, tendo uma doença responsiva à inibição de atividade de Syk, compreendendo a administração ao paciente tendo tal doença, uma quantidade eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui.

Em algumas modalidades, as entidades químicas descritas aqui podem também inibir outras quinases, tal que a doença, os sintomas de doença, e as condições associadas com estas quinase sejam também tratadas.

Os métodos de tratamento também incluem inibir a atividade de Syk e/ou inibir a atividade de célula B, ao inibir a ligação de ATP ou hidrólise por Syk ou por algum outro mecanismo, *in vivo*, em um paciente sofrendo de uma doença responsiva à inibição da atividade de Syk, ao administrar uma concentração eficaz de pelo menos uma entidade química escolhida descrita aqui. Um exemplo de uma concentração eficaz seria essa concentração suficiente para inibir a atividade de Syk *in vitro*. Uma concentração eficaz pode ser experimentalmente verificada, por exemplo, ao analisar a concentração de sangue da entidade química, ou teoricamente, ao calcular a biodisponibilidade.

Em algumas modalidades, a condição responsiva à

inibição da atividade de Syk e/ou atividade de célula B é câncer, um distúrbio alérgico e/ou uma doença autoimune e/ou inflamatória, e/ou uma reação inflamatória aguda.

Também é fornecido um método de tratamento de um paciente tendo câncer, um distúrbio alérgico e/ou uma doença autoimune e/ou inflamatória, e/ou uma reação inflamatória aguda, ao administrar uma quantidade eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui.

Em algumas modalidades, as condições e doenças que podem ser afetadas usando entidades químicas descritas aqui incluem, mas não são limitadas a: distúrbios alérgicos incluindo, mas não limitados ao eczema, rinite alérgica ou coriza, febre de feno, asma brônquica, urticaria e alergias alimentares, e outras condições atópicas; doenças autoimunes e/ou inflamatórias incluindo, mas não limitadas à psoríase, Doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, doença de Sjogren, rejeição ao tecido enxertado, e rejeição hiperaguda de órgãos transplantados, asma, lúpus sistêmico eritematoso (e glomerulonefrite associada), dermatomiosíte, esclerose múltipla, escleroderma, vasculite (ANCA-associada e outras vasculites), estados hemolíticos e trombocitopênicos autoimunes, síndrome de Goodpasture (e glomerulonefrite associada e hemorragia pulmonar), aterosclerose, artrite reumatóide, purpura trombocitopênica idiopática crônica (ITP), doença de Addison, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, diabetes, choque séptico, miastenia gravis, e similares; reações inflamatórias agudas incluindo, mas não limitadas à queimadura de pele, doença pélvica inflamatória, doença de intestino inflamatório, uretrite, uvite, sinusite, pneumonite, encefalite,

meningite, miocarditis, nefrite, osteomielite, miosite, hepatite, gastrite, enterite, dermatite, gengivite, apendicite, pancreatite, e cholocistite; doença renal policística, e câncer incluindo, mas não limitado a, linfoma de célula B, linfoma (incluindo linfoma de Hodgkins e não Hodgkins), leucemia de célula de pelo, mieloma múltiplo, leucemia mielóide crônica e aguda, e leucemia linfocítica crônica e aguda.

Syk é um inibidor conhecido de apoptose em células B de linfoma. A apoptose defeituosa contribui à patogênese e resistência ao fármaco de leucemias e linfomas humanos. Assim, adicionalmente é fornecido um método de promover ou induzir a apoptose em células expressando Syk compreendendo contatar a célula com pelo menos uma entidade química descrita aqui.

Também são fornecidos métodos de tratamento em que pelo menos uma entidade química descrita aqui é o único agente ativo dado a um paciente e também inclui os métodos de tratamento em que pelo menos uma entidade química descrita aqui é dados a um paciente em combinação com um ou mais agentes ativos adicionais.

Assim em algumas modalidades, um método de tratamento de câncer, um distúrbio alérgico e/ou uma doença autoimune e/ou inflamatória, e/ou uma reação inflamatória aguda compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui, junto com um segundo agente ativo, que pode ser útil para tratar um câncer, um distúrbio alérgico e/ou uma doença autoimune e/ou inflamatória, e/ou uma reação inflamatória aguda. Por exemplo, o segundo

agente pode ser um agente antiinflamatório. O tratamento com o segundo agente ativo pode ser antes do, concomitante com, ou após o tratamento com pelo menos uma entidade química descrita aqui. Em algumas modalidades, pelo menos uma entidade química descrita aqui é combinada com outro agente ativo em uma única forma de dosagem. Os terapêuticos antitumor apropriados que podem ser usados em combinação com pelo menos uma entidade química descrita aqui incluem, mas não são limitados a, agentes quimioterapêuticos, por exemplo, mitomicina C, carboplatina, taxol, cisplatina, paclitaxel, etoposídeo, doxorubicina, ou uma combinação compreendendo pelo menos um dos agentes quimioterapêuticos antecedentes. Os agentes antitumor radioterapêuticos podem também ser usados, sozinhos ou em combinação com agentes quimioterapêuticos.

As entidades químicas descritas aqui podem ser úteis como agentes quimiosensibilizantes, e assim podem ser úteis em combinação com outros fármacos quimioterapêuticos, em particular, fármacos que induzem apoptose.

Um método para aumentar a sensibilidade das células cancerosas à quimioterapia, compreendendo administrar a um paciente se submentendo à quimioterapia, um agente quimioterapêutico junto com pelo menos uma entidade química descrita aqui em uma quantidade suficiente para aumentar a sensibilidade de células cancerosas ao agente quimioterapêutico é também aqui fornecido.

Os exemplos de outros fármacos quimioterapêuticos que podem ser usadas em combinação com entidades químicas descritas aqui incluem inibidores de topoisomerase I (camptotesina ou topotecan), inibidores de topoisomerase II

(por exemplo, daunomicina e etoposídeo), agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, melfalano e BCNU), agentes direcionados de tubulina (por exemplo, taxol e vinblastina), e agentes biológicos (por exemplo, anticorpos, tais como anticorpo anti CD20, IDEC 8, imunotoxinas, e citocinas).

Em algumas modalidades, as entidades químicas descritas aqui são usadas em combinação com Rituxan® (Rituximab) ou outros agentes que trabalham ao seletivamente esgotar as células B CD20+.

São incluídos aqui os métodos de tratamento em que pelo menos uma entidade química descrita aqui é administrada em combinação com um agente antiinflamatório. Os agentes antiinflamatórios incluem, mas não são limitados a NSAIDs, inibidores de enzima de ciclooxgenase não específica e COX-2 específicos, compostos de ouro, corticosteróides, metotrexato, antagonistas de receptores de receptor de fator de necrose de tumor (TNF), imunossupressores e metotrexato.

Os exemplos de NSAIDs incluem, mas não são limitados ao ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno e naproxeno sódico, diclofenaco, combinações de diclofenaco de sódio e misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno de cálcio, cetoprofeno, nabumetona de sódio, sulfasalazina, tolmetina de sódio, e hidróxicloroquina. Os exemplos de NSAIDs também incluem inibidores específicos da COX-2 (isto é, um composto que inibe COX-2 com um IC_{50} que seja pelo menos 50 vezes mais baixo do que IC_{50} para COX-1), tal como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib e/ou rofecoxib.

Em uma modalidade adicional, o agente antiinflamatório é um salicilato. Os salicilatos incluem, mas não são limitados ao ácido acetilsalicílico ou aspirina, salicilato de sódio, e salicilatos de colina e magnésio.

O agente antiinflamatório pode também ser um corticosteróide. Por exemplo, o corticosteróide pode ser escolhido de cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona de fosfato, prednisolona de sódio, e prednisona.

Em algumas modalidades, o agente terapêutico antiinflamatório é um composto de ouro, tal como tiomalato de sódio ouro ou auranofina.

Em algumas modalidades, o agente antiinflamatório é um inibidor metabólico, tal como um inibidor de dihidrofolato redutase, tal como metotrexato ou um inibidor de dihidroorotato desidrogenase, tal como leflunomida.

Em algumas modalidades, as combinações em que pelo menos um composto antiinflamatório é um anticorpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab ou pexelizumab), um antagonista de TNF, tais como entanercept, ou infliximab, que é um anticorpo monoclonal alfa anti-TNF são usadas.

Em algumas modalidades, as combinações em que pelo menos um agente ativo é um composto imunossupressor, tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, ou micofenolato mofetil são usadas.

Os níveis de dosagem da ordem, por exemplo, de 0,1 mg a 140 mg por quilograma de peso corporal por dia podem ser úteis no tratamento das condições acima indicadas (0,5 mg a 7 g por paciente por dia). A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com o veículo para produzir

uma única forma de dosagem variará dependendo do hospedeiro tratado e o modo particular de administração. As formas de unidade de dosagem geralmente conterão de 1 mg a 500 mg de um ingrediente ativo.

A frequência de dosagem pode também variar dependendo do composto usado e doença particular tratada. Em algumas modalidades, por exemplo, para o tratamento de um distúrbio alérgico e/ou doença autoimune e/ou inflamatória, um regime de dosagem de 4 vezes diário ou menos é usado. Em algumas modalidades, um regime de dosagem de 1 ou 2 vezes diário é usado. Será compreendido, entretanto, que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, rota de administração, e taxa de excreção, combinação de fármaco e severidade da doença particular no paciente sofrendo a terapia.

Uma forma marcada de uma entidade química descrita aqui pode ser usada como um diagnóstico para identificar e/ou obter os compostos tendo a função de modulação de uma atividade de uma quinase como descrita aqui. As entidades químicas descritas aqui podem adicionalmente ser usadas para validar, otimizar, e padronizar os bioensaios.

"Marcado" significa aqui que o composto é marcado diretamente ou indiretamente com um marcador que fornece um sinal detectável, por exemplo, radioisótopo, tag fluorescente, enzima, anticorpos, partículas, tais como partículas magnéticas, tag quimiluminescente, ou moléculas de ligação específicas, etc. As moléculas de ligação específicas incluem pares, tais como biotina e

estreptavidina, digoxina e antidigoxina etc. Para os membros de ligação específica, o membro complementar normalmente seria marcado com uma molécula que fornece a detecção, de acordo com procedimentos conhecidos, como esboçado acima. O marcador pode diretamente ou indiretamente fornecer um sinal detectável.

EXEMPLOS

A invenção é adicionalmente ilustrada pelos seguintes exemplos não limitantes.

Nos exemplos abaixo, as seguintes abreviações têm os seguintes significados. Se uma abreviação não é definida, tem seu significado geralmente aceito.

DME = éter dimetílico

DMEM = médio de Eagle midificado de Dulbecco

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

Et_2O = dietiléter

g = grama

h = hora

mg = miligrama

min = minutos

ml = mililitro

mmol = milimols

mM = milimolar

ng = nanograma

nm = nanômetro

nM = nanomolar

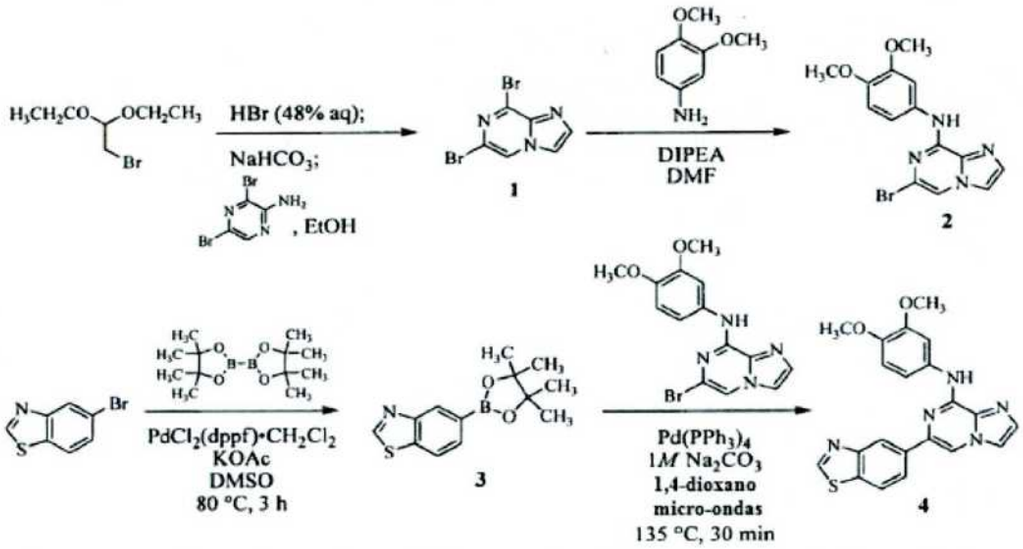
PBS = solução salina tamponada de fosfato

µl = microlitro

µM = micromolar

Exemplo I

Preparação de 6-(benzo[d]tiazol-5-il)-N-(3,4-dimetóxi-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (4)



Preparação de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (1). Um frasco de 1-l de fundo redondo de quatro gargalos equipado com uma sonda de temperatura, um agitador mecânico e condensador de refluxo foi carregado com 2-bromo-1,1-dietóxietano (68,1 g, 346 mmol) e brometo de hidrogênio aquoso 48% (11,3 ml, 99,2 mmol), e a mistura de reação foi agitada em refluxo por 2 h. A mistura resultante foi permitida resfriar a 40°C e o bicarbonato de sódio sólido (8,50 g, 101 mmol) foi adicionado em pequenas porções até que a evolução de gás fosse observada cessar. **Cuidado**: a adição inicial de bicarbonato de sódio à solução morna resultou na evolução de gás vigorosa (formação de espuma). A suspensão resultante foi filtrada em um frasco de fundo redondo de quatro gargalos de 1-L e o bolo de filtro foi lavado com etanol (200 ml). O frasco foi equipado com uma sonda de temperatura, agitador mecânico e condensador de refluxo. 3,5-Dibromopirazin-2-amina (50,0 g, 198 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida em refluxo,

com agitação vigorosa, por 16 h. Após este tempo, a suspensão foi resfriada a 0°C e filtrada. O bolo de filtro foi lavado com etanol frio (50 ml), seco sob vácuo e adicionado a um frasco de fundo redondo de três gargalos de 1-L equipado com um agitador mecânico. Água (200 ml) foi adicionada e a suspensão vigorosamente agitada foi tratada porção a porção com carbonato de potássio sólido (27,4 g, 198 mmol). **Cuidado**: a evolução de gás sob adição de carbonato de potássio foi observada. Após a agitação por 30 min, o precipitado resultante foi isolado por filtração e o bolo de filtro foi lavado com água (100 ml) seguido por etanol (50 ml). O bolo de filtro foi seco em 50°C a um peso constante, sob vácuo para fornecer 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (1) (52,0 g, 94%) como um sólido amarelo claro: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

Preparação de 6-bromo-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina (2). Uma mistura de 3,4-dimetóxianilina (18,0 g, 118 mmol), 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (25,0 g, 90,4 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (11,7 g, 90,4 mmol) em DMF (500 ml) foram agitados em 120°C durante a noite. Após este tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada ao aproximadamente 100 ml sob pressão reduzida. A mistura de reação marrom escuro foi derramada em água gelada (300 ml) e agitada por 10 min. O precipitado marrom resultante foi filtrado e o bolo de filtro foi lavado com água (100 ml). O bolo de filtro foi seco sob vácuo e a recristalização de metanol (~ 800 ml) para render um 6-bromo-N-(3,4,5-trimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (2) (23,3 g, 74%) como um sólido em

formato de agulha marrom claro: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 9,81 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,4-Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (dd, J= 8,7, 2,4, 1H), 6,94 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); ESI EM m/z [M + H]$^+$; HPLC, 6,92 min, > 99% (AUC).

Preparação de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol (3). Uma mistura de 5-bromobenzo[d]tiazol (428 mg, 2,00 mmol), bis(pinacolato)diboron (558 mg, 2,20 mmol) e acetato de potássio (588 mg, 6,00 mmol) em dimetil sulfóxido (7 ml) foi aspergida com nitrogênio ao agitar por 5 min. Dicloro 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) diclorometano (293 mg, 0,40 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada em 85°C por 3 h. Após este tempo, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite e o bolo de filtro foi lavado com acetato de etila (75 ml) então água (20 ml). O filtrado foi diluído com acetato de etila (100 ml) e lavado com água (2 x _75 ml), então salmoura (75 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia (sílica, gradiente de 0% a 50% de acetato de etila em cloreto de metileno) para render 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol (3) (200 mg, 38%) como um sólido marrom claro: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 1,33 (s, 12H); ESI EM m/z 262,1 [M + H]$^+$.

Preparação de 6-(benzo[d]tiazol-5-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (4). Uma mistura de 6-bromo-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-

a]pirazin-8-amina (2) (209 mg, 0,601 mmol), e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol (3) (180 mg, 0,689 mmol) em carbonato de sódio aquoso 1 M (0,76 ml) e 1,4-dioxano (2,4 ml) foi aspergida com nitrogênio ao agitar por 5 min. Tetrakis(trifenil-fosfina)paládio (0) (69 mg, 0,06 mmol) foi então adicionado e a mistura resultante reagida sob irradiação de microonda em 135°C por 30 min. Após este tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com 1:9 metanol/acetato de etila (75 ml), e lavada com água (50 ml) então salmoura (50 ml). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia (sílica, gradiente 0% a 10% de metanol em cloreto de metileno) para render 6-(benzo[d]tiazol-5-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (4) (169 mg, 70%) como um sólido bege: pf 179-181°C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,14 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); EM m/z 404,6 $[M + H]^+$; HPLC, 6,475 min, 98,6% (AUC).

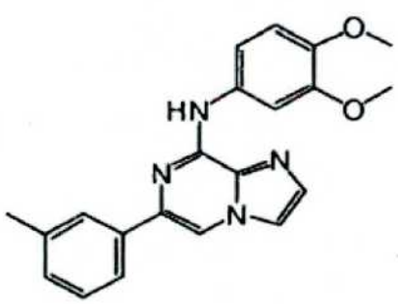
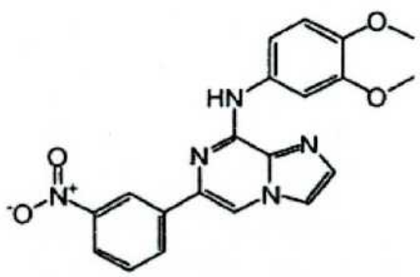
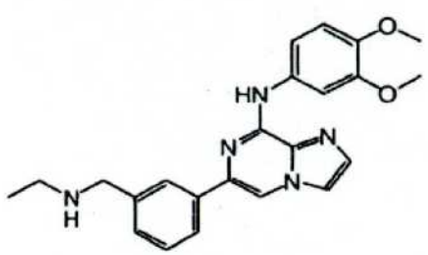
Exemplo 2

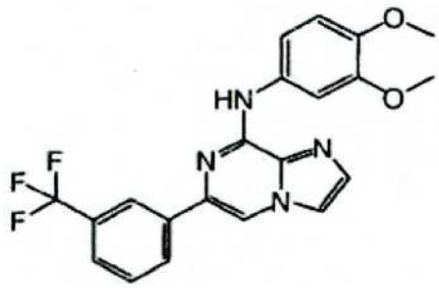
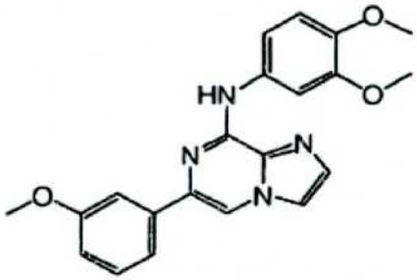
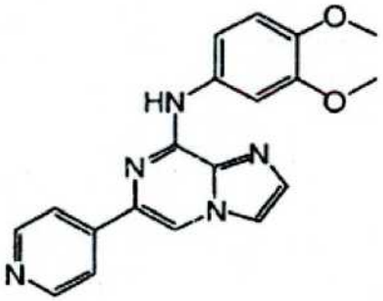
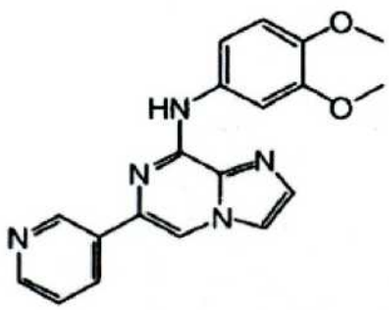
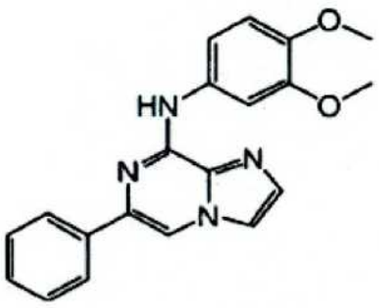
Os seguintes compostos foram preparados usando procedimentos similares aos descritos acima. Aqueles de habilidade ordinária na técnica da síntese orgânica reconhecerão quando os materiais de partida ou as condições de reação devem ser variados para obter o composto desejado.

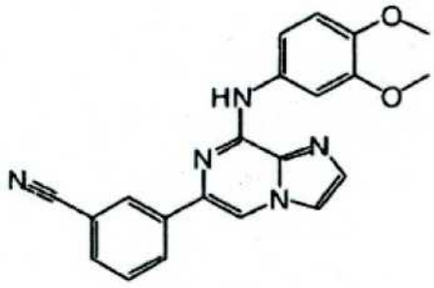
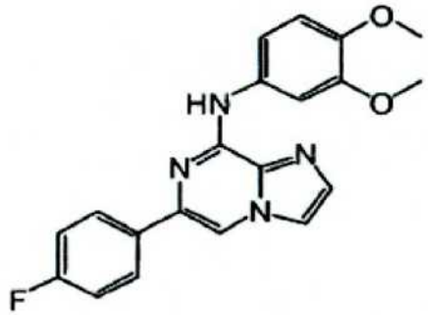
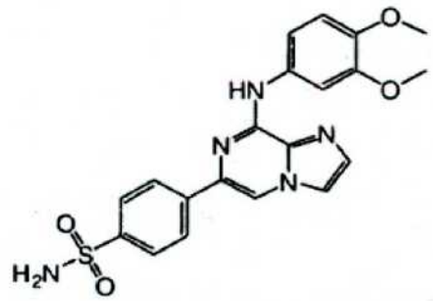
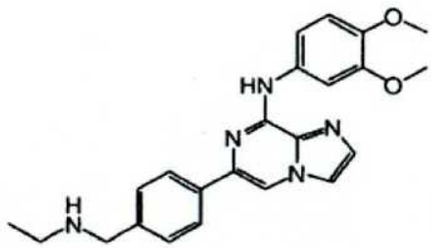
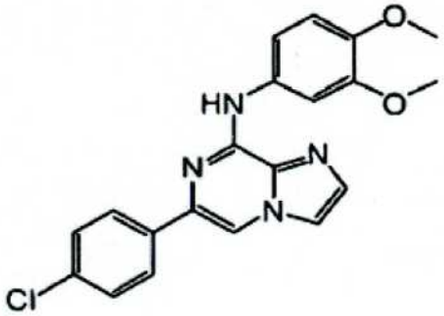
Os dados de EM relatados neste exemplo foram obtidos

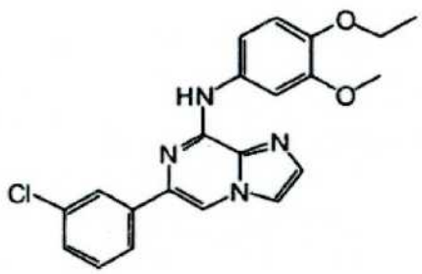
como segue:

Condições de EM: A EM eletrospray é realizada em um MICROMASS LCT equipado com uma fonte LockSpray para medidas de massa exatas. Os espectros são adquiridos em modo de íon positivo de 100-1000 Da em uma taxa de aquisição de 1 espectro/0,9s com 0,1s de intervalo interscan. O instrumento é ajustado para uma resolução de 5000 (FWHM). Cada 5ª varredura é feita de posição de referência da fonte de Lockspray. A encefalina de leucina (556,2771 $[M+H]^+$) é usada como referência, ou massa fechada.

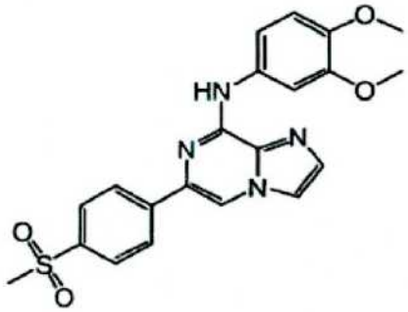
Estrutura	Nome	$[M+H]^+$
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	361,2
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	392,1
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-{3-[(etilamino)metil]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	404,7

	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	415,5
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	377,5
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	348,3
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	348,2
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	347

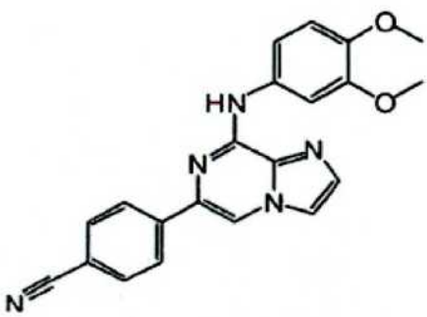
	3-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}benzonitrila	372
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	365,2
	4-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}benzeno-1-sulfonamida	426,2
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-{4-[(etilamino)metil]fenil}imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	404,7
	6-(4-clorofenil)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	381,2



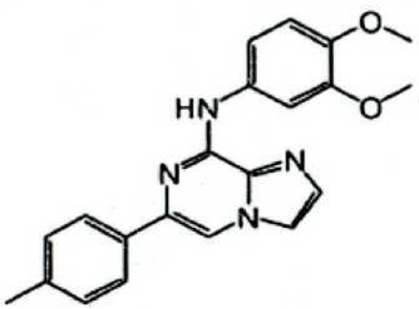
6-(3-clorofenil)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 395,2



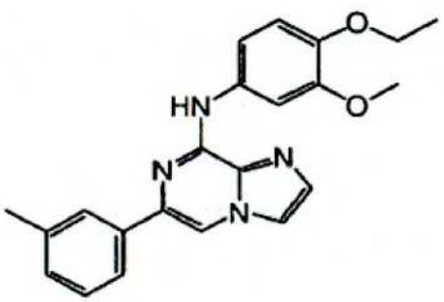
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(4-metanosulfonilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 425,2



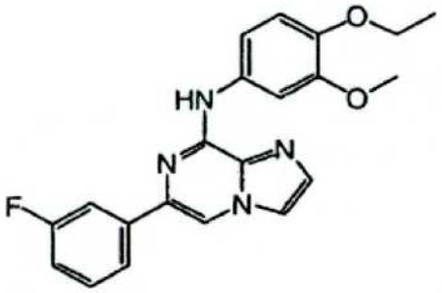
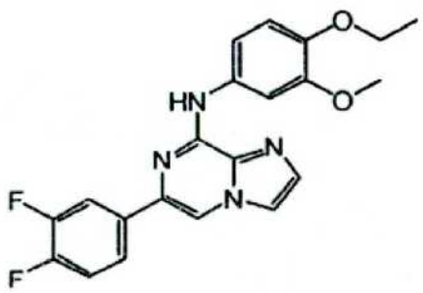
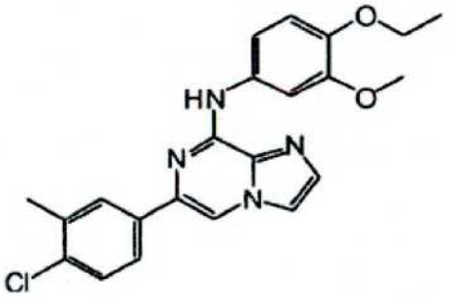
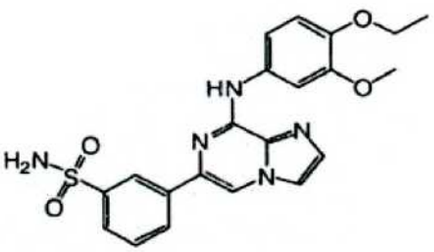
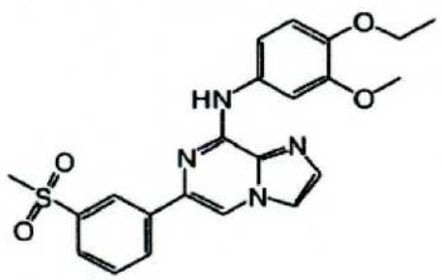
4-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}benzonitrila — 372,1

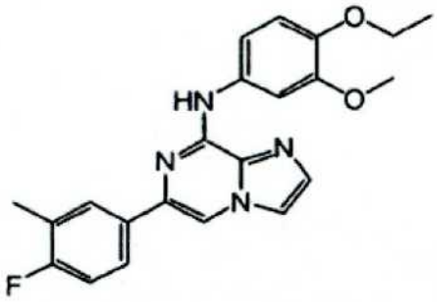
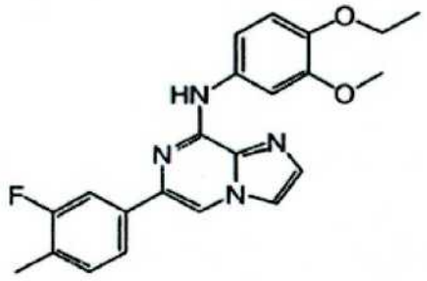
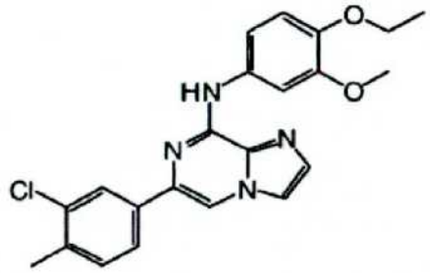
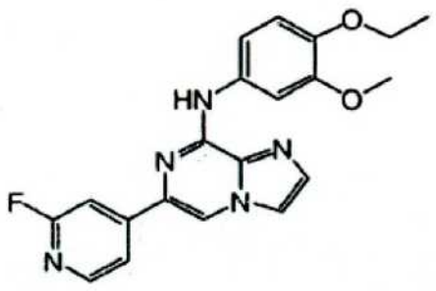
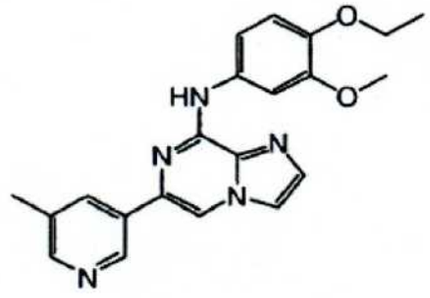


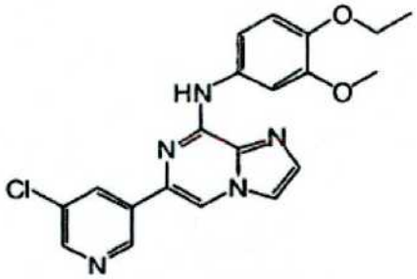
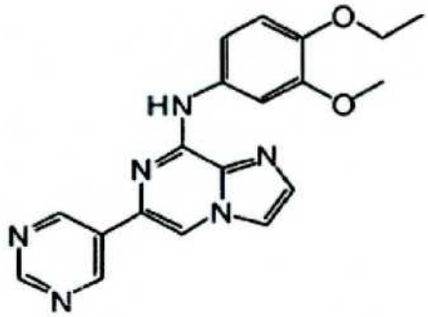
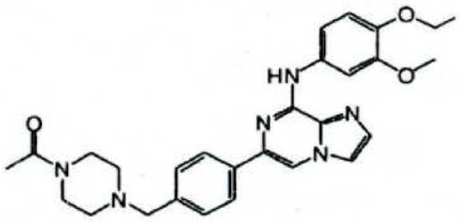
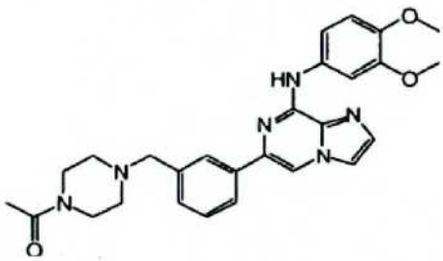
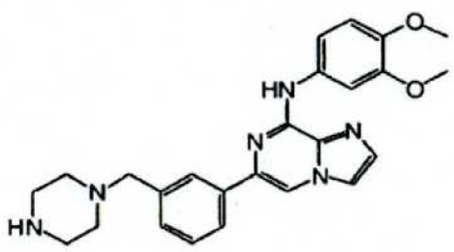
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 361,2

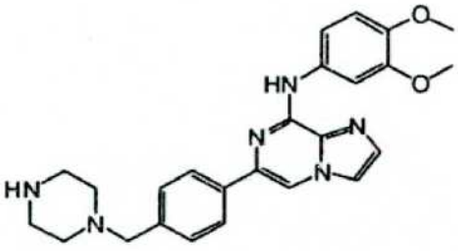


N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 375,2

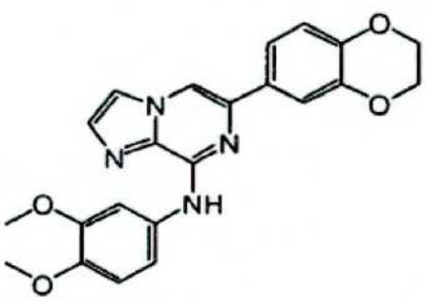
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	379,1
	6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	397,1
	6-(4-cloro-3-metilfenil)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	409
	3-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}benzeno-1-sulfonamida	440,1
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(3-metanosulfonilfenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	439,3

	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(4-fluoro-3-metilfenil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	393,2
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(3-fluoro-4-metilfenil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	393,2
	6-(3-cloro-4-metilfenil)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	409,2
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	380,3
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(5-metilpiridin-3-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	376,5

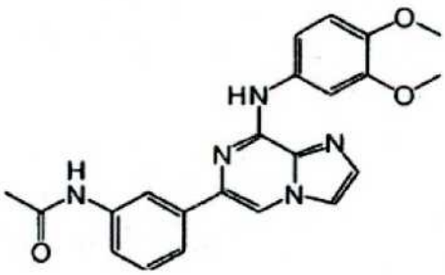
	6-(5-cloropiridin-3-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	396,2
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	363,5
	1-{4-[(4-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}fenil)metil]piperazin-1-il}etan-1-ona	487,5
	1-{4-[(3-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}fenil)metil]piperazin-1-il}etan-1-ona	487,1
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(piperazin-1-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	445,3



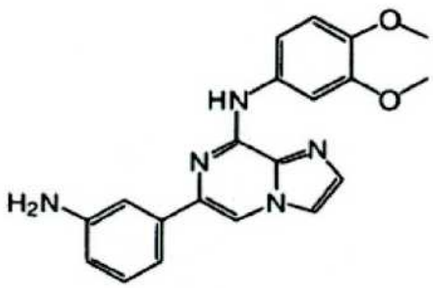
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 445,3



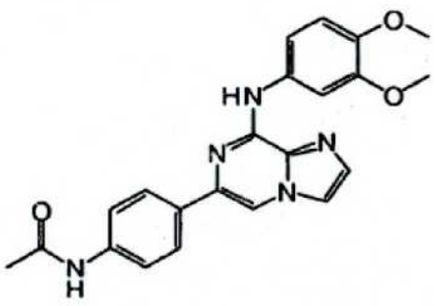
6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 404,42



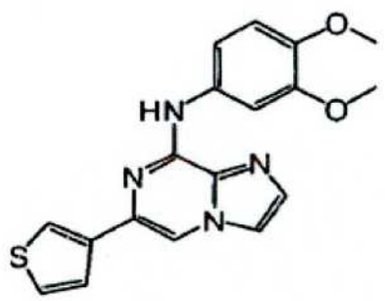
N-(3-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}fenil)acetamida — 404,9



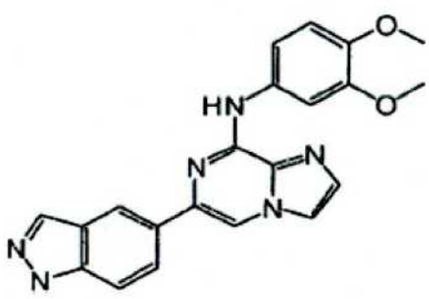
6-(3-aminofenil)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 362,8



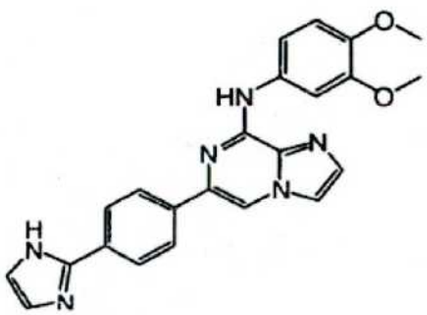
N-(4-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}fenil)acetamida — 404,6



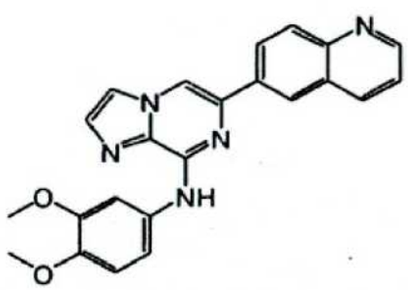
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 353,5



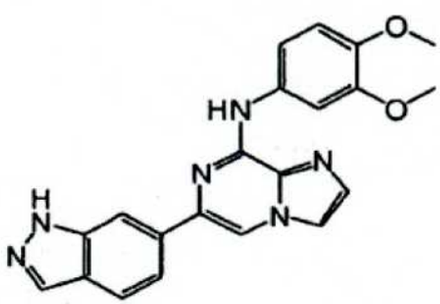
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 387,2



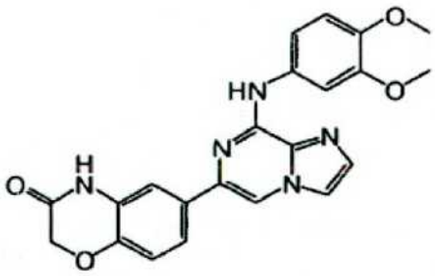
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 413,3



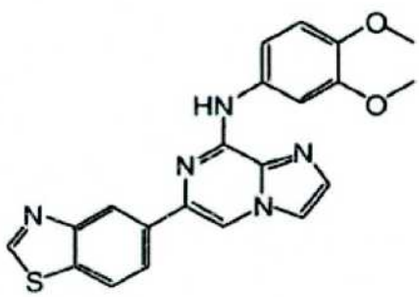
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(quinolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 398



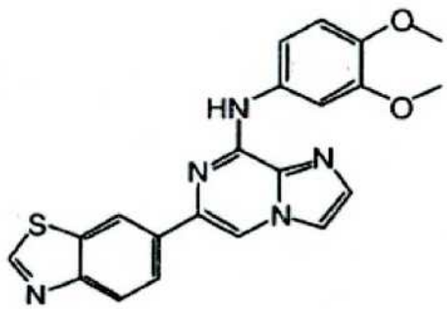
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 387,4



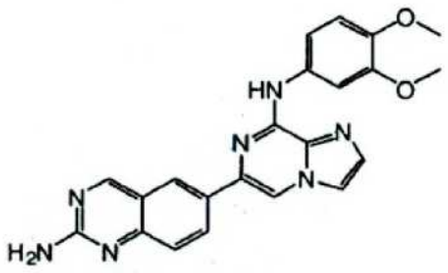
6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona — 418,6



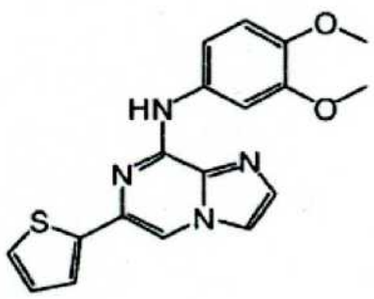
6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 404,6



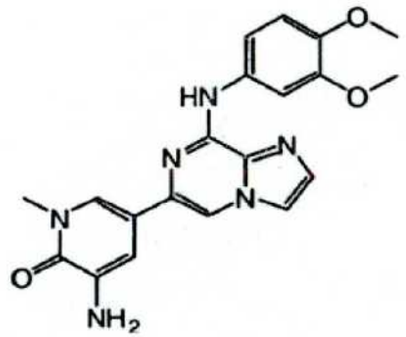
6-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 404,9



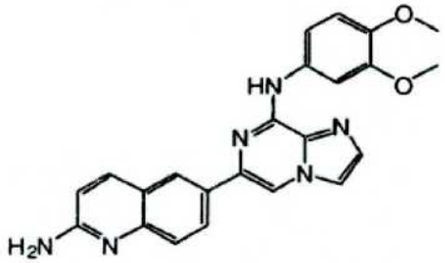
6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinazolin-2-amina — 414,4



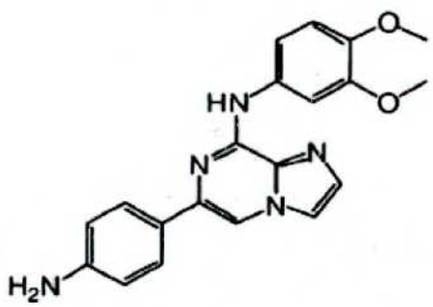
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 353,4



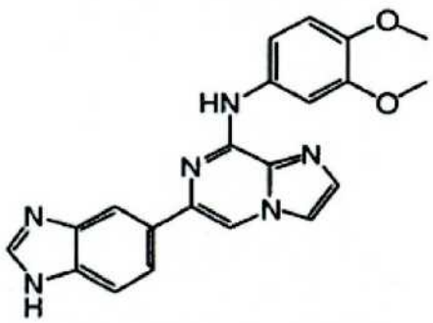
3-amino-5-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona — 393,3



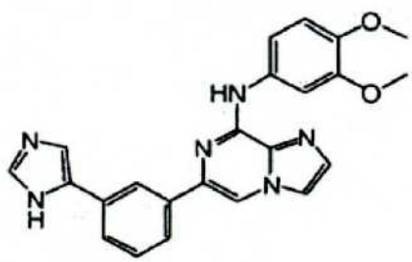
6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinolin-2-amina — 413,3



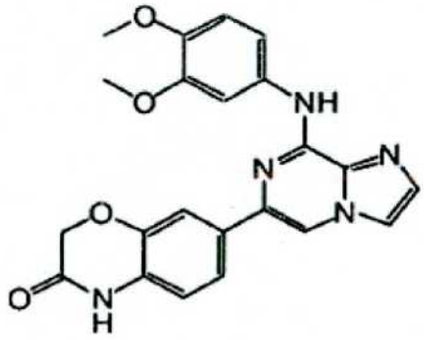
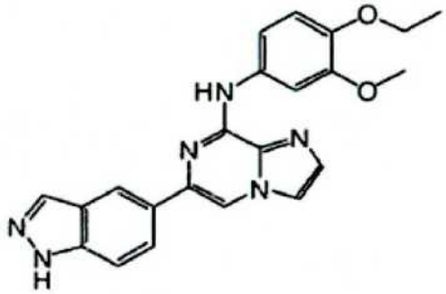
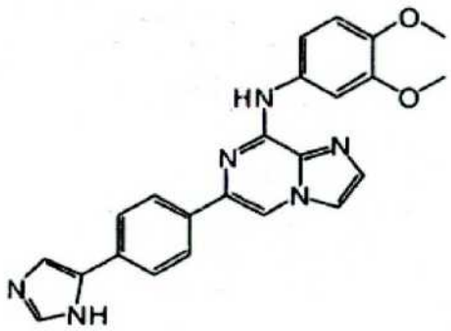
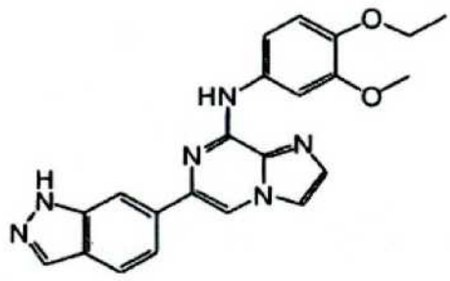
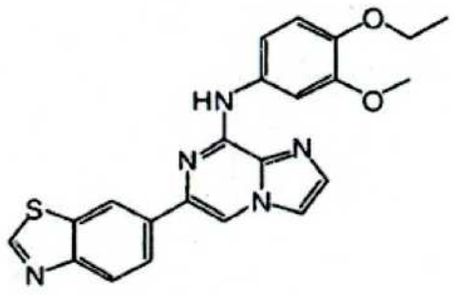
6-(4-aminofenil)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 362,6

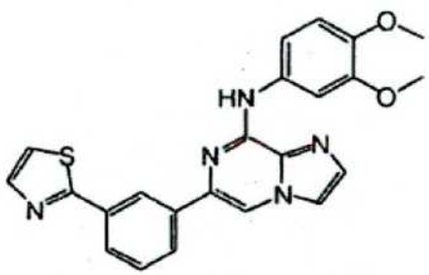
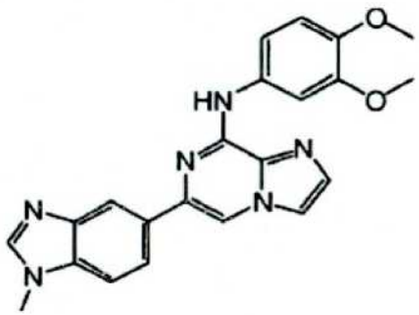
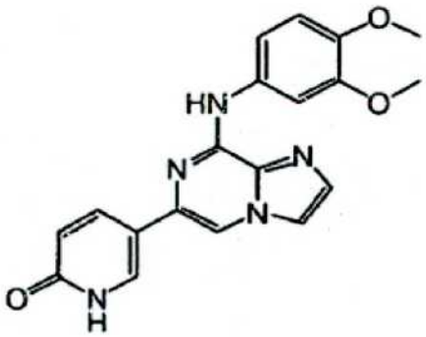
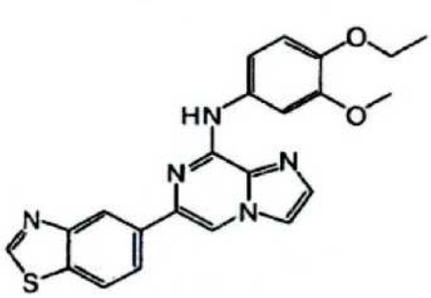
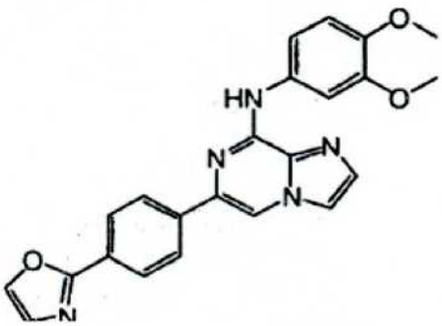


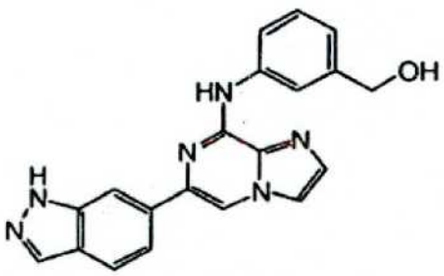
6-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 387,1



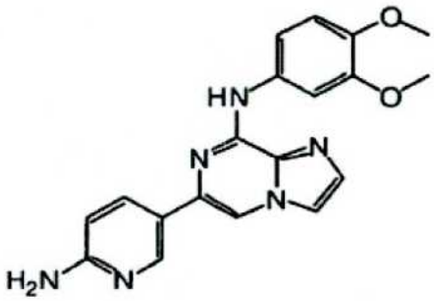
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 413,3

	7-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	418,7
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	401,2
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	413,4
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	401,1
	6-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	418,7

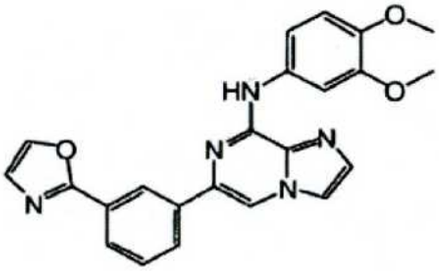
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	430,5
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	401,3
	5-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona	364,5
	6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	418,7
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	414,1



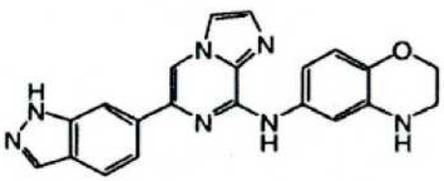
(3-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)metanol — 357



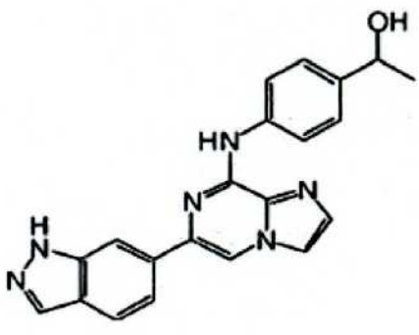
5-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}piridin-2-amina — 363,2



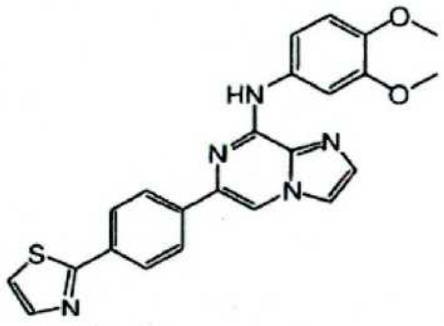
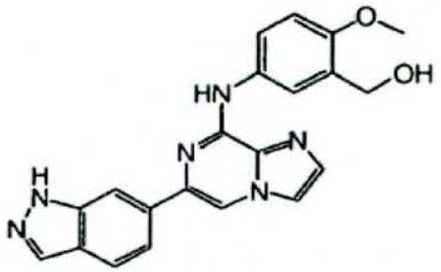
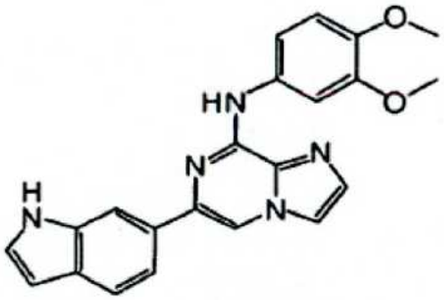
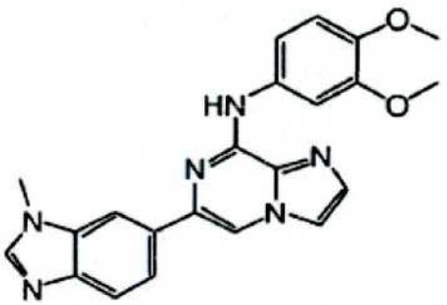
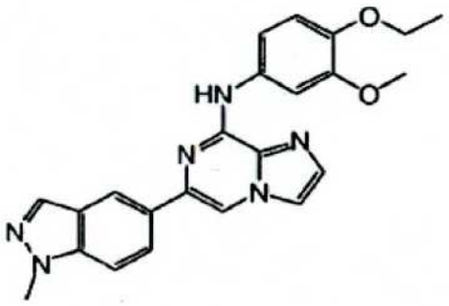
N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[3-(1,3-oxazol-2-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina — 414,3

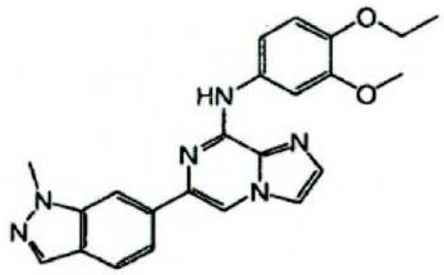
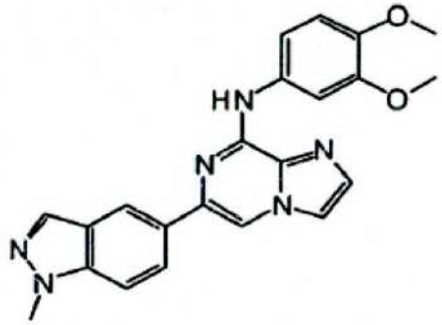
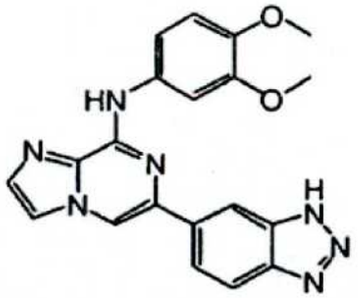
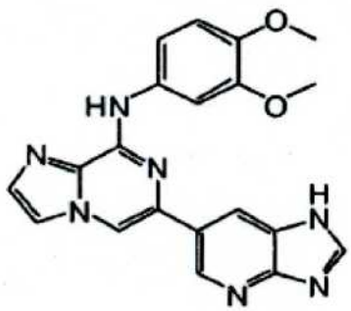
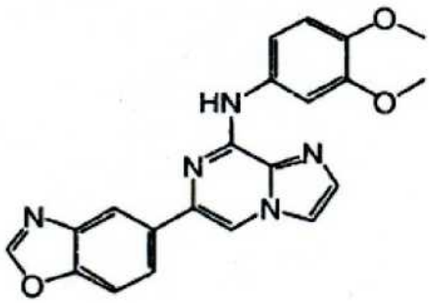


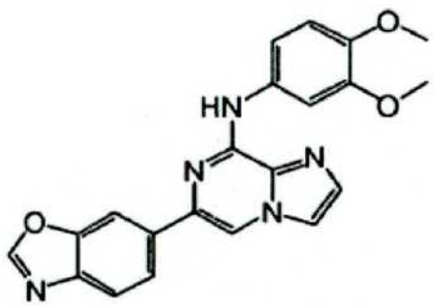
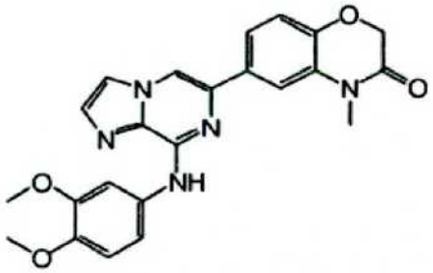
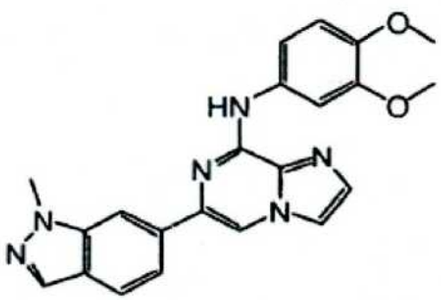
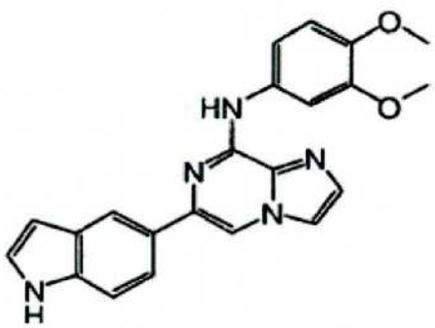
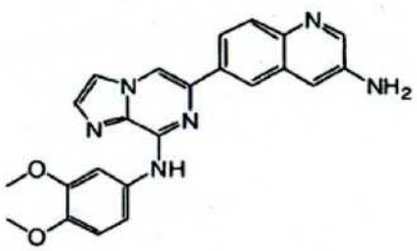
N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina — 384

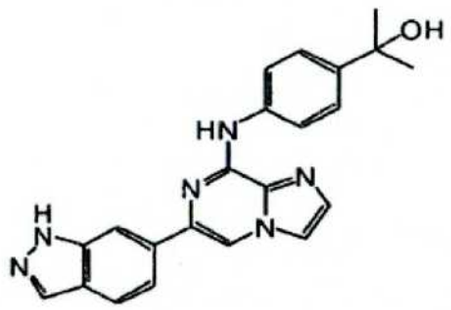
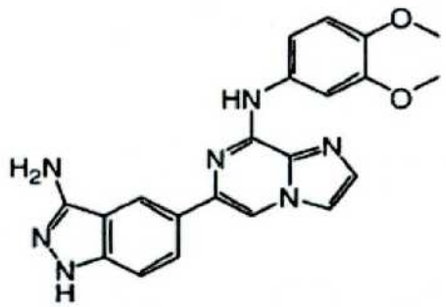
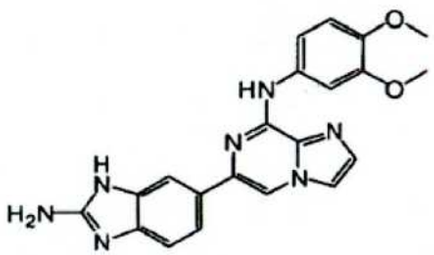
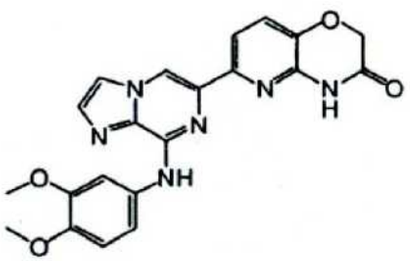
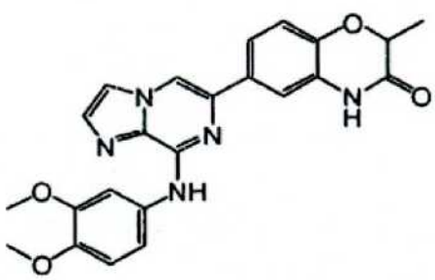


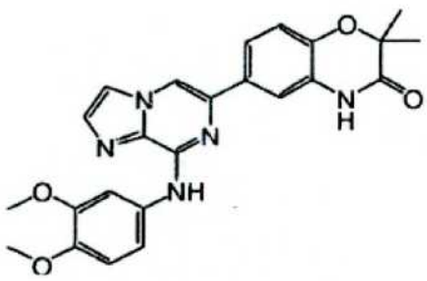
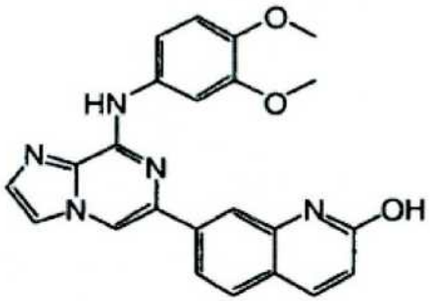
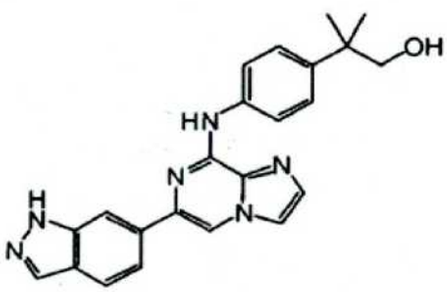
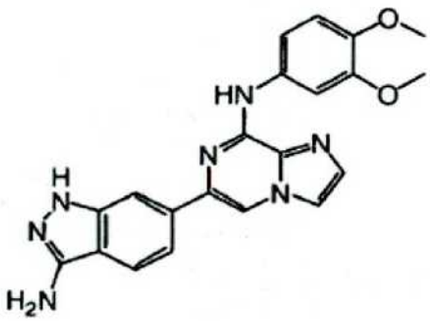
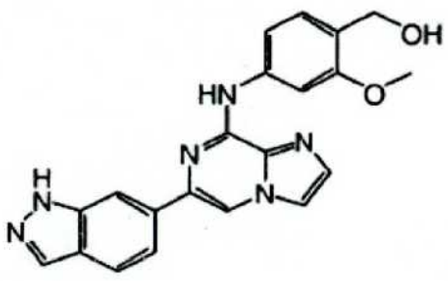
1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)etan-1-ol — 371,1

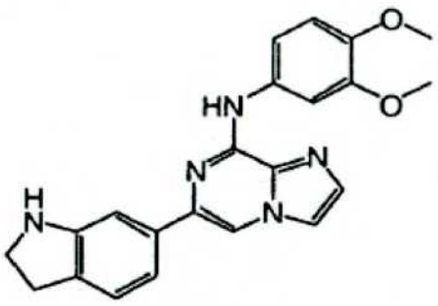
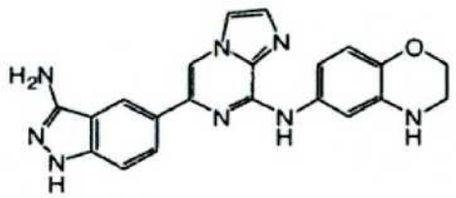
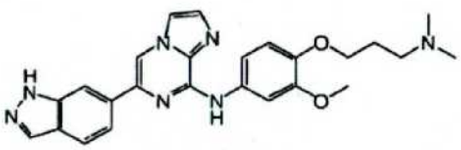
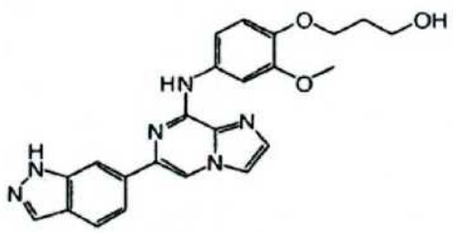
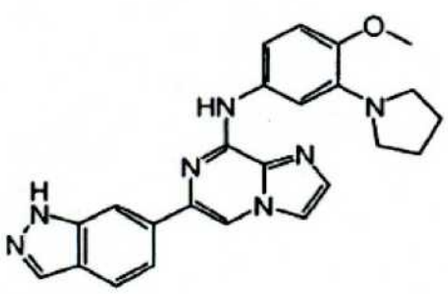
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	430,5
	(5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)metanol	387,2
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	386,3
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	401,2
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	415,6

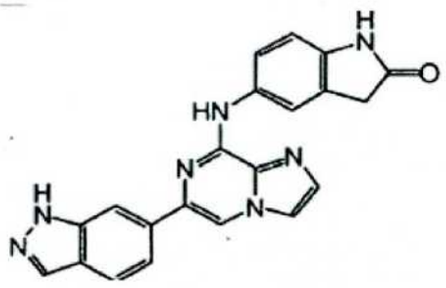
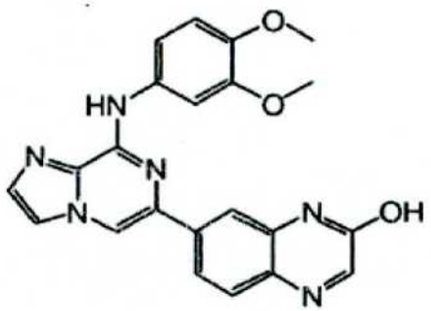
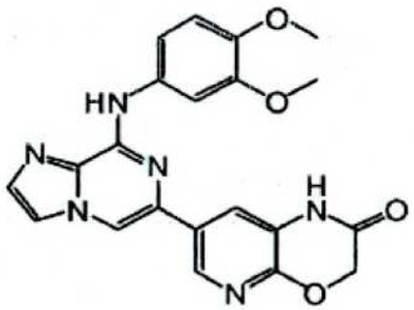
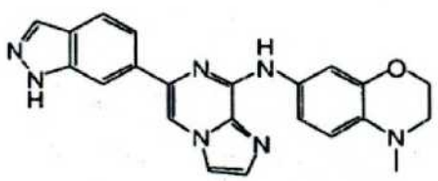
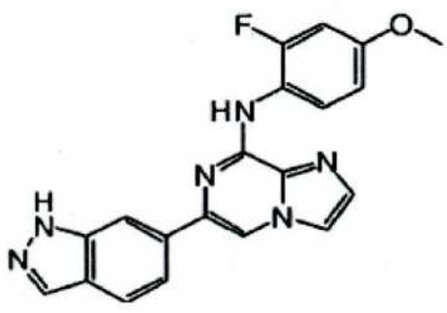
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	415,6
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1-metil-1H-indazol-5-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	401,3
	6-(1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	388,2
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-{1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	388,3
	6-(1,3-benzoxazol-5-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	388,7

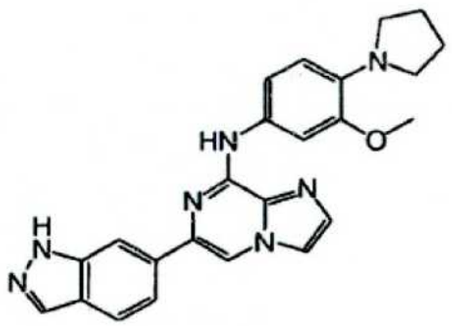
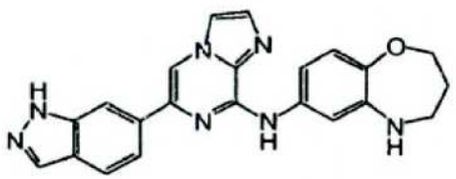
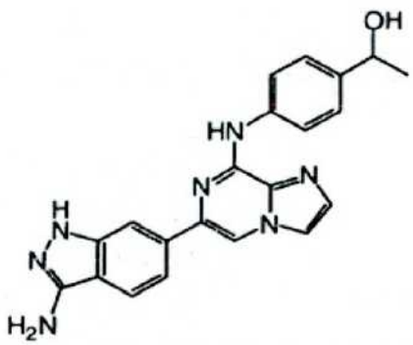
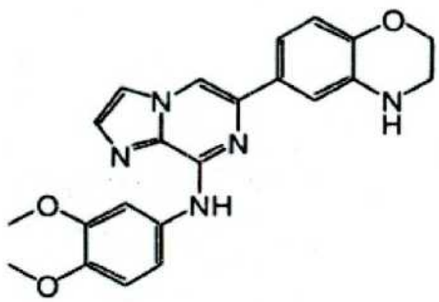
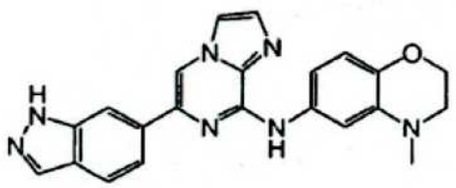
	6-(1,3-benzoxazol-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	388,3
	6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	432,4
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	400,3
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-(1H-indol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	486,4
	6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinolin-3-amina	413,7

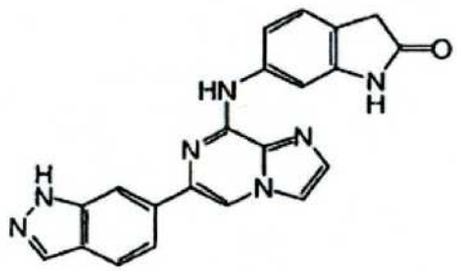
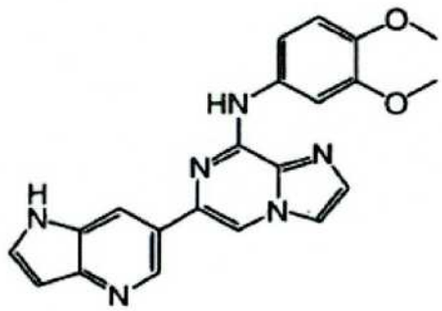
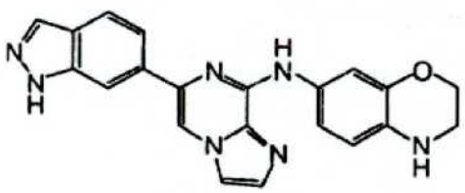
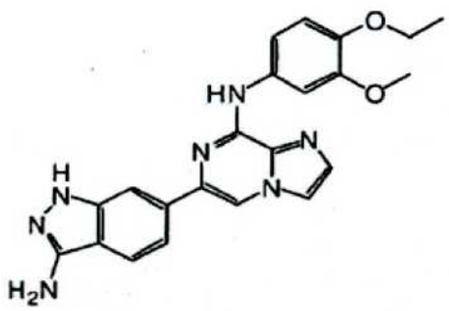
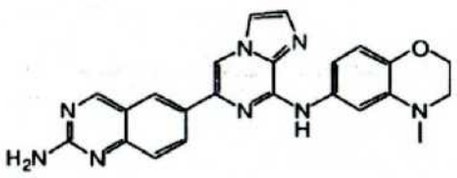
	2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	385,1
	5-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-amina	402,1
	6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-amina	402,3
	6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona	419,5
	6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	432,5

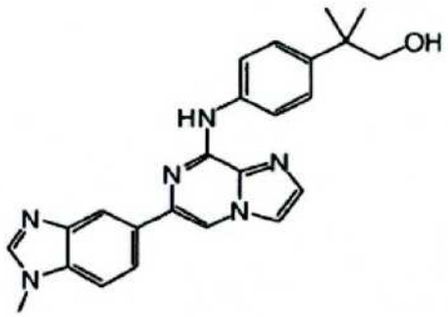
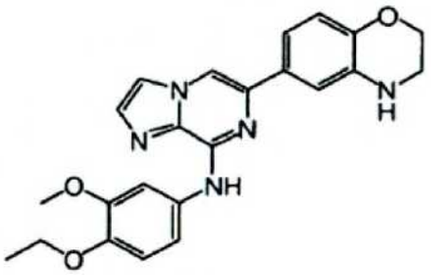
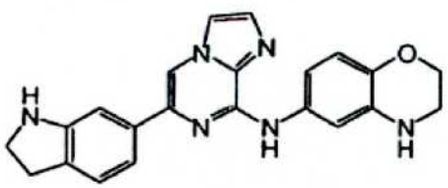
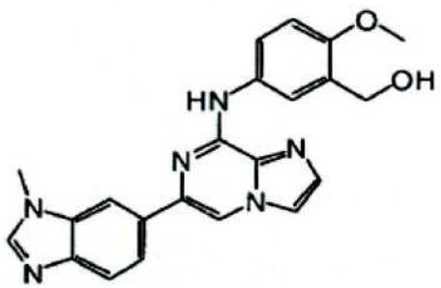
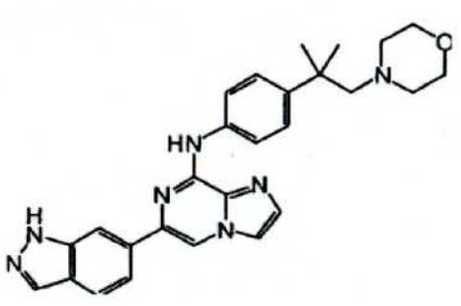
	6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	446,4
	7-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinolin-2-ol	414,3
	2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol	399,3
	6-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-amina	400,2
	(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)metanol	385,3

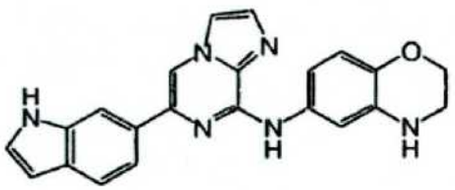
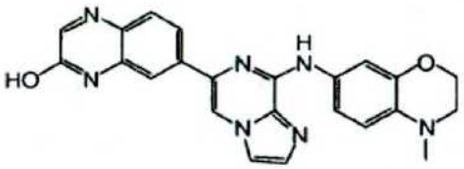
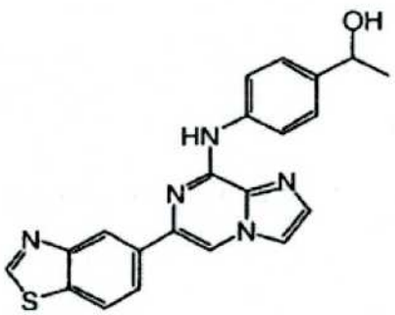
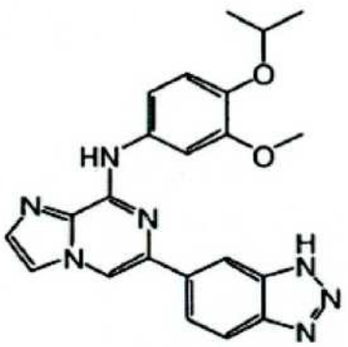
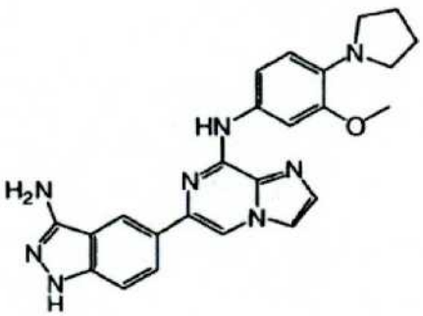
	6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	388,8
	N-[6-(3-amino-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina	399,2
	N-{4-[3-(dimetilamino)propóxi]-3-metóxifenil}-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	458,7
	3-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)propan-1-ol	431,6
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-metóxi-3-(pirrolidin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	426,3

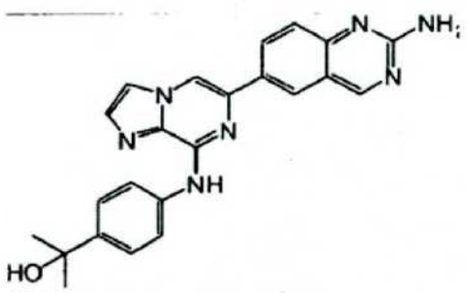
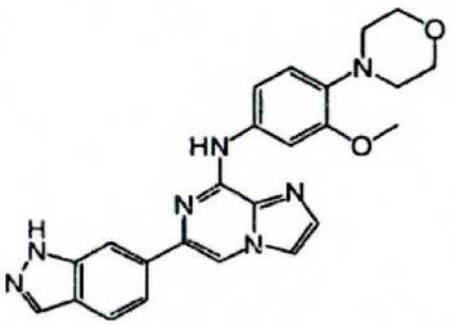
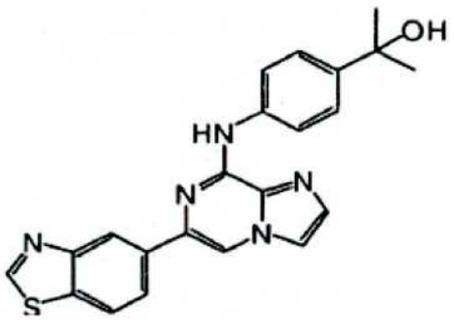
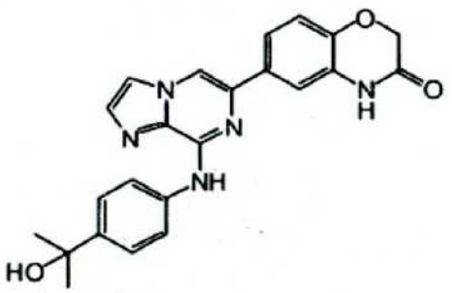
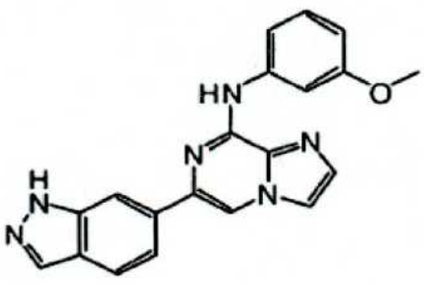
	5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	382,3
	7-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinoxalin-2-ol	413,5
	7-{8-[(3,4-dimetóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona	419,5
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-amina	398,3
	N-(2-fluoro-4-metóxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	375,3

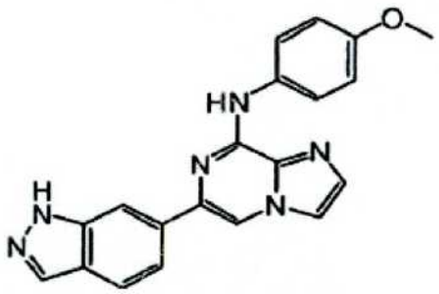
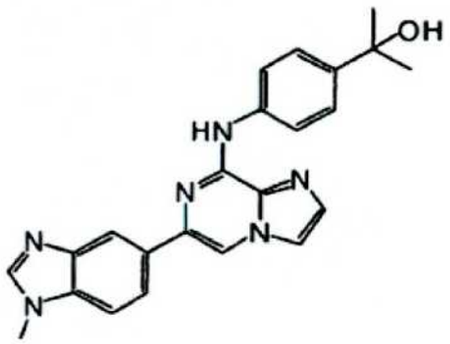
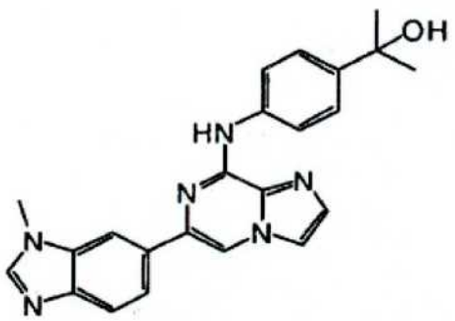
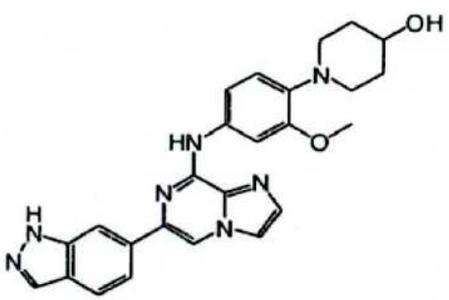
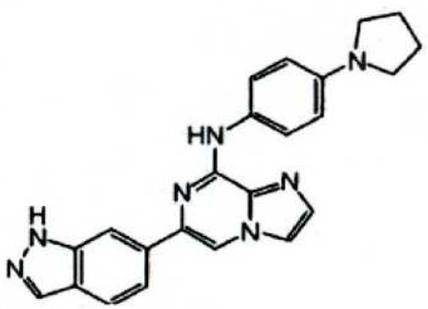
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(pirrolidin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	425,5
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-7-amina	398,5
	1-(4-{[6-(3-amino-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)etan-1-ol	386,4
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-(3,4-dimetóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	404,5
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina	396,3

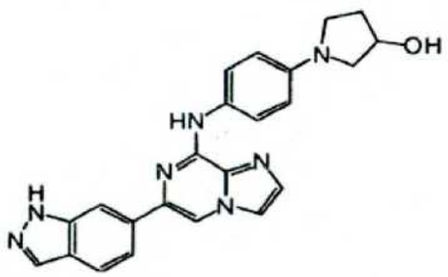
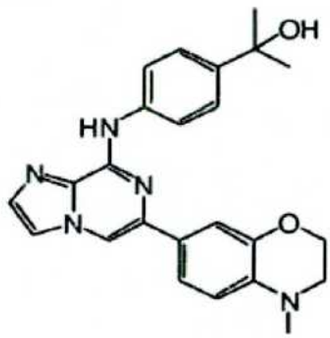
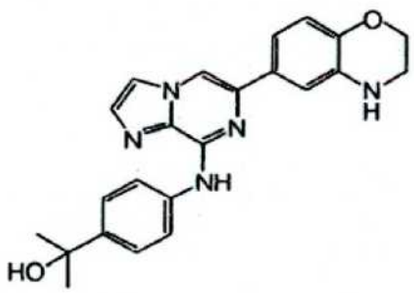
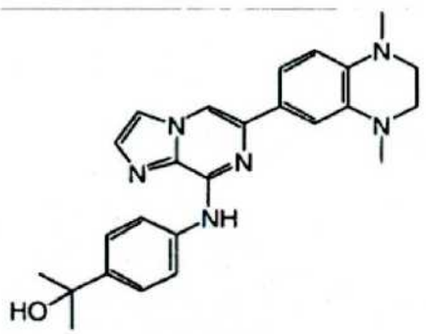
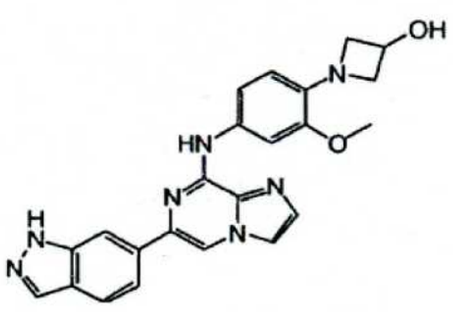
	6-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	382,3
	N-(3,4-dimetóxifenil)-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	387,6
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-amina	384,3
	6-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-amina	416,8
	N-[6-(2-aminoquinazolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina	425,2

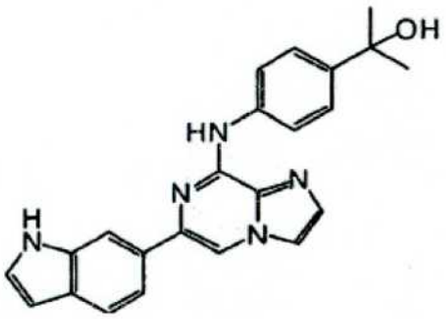
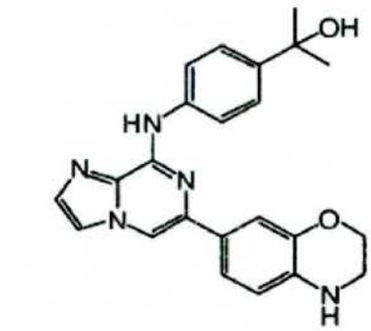
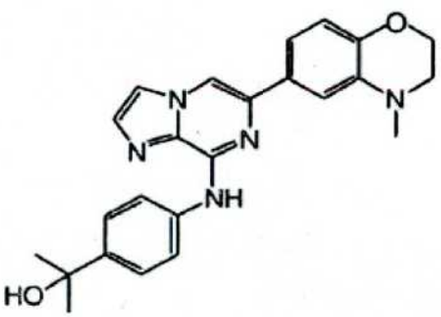
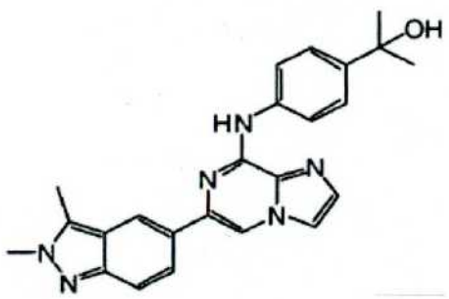
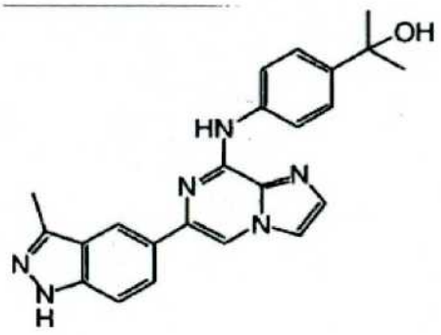
	2-metil-2-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-1-ol	413,7
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	418,4
	N-[6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina	385,3
	(2-metóxi-5-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)metanol	401,2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	468,6

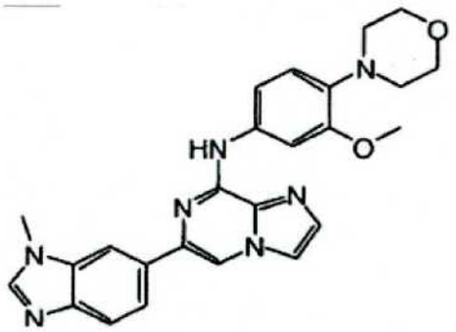
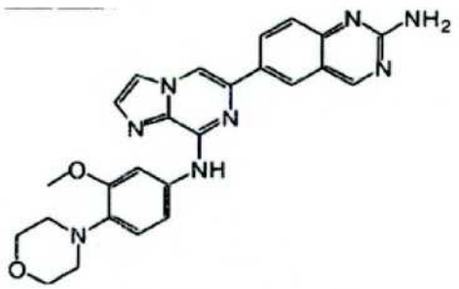
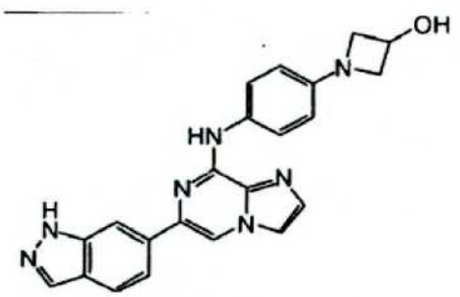
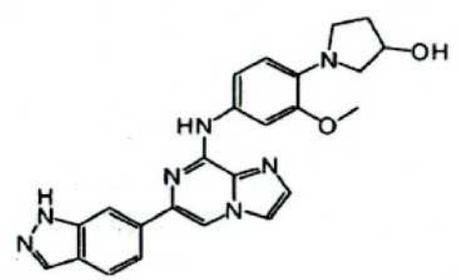
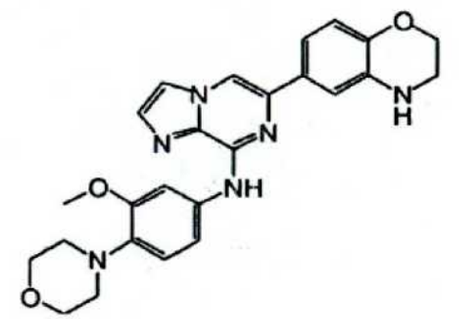
	N-[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina	383,4
	7-{8-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}quinoxalin-2-ol	426,2
	1-(4-{[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)etan-1-ol	388,7
	6-(1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(propan-2-ilóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	416,6
	5-(8-{[3-metóxi-4-(pirrolidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina	441,4

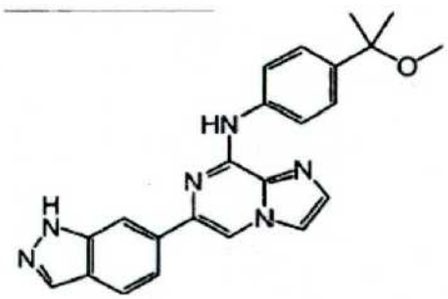
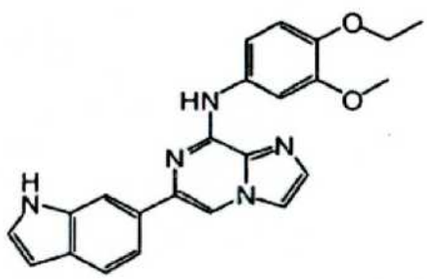
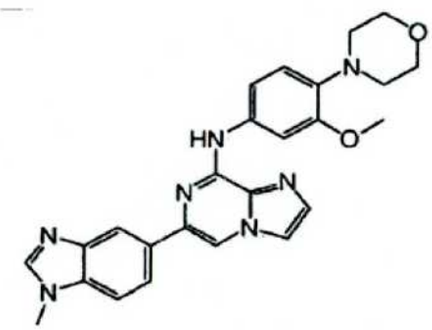
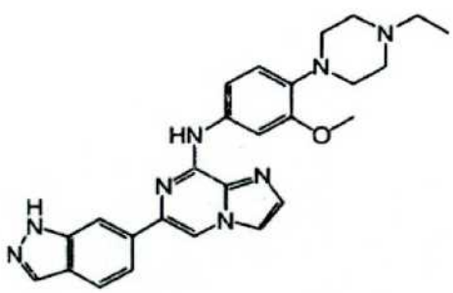
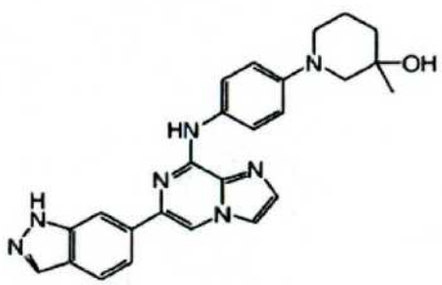
	2-(4-{[6-(2-aminoquinazolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	412,4
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	442,5
	2-(4-{[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	402,3
	6-(8-{[4-(2-hidróxipropan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	416,7
	6-(1H-indazol-6-il)-N-(3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	357,3

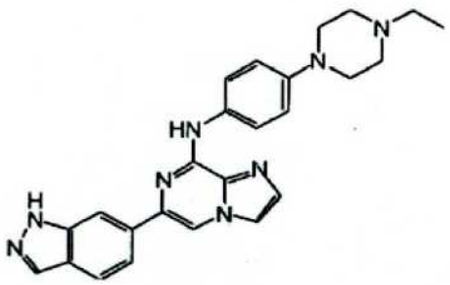
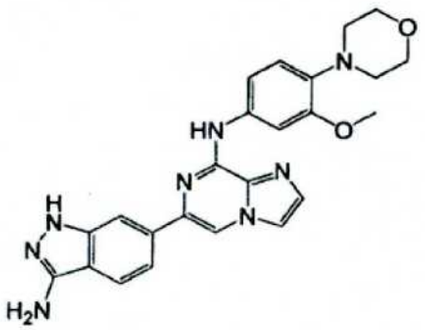
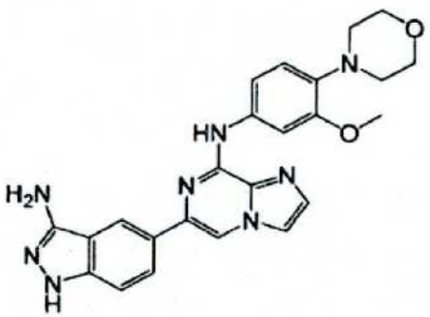
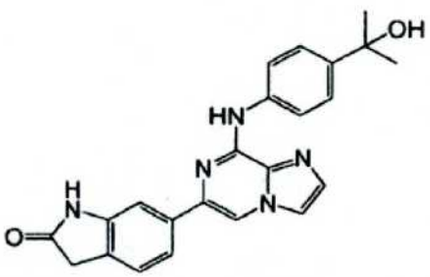
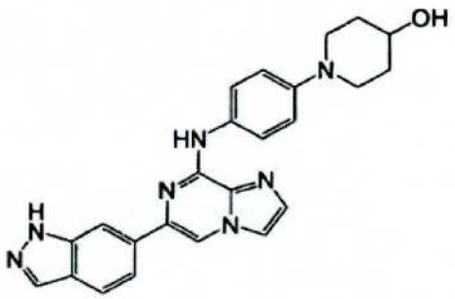
	6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-metóxifenil) imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	357,3
	2-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	399,1
	2-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	399,2
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil) piperidin-4-ol	456,5
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	396,1

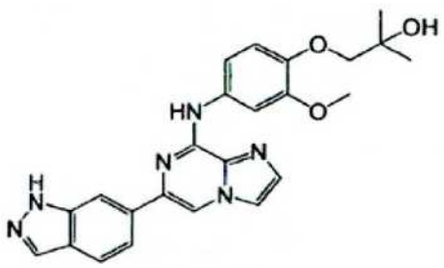
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol	412,3
	2-(4-{[6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	416,5
	2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	402,5
	2-(4-{[6-(1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	429,4
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)azetidin-3-ol	428,3

	2-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	384,2
	2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	402,5
	2-(4-{[6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	416,7
	2-(4-{[6-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	413,4
	2-(4-{[6-(3-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	399,2

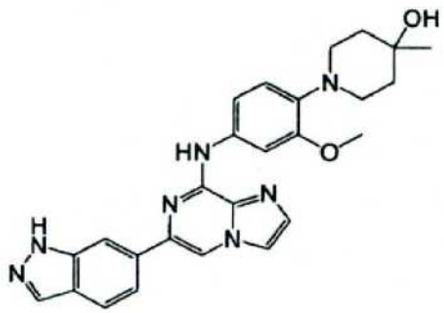
	N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	456,3
	6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)quinazolin-2-amina	469,4
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol	398,3
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)pirrolidin-3-ol	442,5
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	459,7

	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(2-metóxipropan-2-il)fenil] imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	399,4
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	400,1
	N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	456,4
	N-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metóxifenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	469,7
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol	440,5

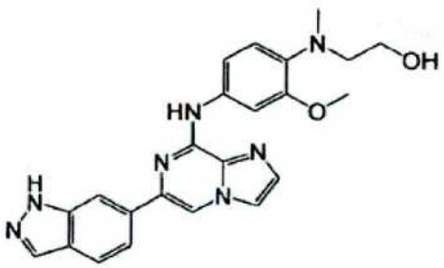
	N-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	439,4
	6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina	457,6
	5-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina	457,5
	6-(8-{[4-(2-hidróxipropan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	399,45
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-ol	426,2



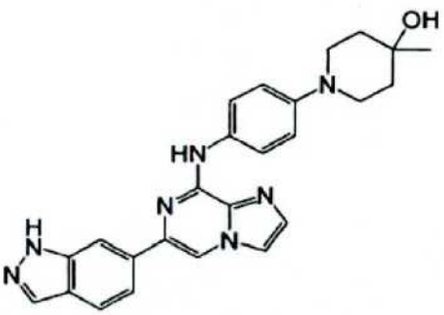
1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)-2-metilpropan-2-ol — 443,6



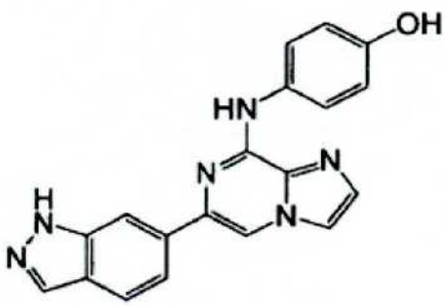
1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-4-metilpiperidin-4-ol — 470,9



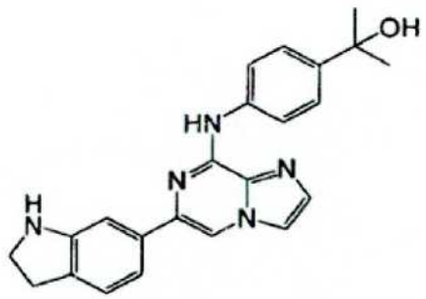
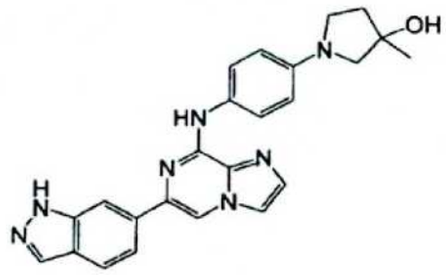
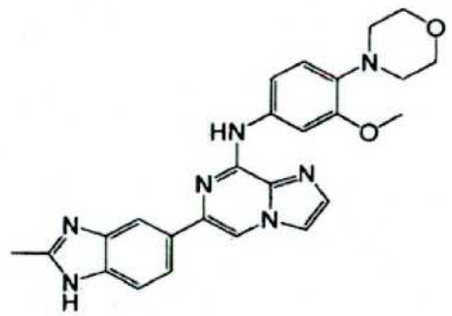
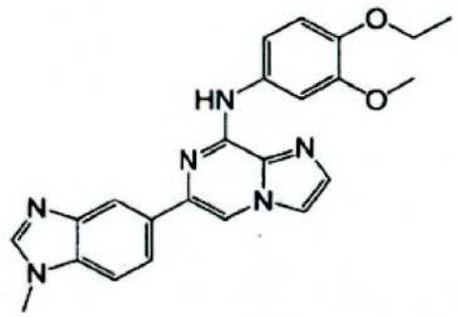
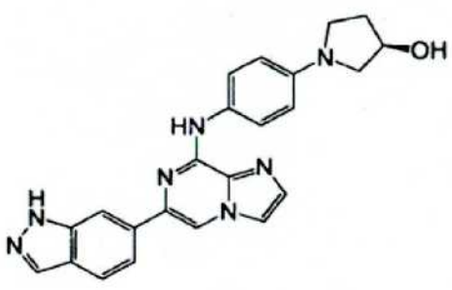
2-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)(metil)amino]etan-1-ol — 430,5

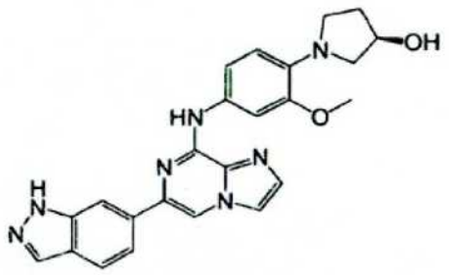
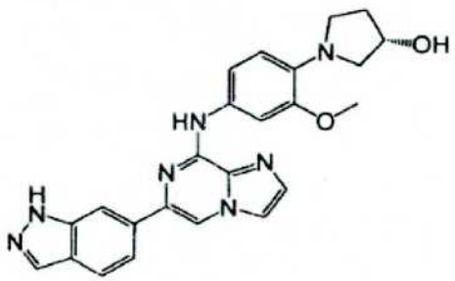
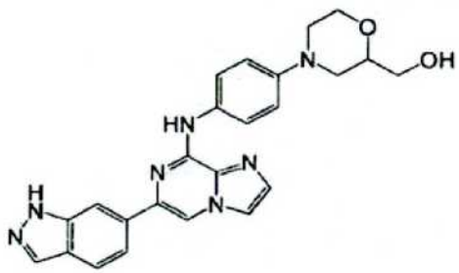
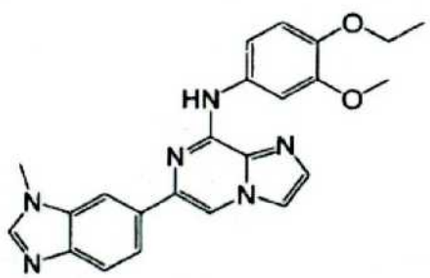
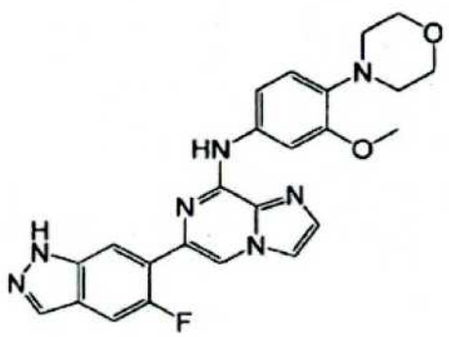


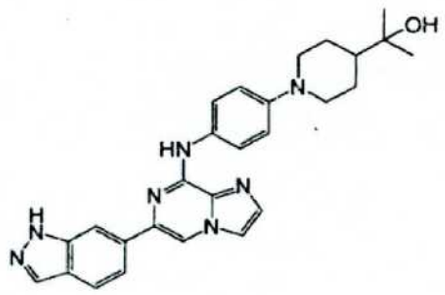
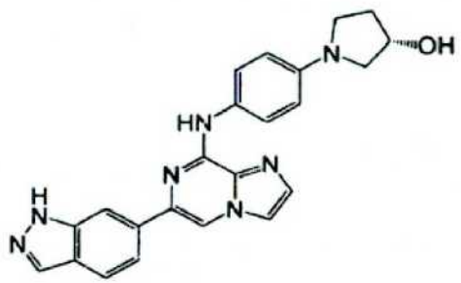
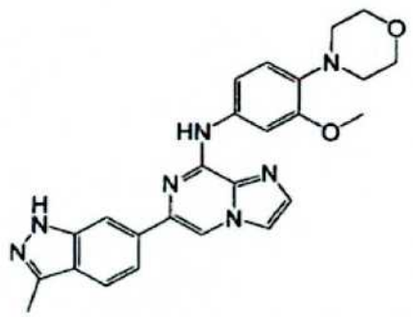
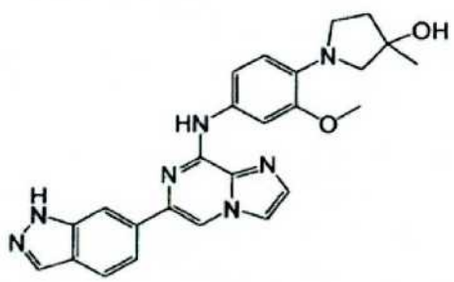
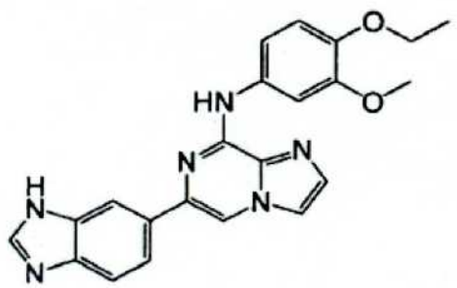
1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol — 440,4

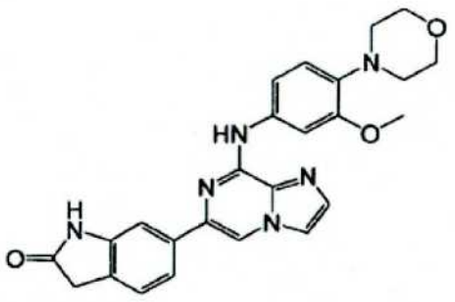
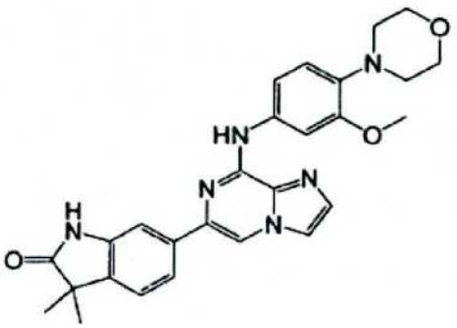
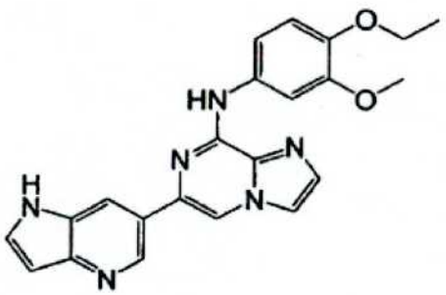
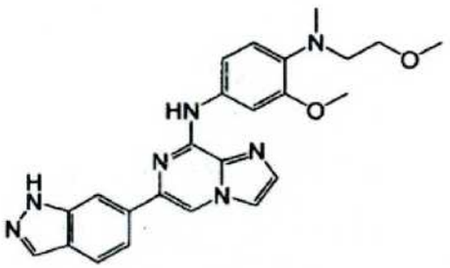


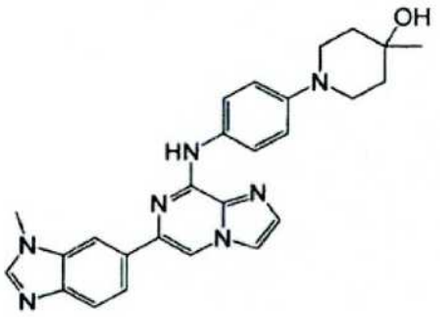
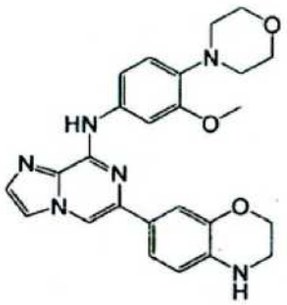
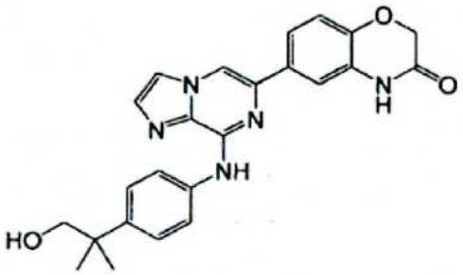
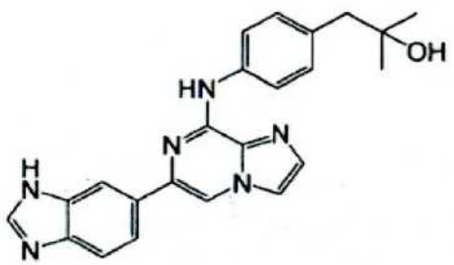
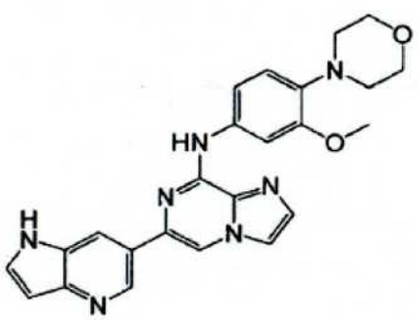
4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenol — 343,2

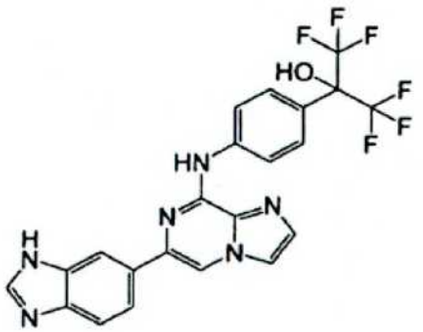
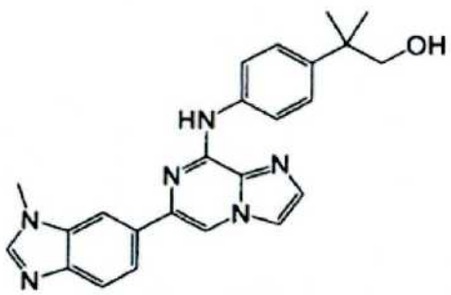
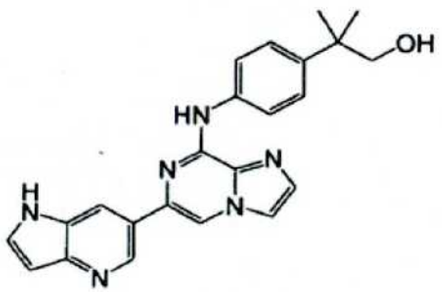
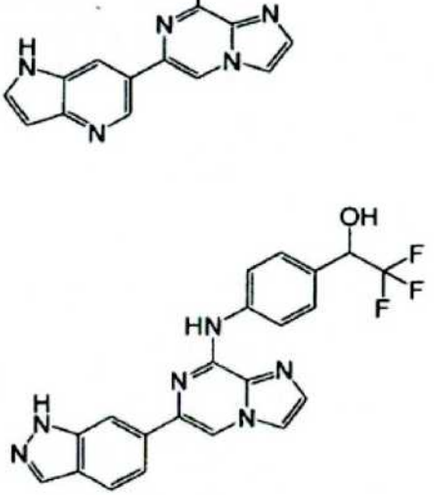
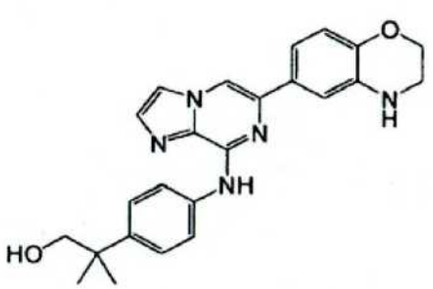
	2-(4-{[6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	386,2
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpirrolidin-3-ol	426,2
	N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	456,3
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	415,6
	(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol	412,2

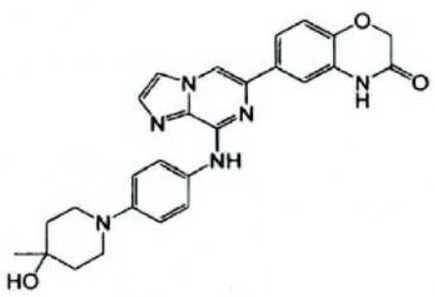
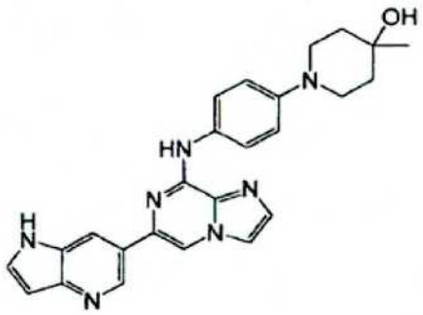
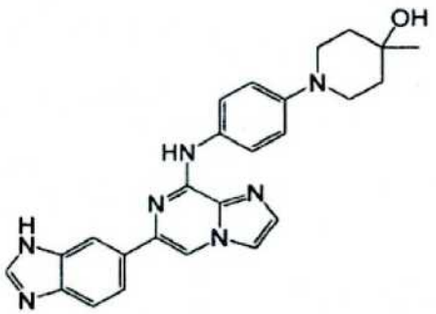
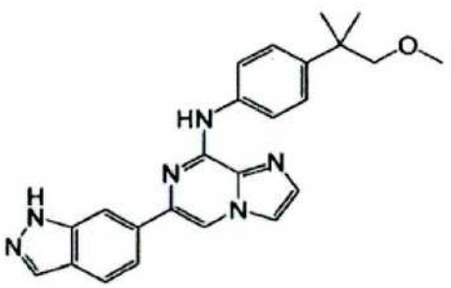
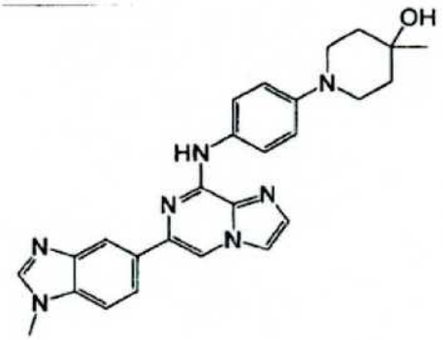
	(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)pirrolidin-3-ol	442,7
	(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)pirrolidin-3-ol	442,7
	[4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol	442,7
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	415,4
	6-(5-fluoro-1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	460,6

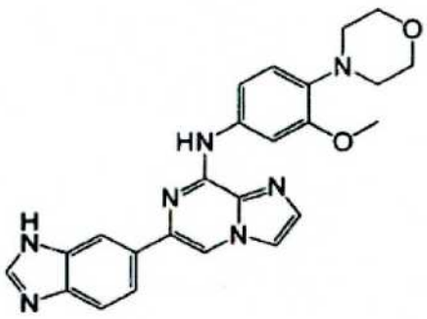
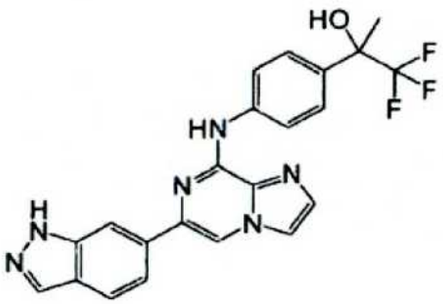
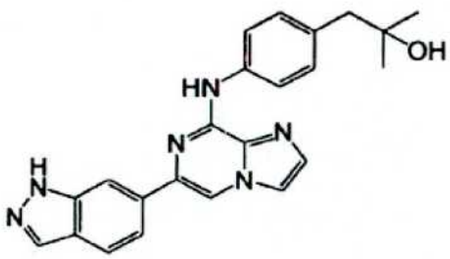
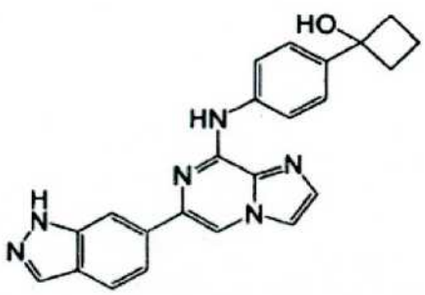
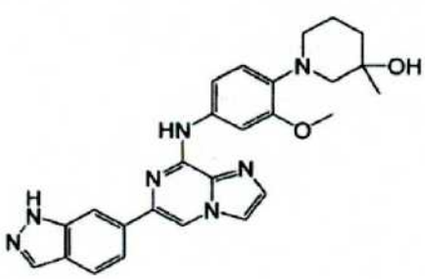
	2-[1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-il]propan-2-ol	468,5
	(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol	412,1
	N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(3-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	456,2
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilpirrolidin-3-ol	456,2
	6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-(4-etóxi-3-metóxifenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	401,2

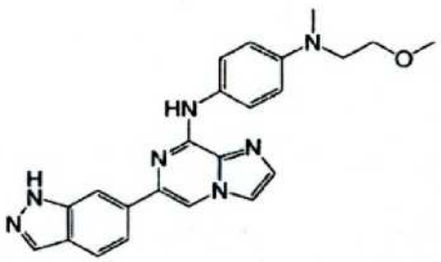
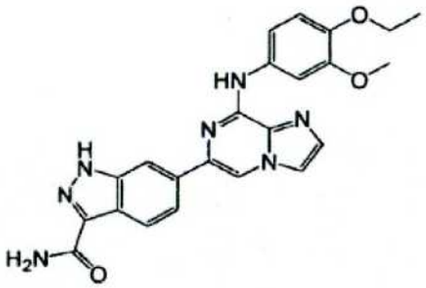
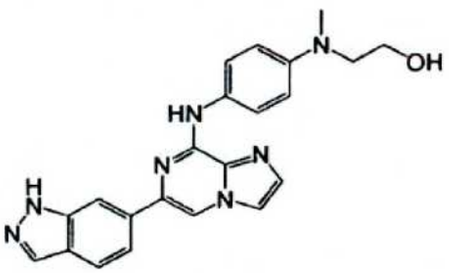
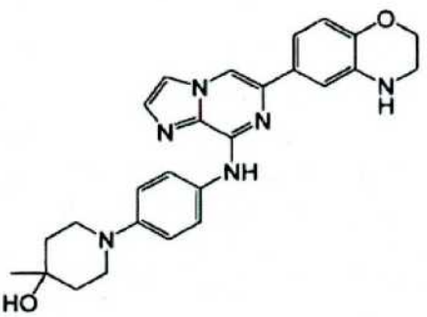
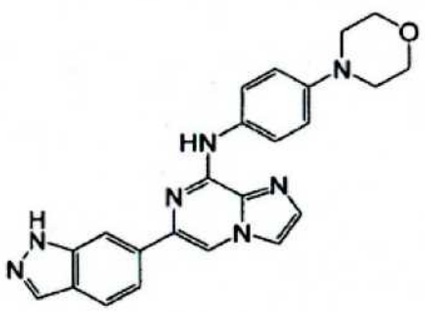
	6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	457,7
	6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	485,7
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	401,2
	4-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-metóxi-1-N-(2-metóxietil)-1-N-metilbenzeno-1,4-diamina	444,3

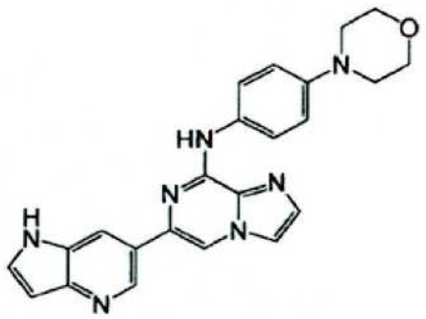
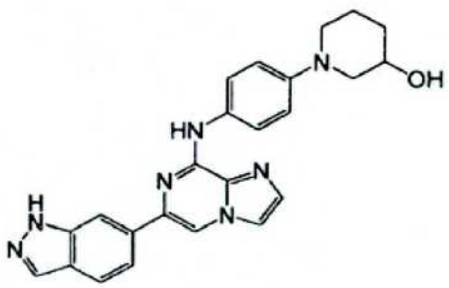
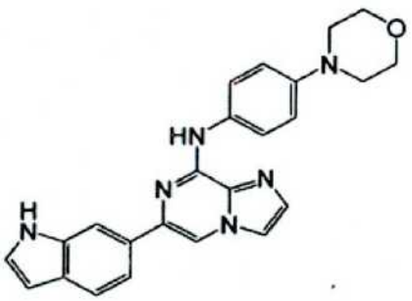
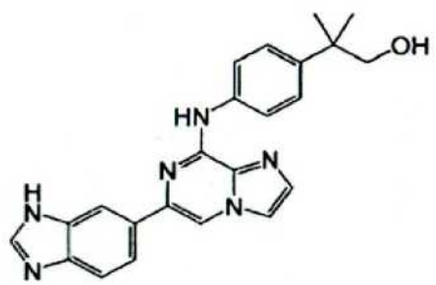
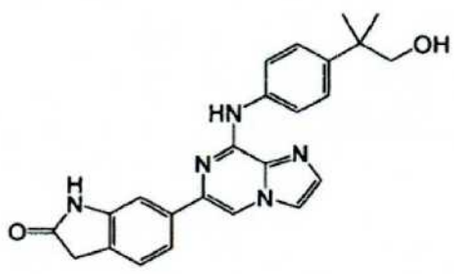
	4-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino} fenil)piperidin-4-ol	454,1
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	459,4
	6-(8-{[4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	430,2
	1-(4-{[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-2-ol	397,2
	N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	442,7

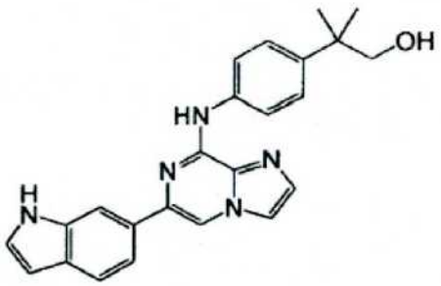
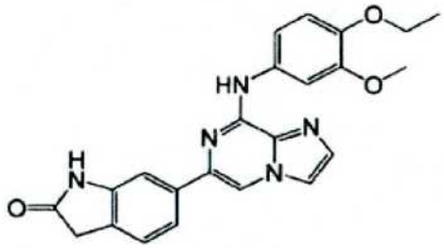
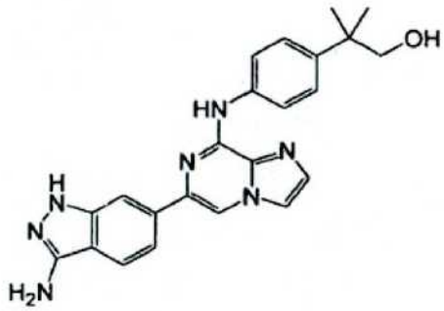
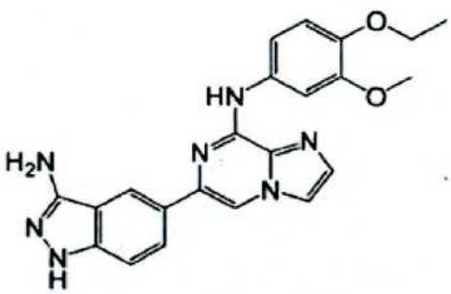
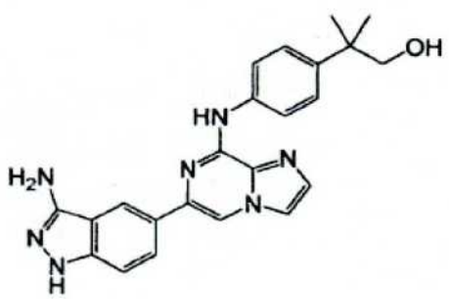
	2-(4-{[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol	493,5
	2-metil-2-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-1-ol	413,4
	2-metil-2-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo [1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}propan-1-ol	399,2
	2,2,2-trifluoro-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)etan-1-ol	425,3
	2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol	416,8

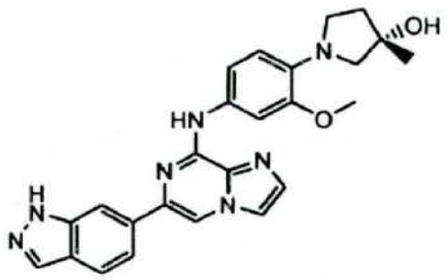
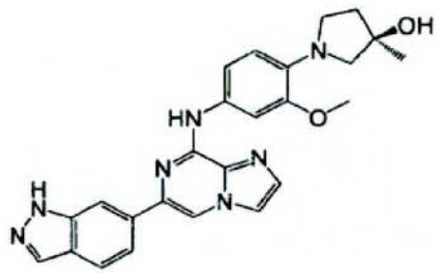
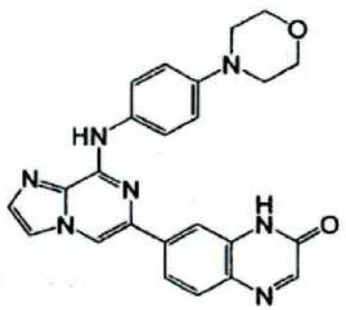
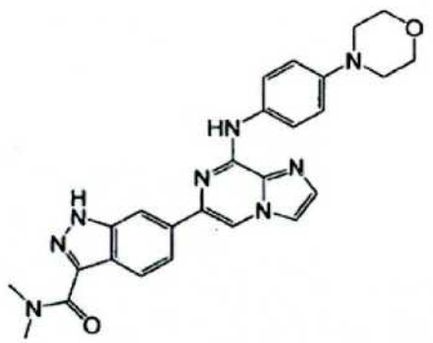
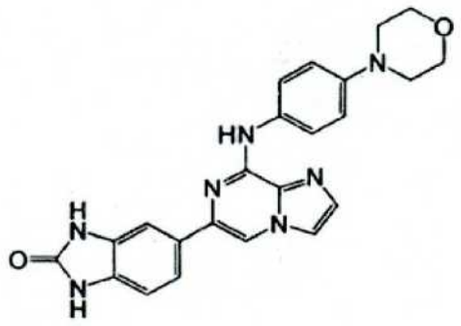
	6-(8-{[4-(4-hidróxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	471,7
	4-metil-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo [1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-4-ol	440,5
	1-(4-{[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol	438,2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(1-metóxi-2-metilpropan-2-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	413,3
	4-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-ol	454,1

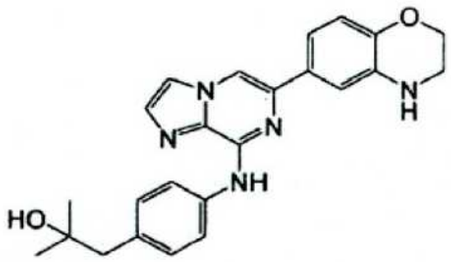
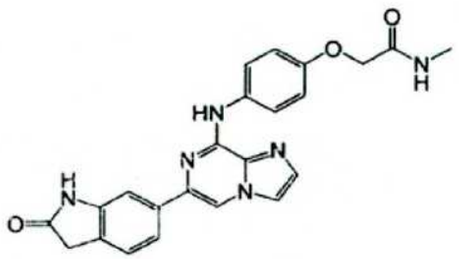
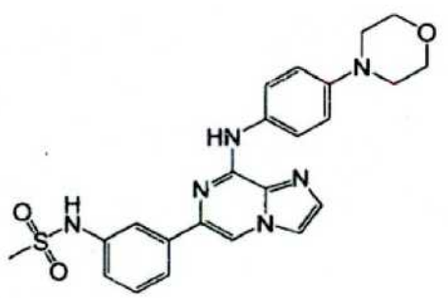
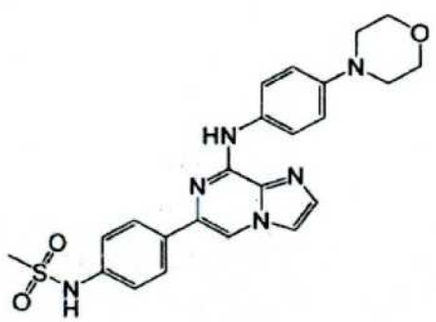
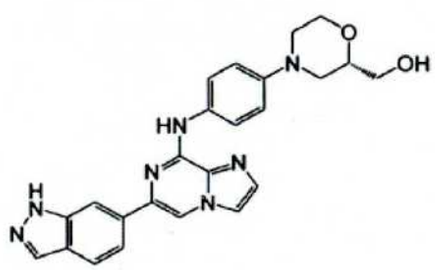
	6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	442,8
	1,1,1-trifluoro-2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)propan-2-ol	437,4
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-2-ol	399,3
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)ciclobutan-1-ol	397,2
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilpiperidin-3-ol	470,9

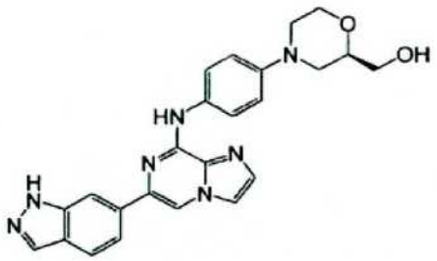
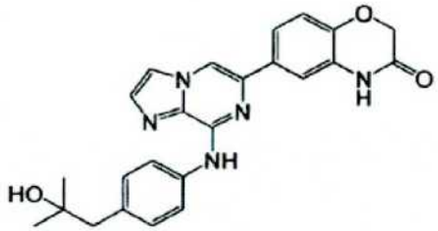
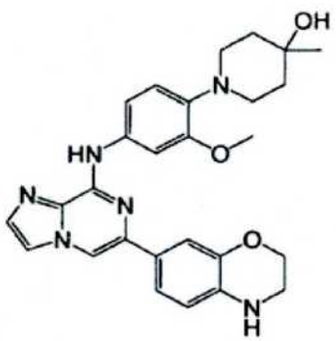
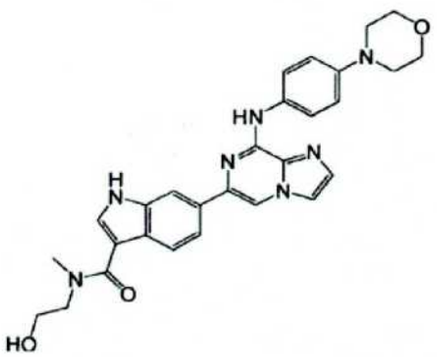
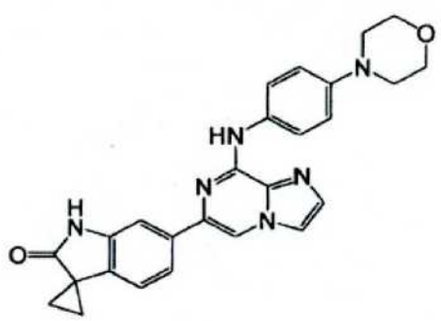
	4-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1-N-(2-metóxietil)-1-N-metilbenzeno-1,4-diamina	414,5
	6-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-carboxamida	444,8
	2-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)(metil)amino]etan-1-ol	400,2
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol	457,6
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	412,4

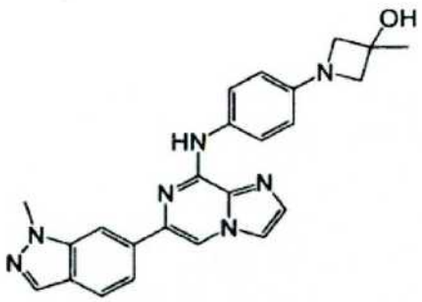
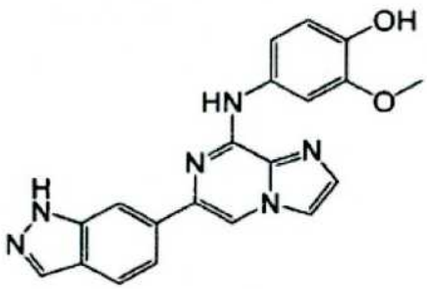
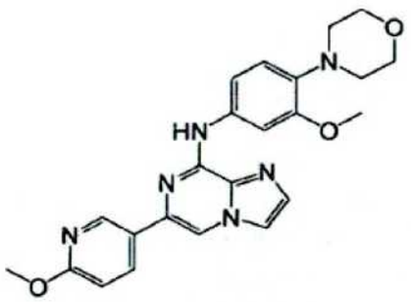
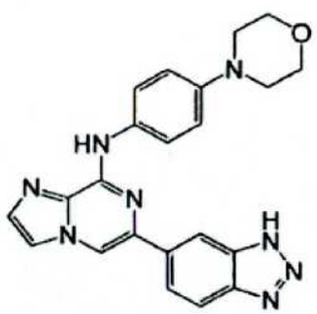
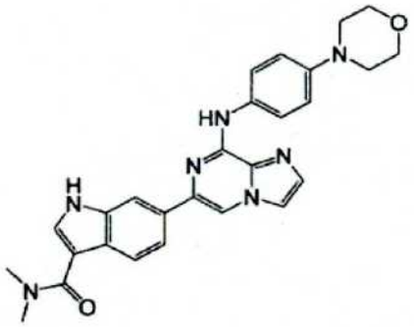
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	412,5
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol	426,2
	6-(1H-indol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	411,2
	2-(4-{[6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol	399,1
	6-(8-{[4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	414,5

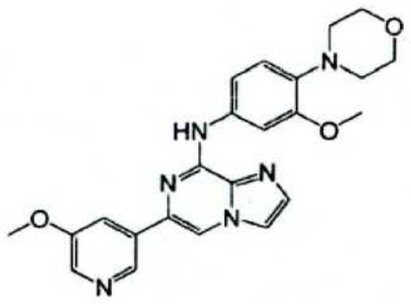
	2-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol	398,2
	6-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	416,7
	2-(4-{[6-(3-amino-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol	414,4
	5-{8-[(4-etóxi-3-metóxifenil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-indazol-3-amina	416,7
	2-(4-{[6-(3-amino-1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol	414,6

	(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilpirrolidin-3-ol	456,1
	(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilpirrolidin-3-ol	456,2
	7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2-dihidroquinoxalin-2-ona	440,5
	N,N-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-carboxamida	483,4
	5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	428,3

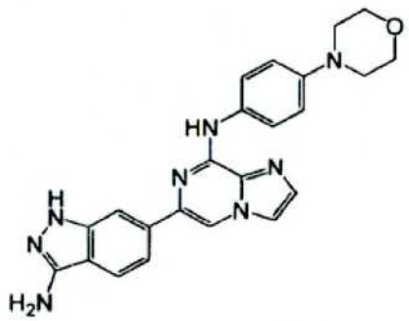
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-2-ol	416,8
	N-metil-2-(4-{[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)acetamida	429,4
	N-[3-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]metanosulfonamida	465,4
	N-[4-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]metanosulfonamida	465,4
	[(2S)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol	442,3

	[(2R)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol	442,3
	6-(8-{[4-(2-hidróxi-2-metilpropil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	430,4
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-4-metilpiperidin-4-ol	487,5
	N-(2-hidróxietil)-N-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indol-3-carboxamida	512,7
	6'-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1',2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	453,1

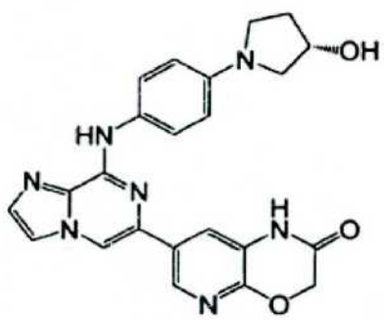
	3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol	426,3
	4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenol	373,2
	N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(6-metóxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	433,5
	6-(1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	413,5
	N,N-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indol-3-carboxamida	482,4



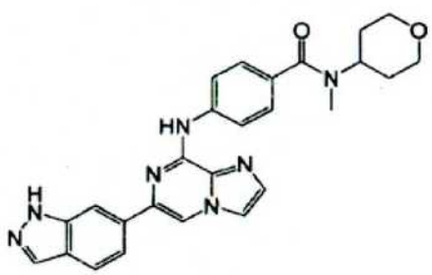
N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(5-metóxipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 433,4



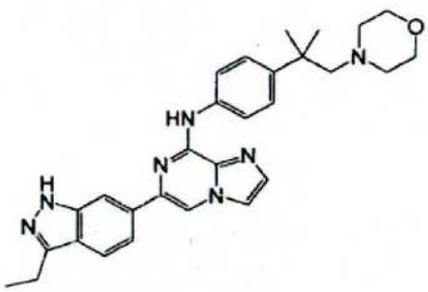
6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina — 427,4



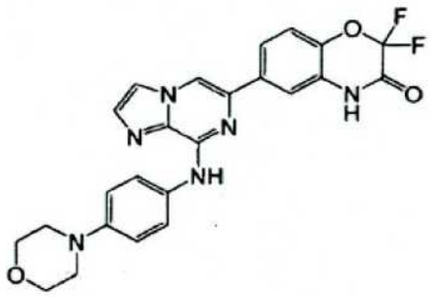
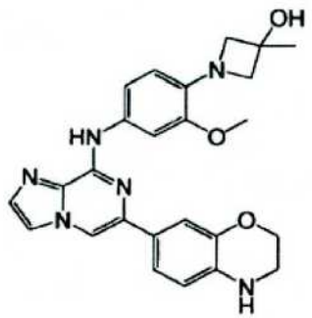
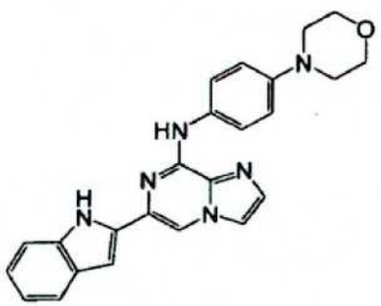
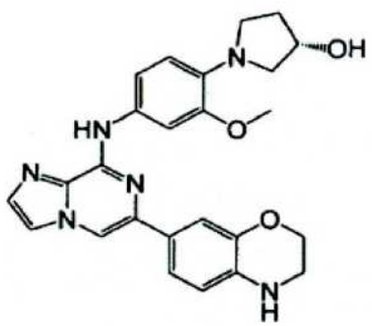
7-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona — 444,8

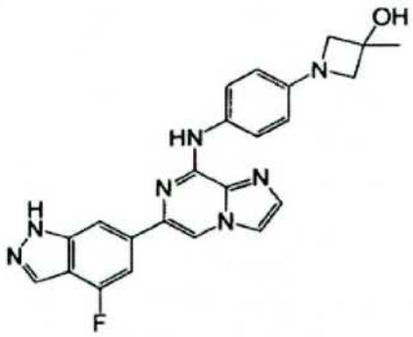
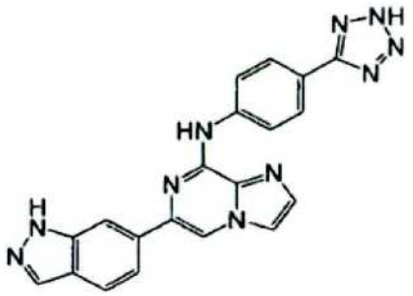
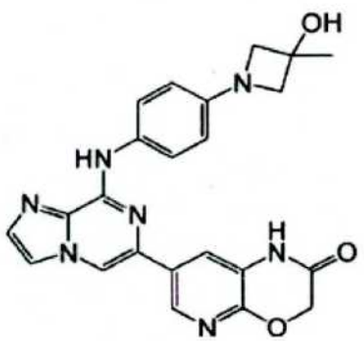
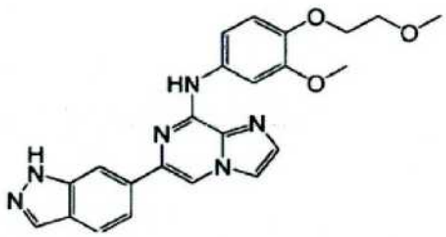
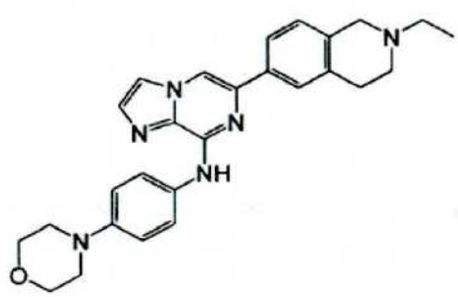


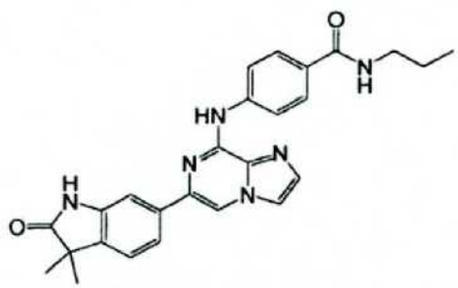
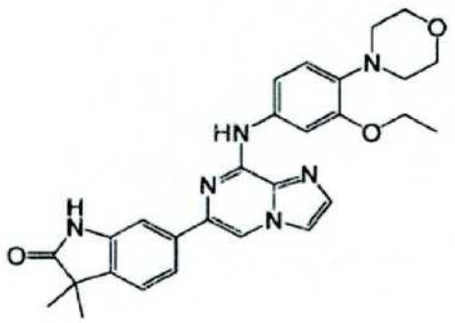
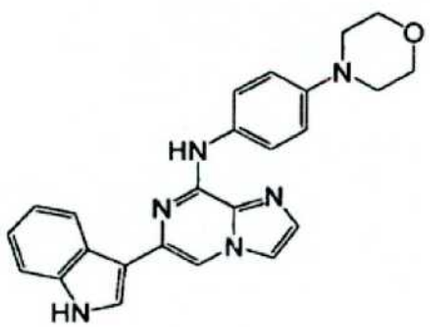
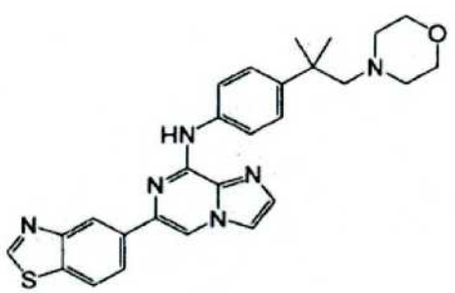
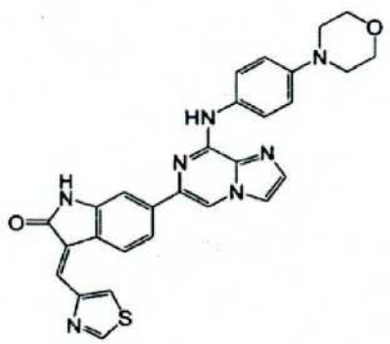
4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-metil-N-(oxan-4-il)benzamida — 468,2

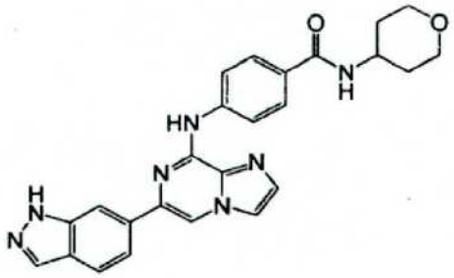
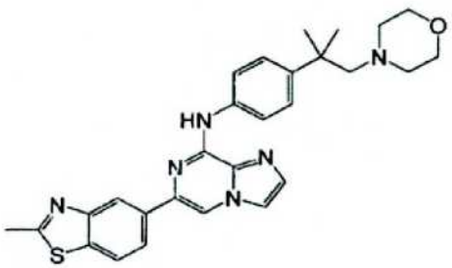
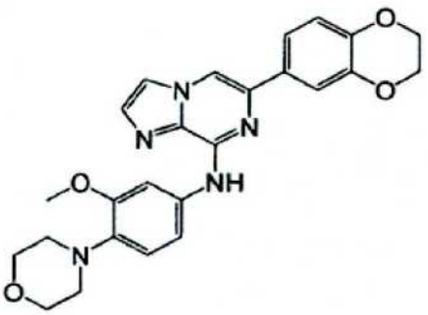
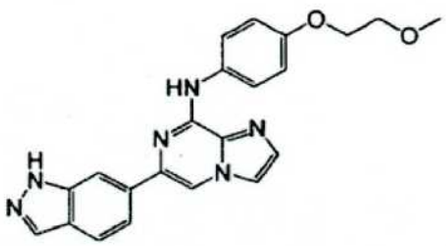
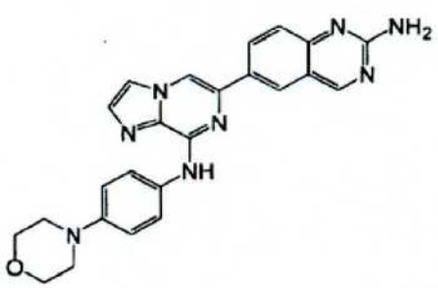


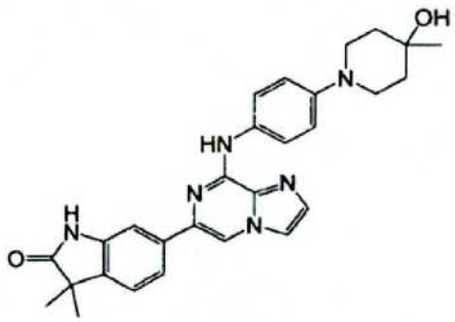
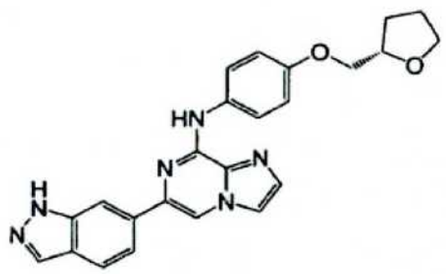
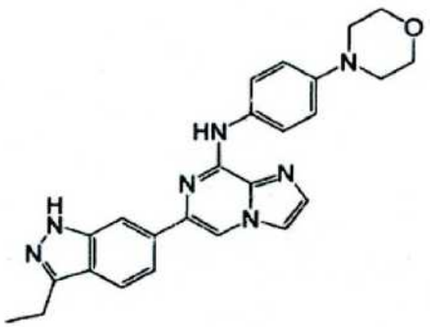
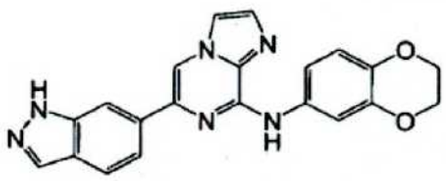
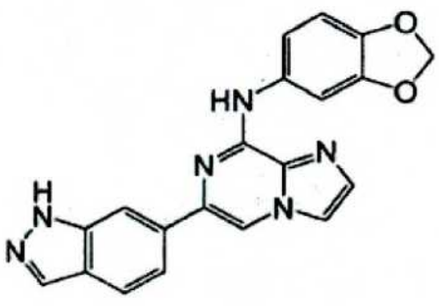
6-(3-etil-1H-indazol-6-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina — 496,9

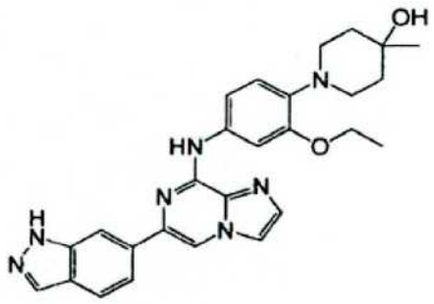
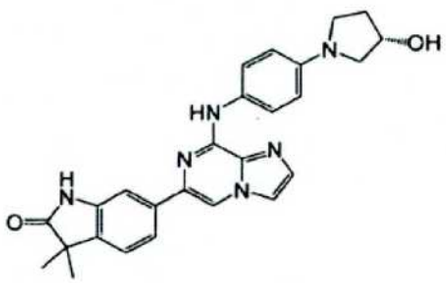
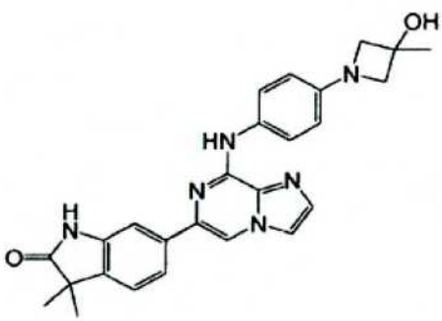
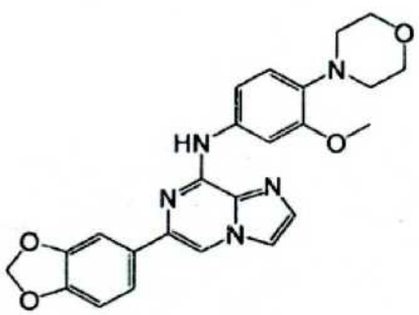
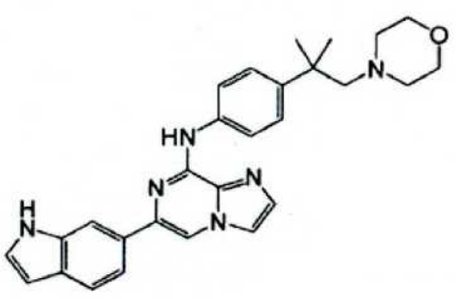
	2,2-difluoro-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	479,1
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilazetidin-3-ol	459,3
	6-(1H-indol-2-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	411,3
	(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil) pirrolidin-3-ol	459,6

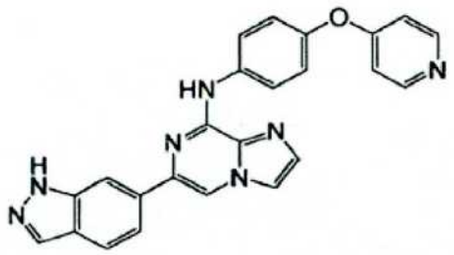
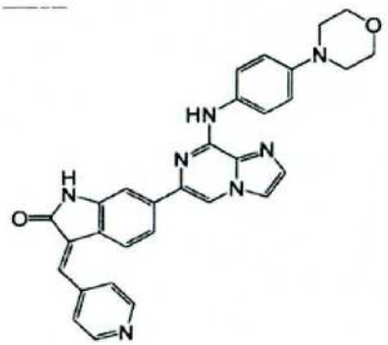
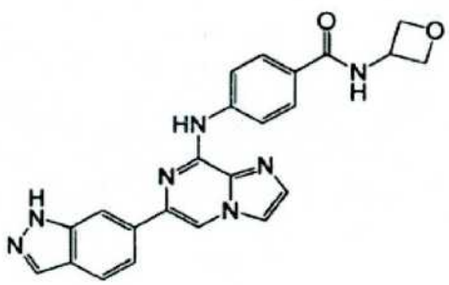
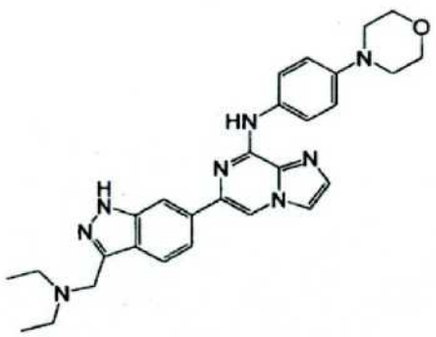
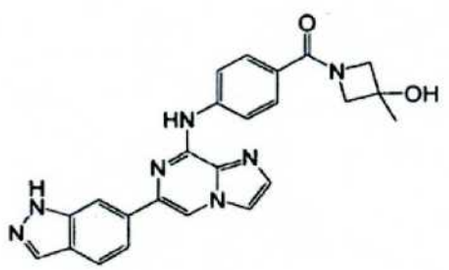
	1-(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol	430,2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	395,1
	7-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona	444,2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(2-metóxietóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	431,5
	6-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	455,4

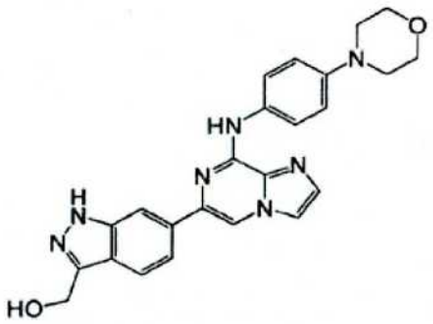
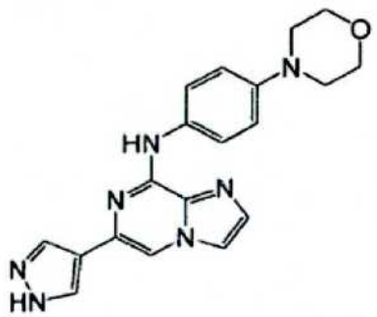
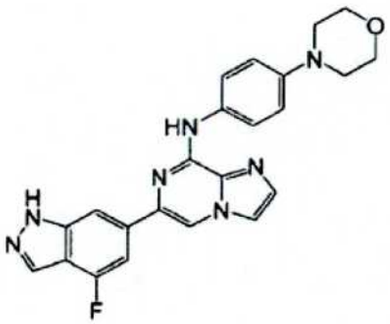
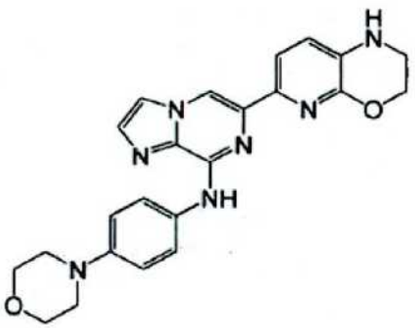
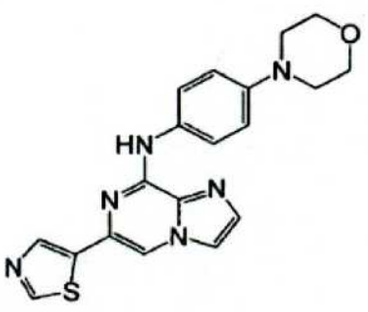
	4-{[6-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-propilbenzamida	455,3
	6-(8-{[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	499,7
	6-(1H-indol-3-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	411,2
	6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	485,7
	(3E)-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-(1,3-tiazol-4-ilmetilideno)-2,3-	522,6

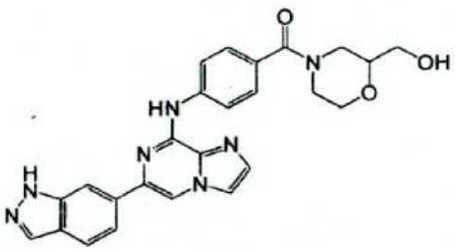
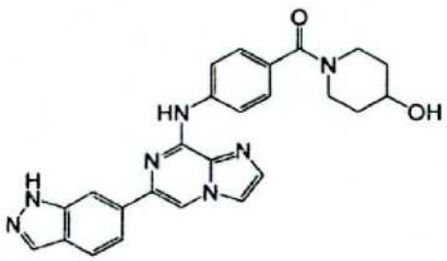
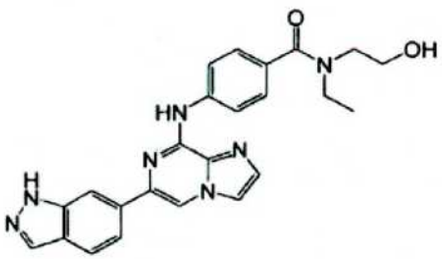
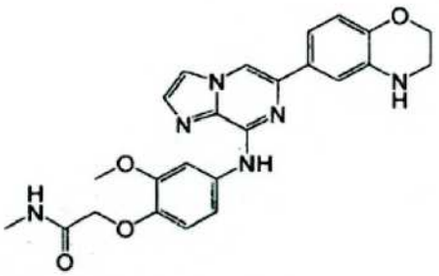
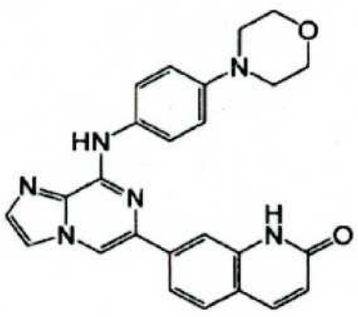
	dihidro-1H-indol-2-ona	
	4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-(oxan-4-il)benzamida	454
	6-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	499,5
	6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	460,6
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(2-metóxietóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	401,1
	6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)quinazolin-2-amina	439,7

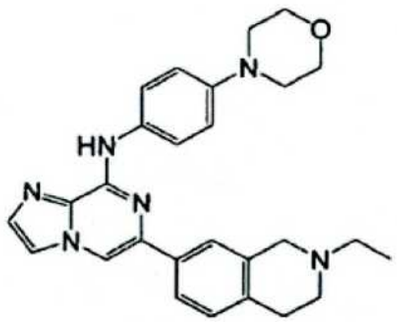
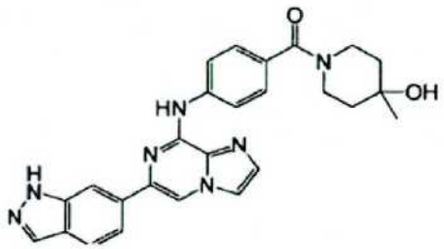
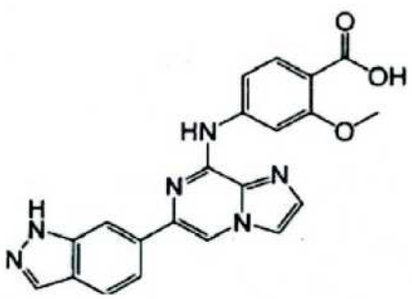
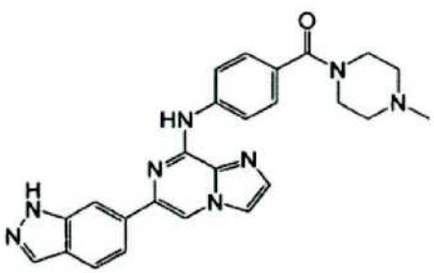
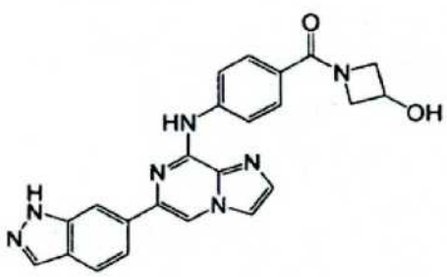
	6-(8-{[4-(4-hidróxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	483,5
	6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[(2S)-oxolan-2-ilmetóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	427,1
	6-(3-etil-1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	440,5
	N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	385,3
	N-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	371,2

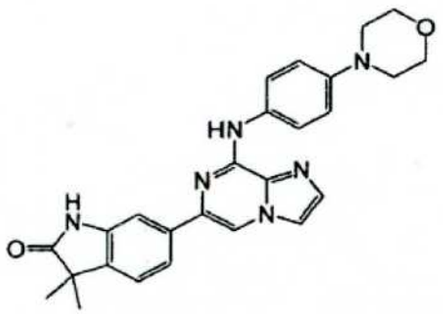
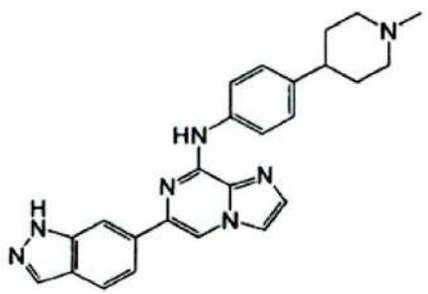
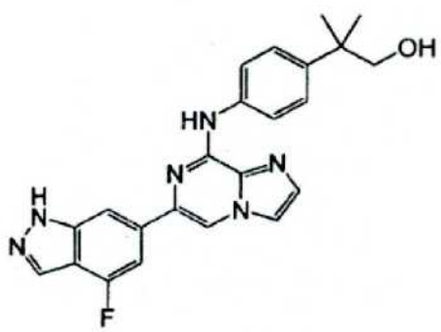
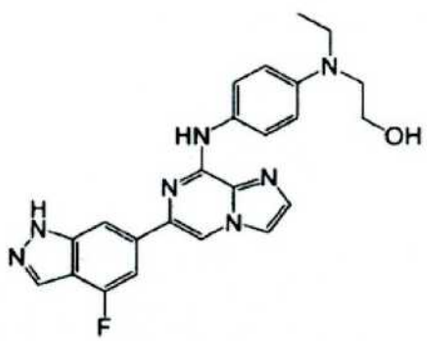
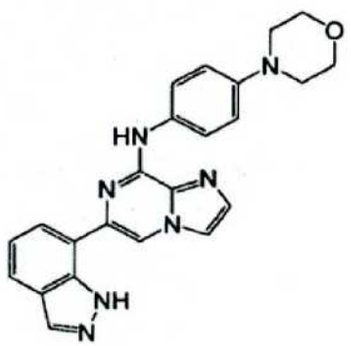
	1-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il) imidazo[1,2-a] pirazin-8-il]amino} fenil)-4-metilpiperidin-4-ol	484,7
	6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo [1,2-a]pirazin-6-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	455,2
	6-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino} imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	455,3
	6-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	446,3
	6-(1H-indol-6-il)-N-{4-[2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-2-il]fenil}imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	467,4

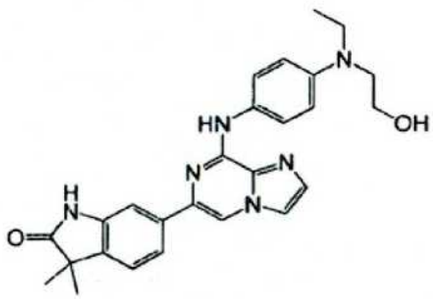
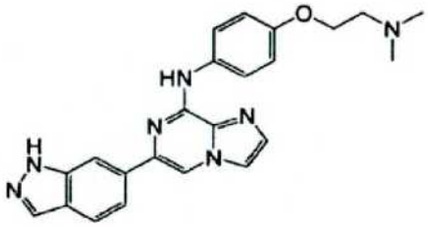
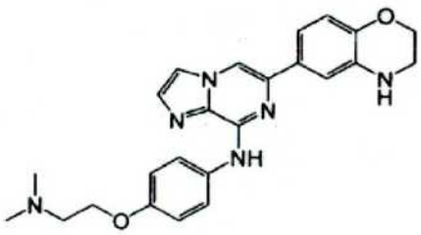
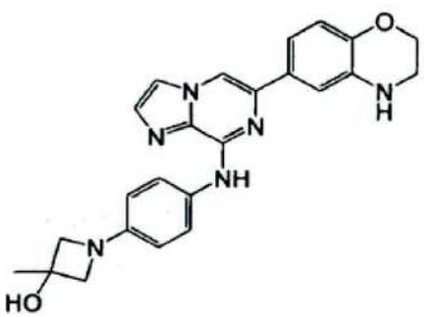
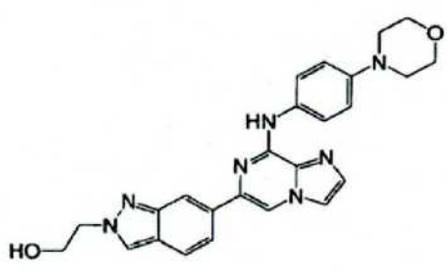
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(piridin-4-ilóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	420,3
	(3E)-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3-(piridin-4-ilmetilideno)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	516,4
	4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-(oxetan-3-il)benzamida	426,1
	6-{3-[(dietilamino)metil]-1H-indazol-6-il}-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	497,3
	1-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]-3-metilazetidin-3-ol	440,2

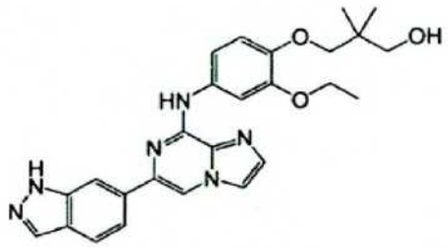
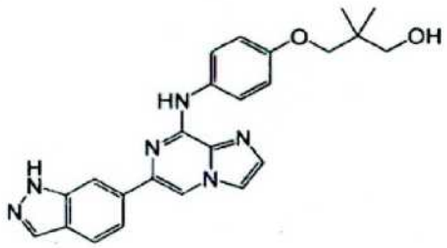
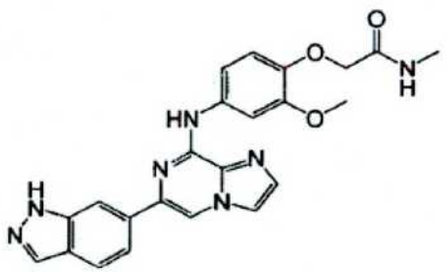
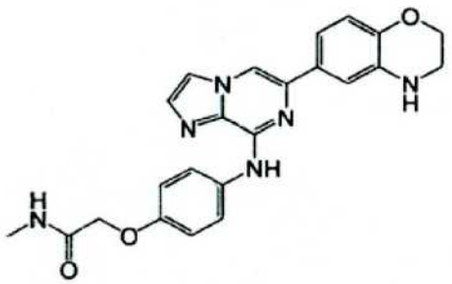
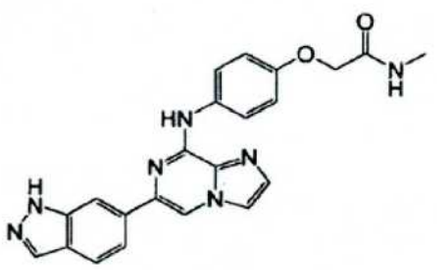
	[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]metanol	442,3
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	362,6
	6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	430,3
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	430,3
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,3-tiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	379,2

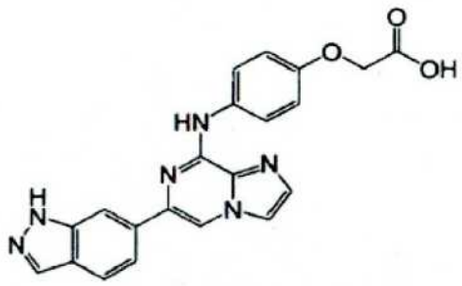
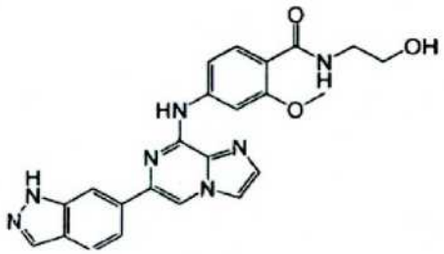
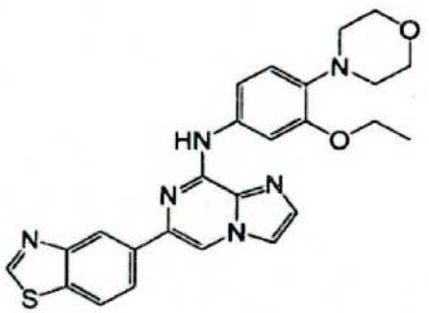
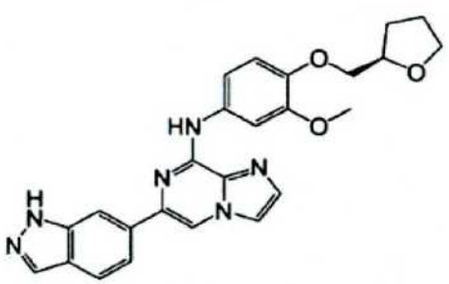
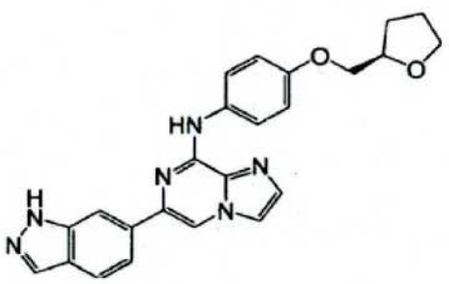
	{4-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]morfolin-2-il}metanol	470,8
	1-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]piperidin-4-ol	454,1
	N-etil-N-(2-hidróxietil)-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}benzamida	440,2
	2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)-N-metilacetamida	461,4
	7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2-dihidroquinolin-2-ona	439,5

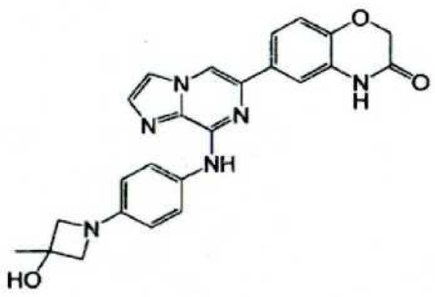
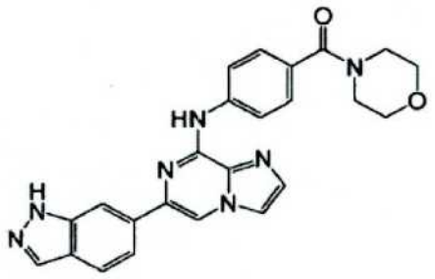
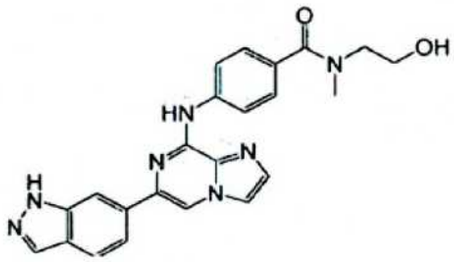
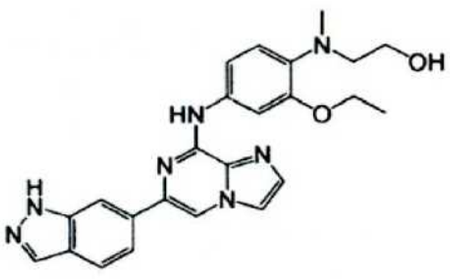
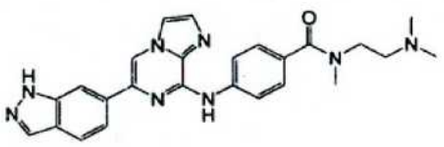
	6-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	455,4
	1-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]-4-metilpiperidin-4-ol	468,4
	ácido 4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxibenzóico	401,1
	6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	453,1
	1-[(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)carbonil]azetidin-3-ol	426,3

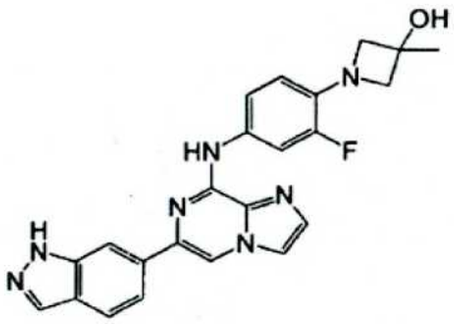
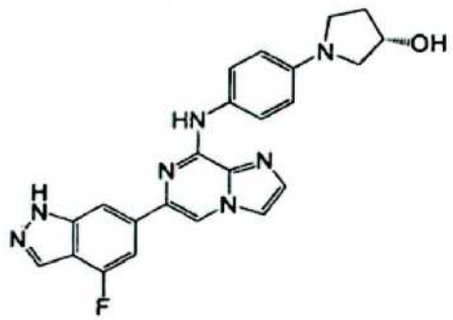
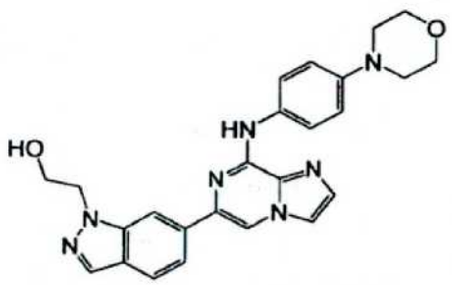
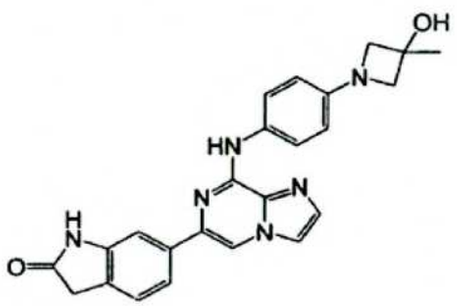
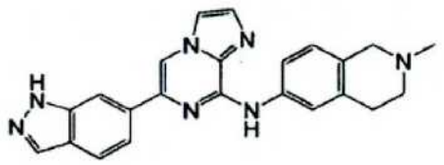
	3,3-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	455,4
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	424,2
	2-(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol	417,7
	2-[etil(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)amino]etan-1-ol	431,47
	6-(1H-indazol-7-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	412,2

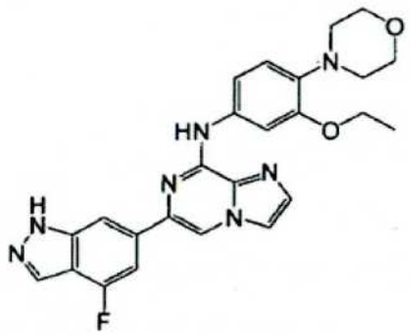
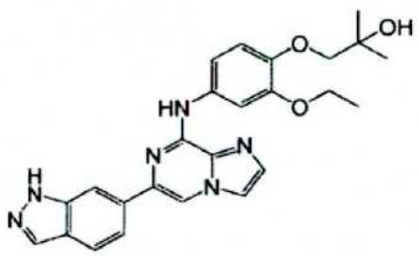
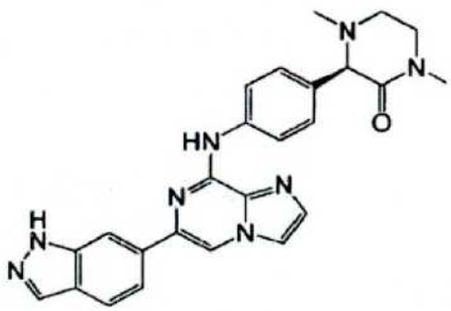
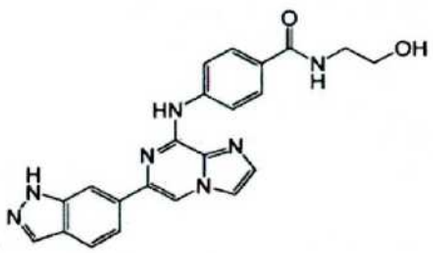
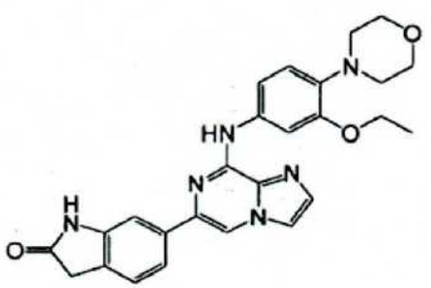
	6-[8-({4-[etil(2-hidróxietil)amino]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	457,6
	N-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	414,6
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-{4-[2-(dimetilamino)etóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	431,4
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol	429,3
	2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2H-indazol-2-il]etan-1-ol	456,3

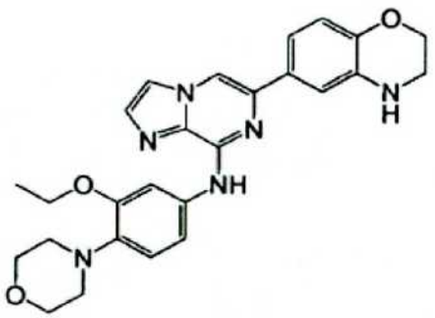
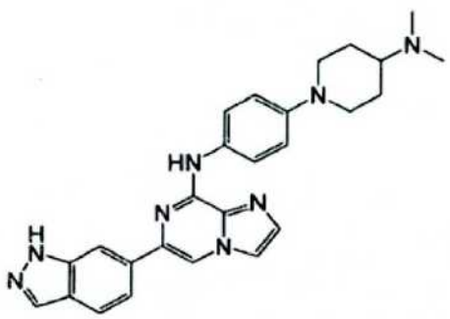
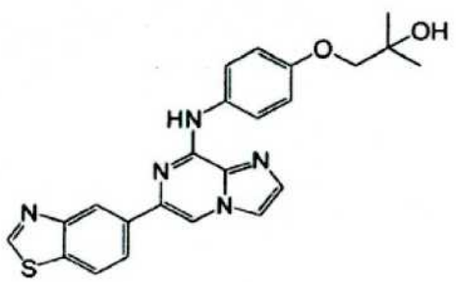
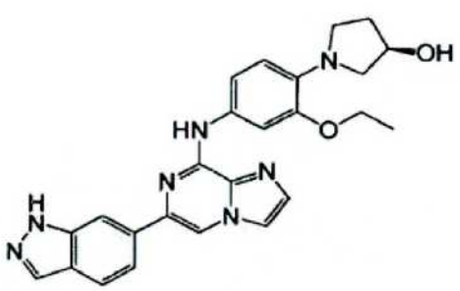
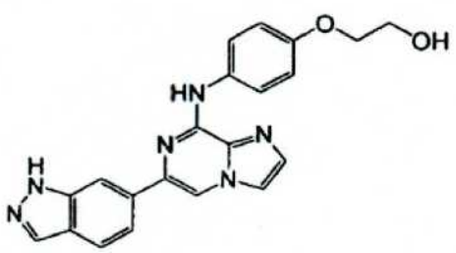
	3-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol	473,4
	3-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol	429,5
	2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)-N-metilacetamida	444,8
	2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-N-metilacetamida	431,4
	2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-N-metilacetamida	414,4

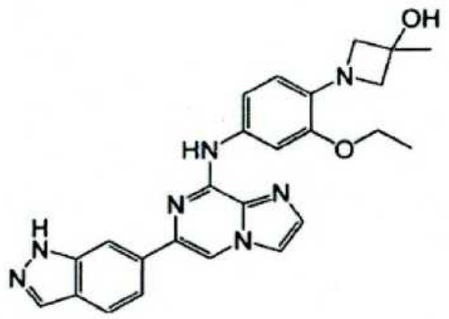
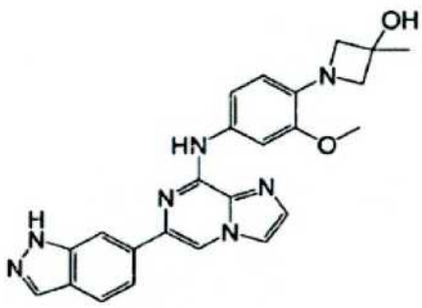
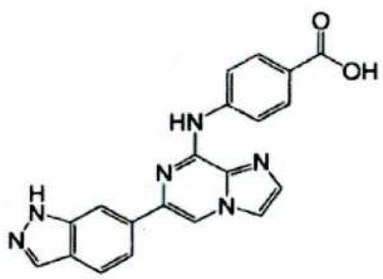
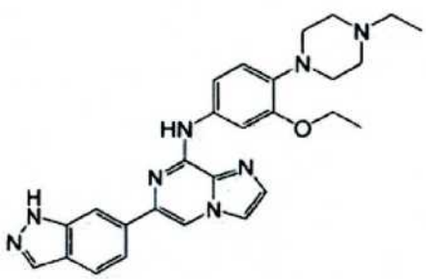
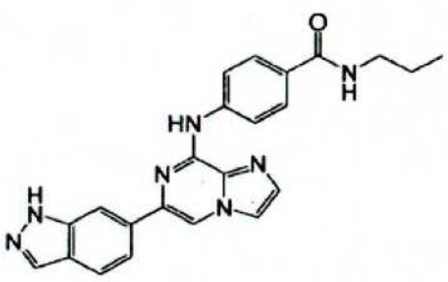
	ácido 2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)acético	401,1
	N-(2-hidróxietil)-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxibenzamida	442,1
	6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	473,2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-{3-metóxi-4-[(2R)-oxolan-2-ilmetóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	457,4
	6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[(2R)-oxolan-2-ilmetóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	427

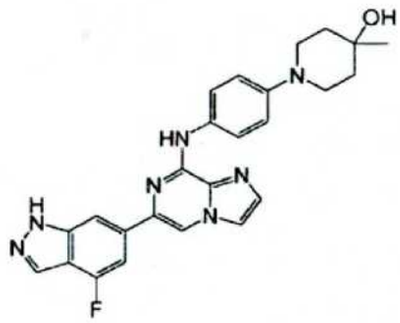
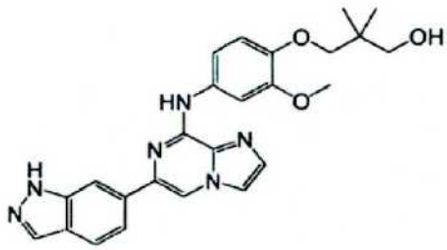
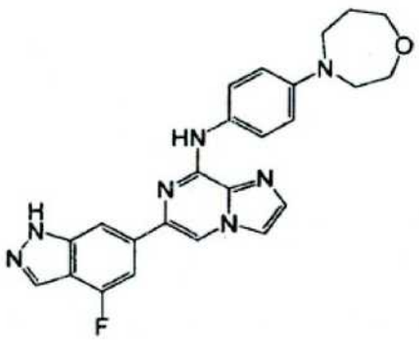
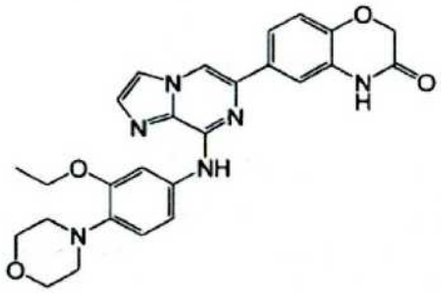
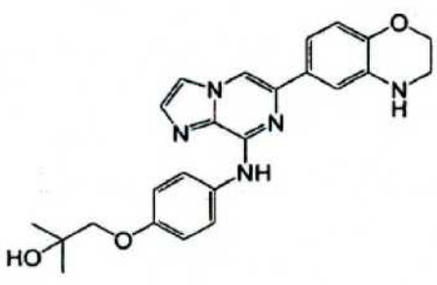
	6-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	443,2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	440,3
	N-(2-hidróxietil)-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-metilbenzamida	428,2
	2-[(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)(metil)amino]etan-1-ol	444,6
	N-[2-(dimetilamino)etil]-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-metilbenzamida	455,3

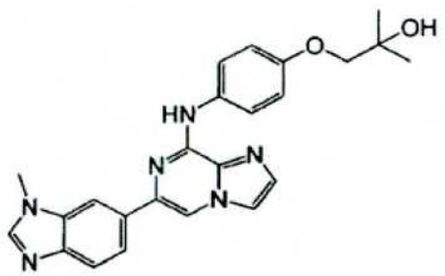
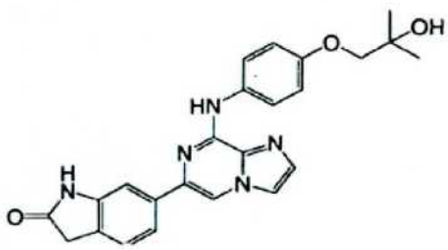
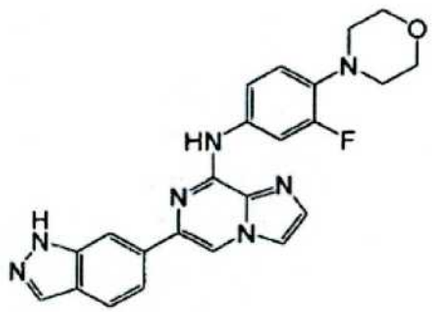
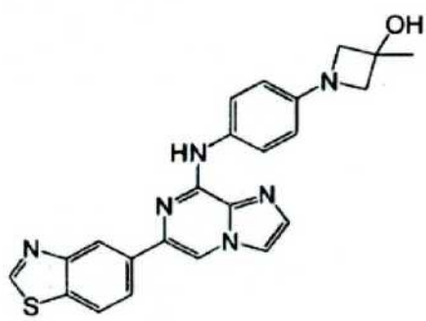
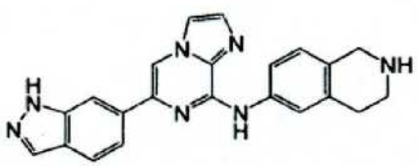
	1-(2-fluoro-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol	430,4
	(3S)-1-(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol	430,4
	2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-1-il]etan-1-ol	456,3
	6-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	427,2
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina	396,1

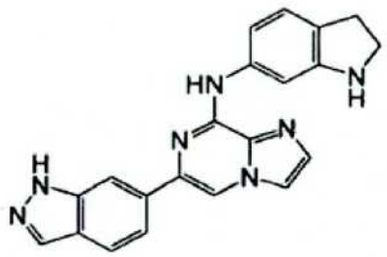
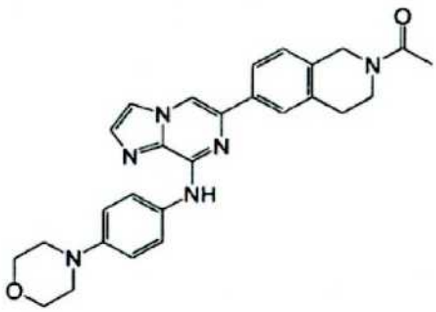
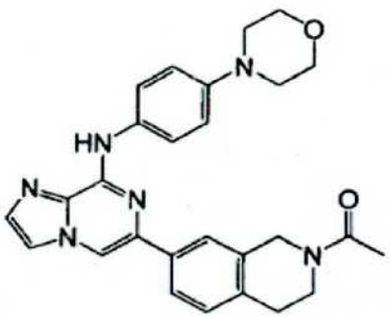
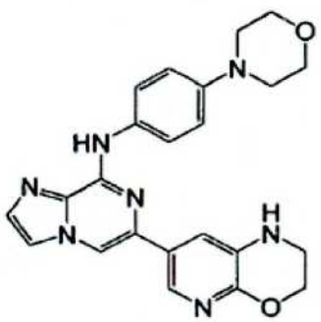
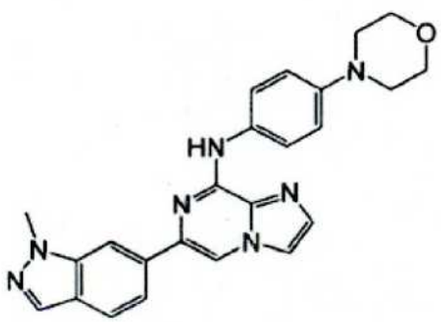
	N-[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	474,2
	1-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2-metilpropan-2-ol	459,4
	(3R)-3-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona	453,4
	N-(2-hidróxietil)-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}benzamida	414,5
	6-(8-{[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	471,7

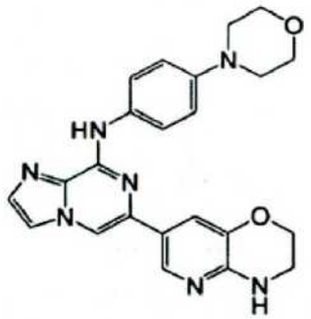
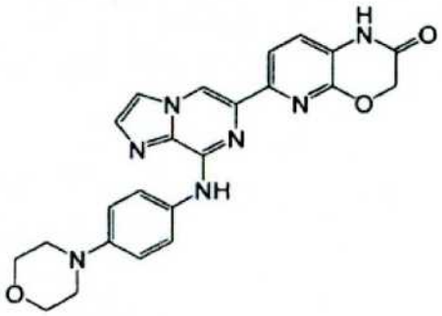
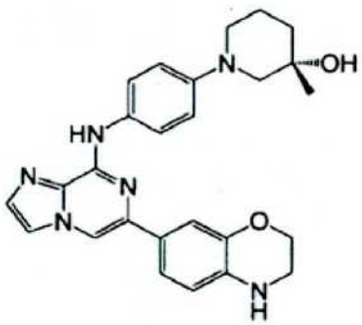
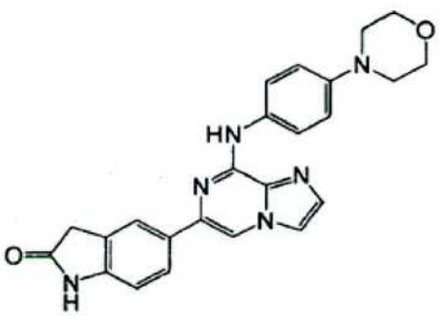
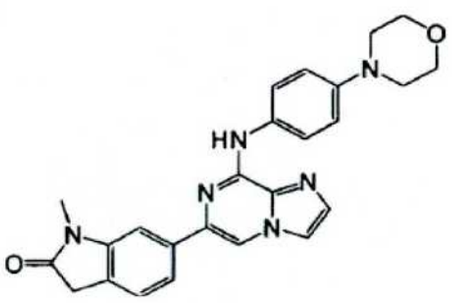
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	473,2
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina	453,1
	1-(4-{[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2-metilpropan-2-ol	432,4
	(3R)-1-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol	456,4
	2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)etan-1-ol	387,3

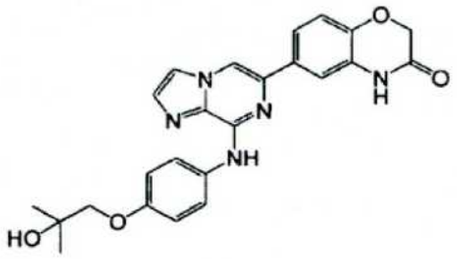
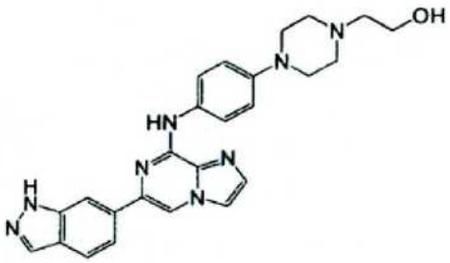
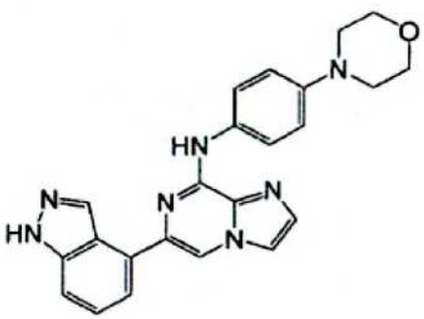
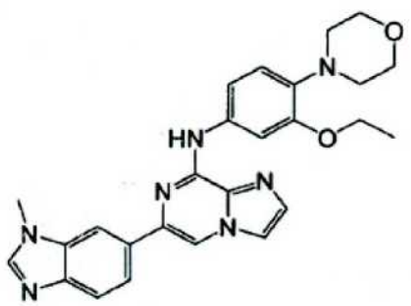
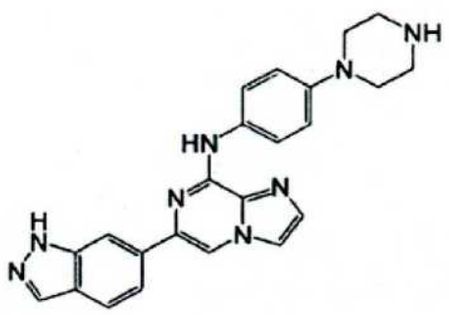
	1-(2-etóxi-4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol	456,2
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilazetidin-3-ol	442,2
	ácido 4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}benzóico	371
	N-[3-etóxi-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	483,3
	4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N-propilbenzamida	412,1

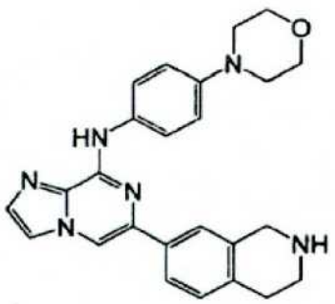
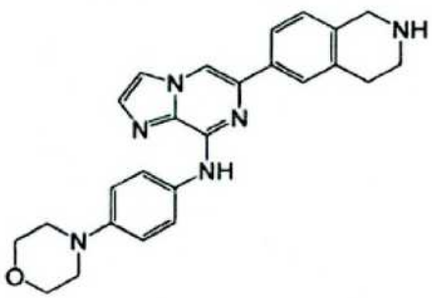
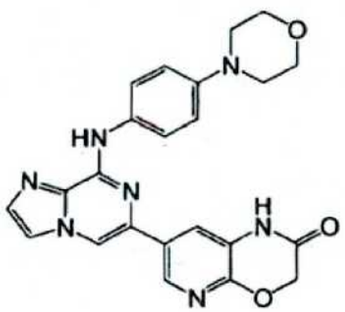
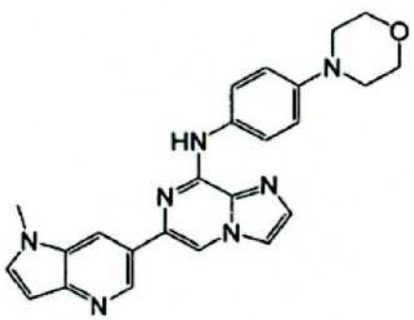
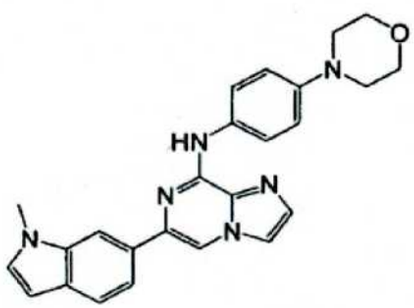
	1-(4-{[6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol	458,6
	3-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenóxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol	459,5
	6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)-N-[4-(1,4-oxazepan-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	444,7
	6-(8-{[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	487,5
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2-metilpropan-2-ol	432,4

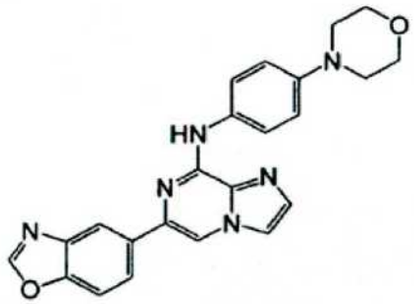
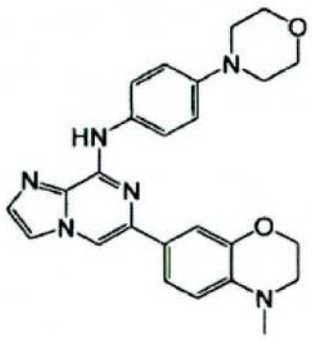
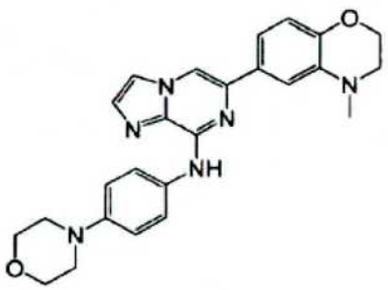
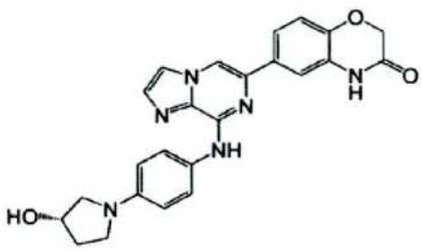
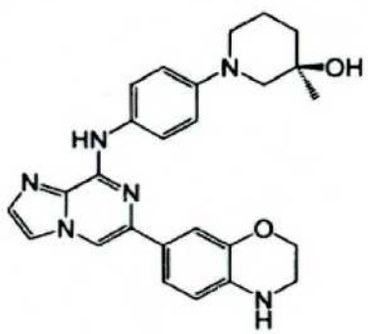
	2-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino} fenóxi)propan-2-ol	429,3
	6-(8-{[4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	430,2
	N-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	430,4
	1-(4-{[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol	429,1
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina	382,2

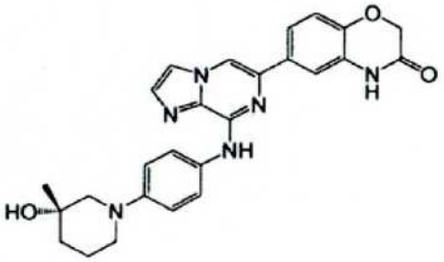
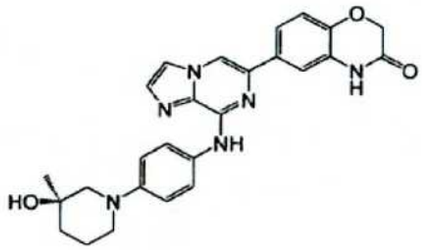
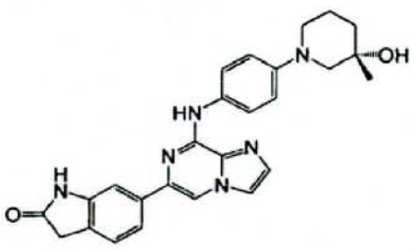
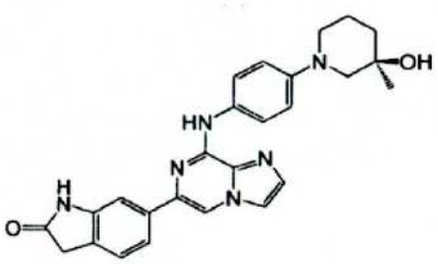
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]-2,3-dihidro-1H-indol-6-amina	368,2
	1-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]etan-1-ona	469,6
	1-[7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]etan-1-ona	469,7
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	430,4
	6-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	426,1

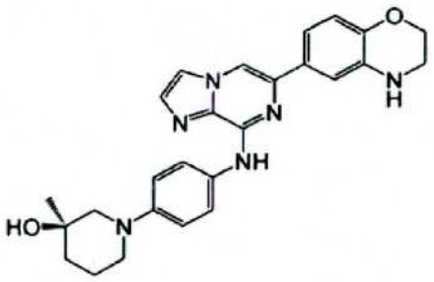
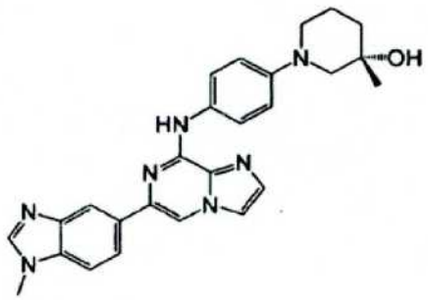
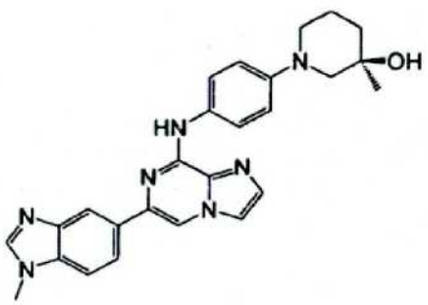
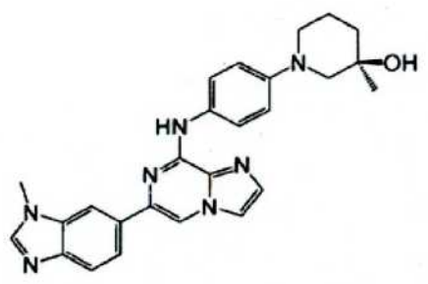
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	430,4
	6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona	444,2
	(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol	457,2
	5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	427
	1-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	441,4

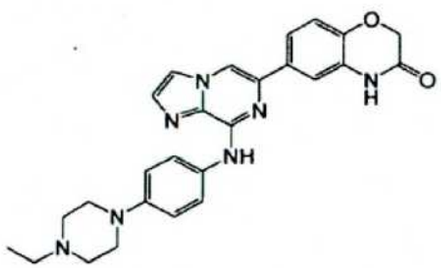
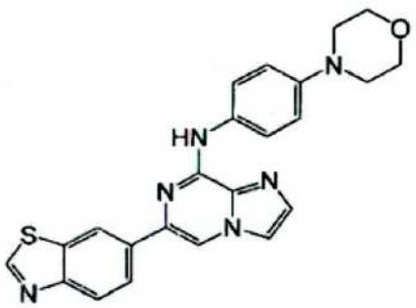
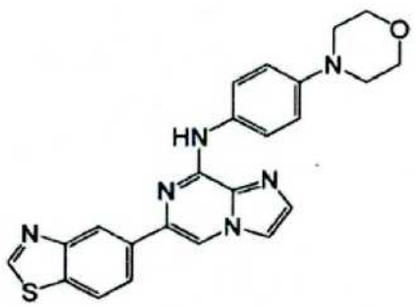
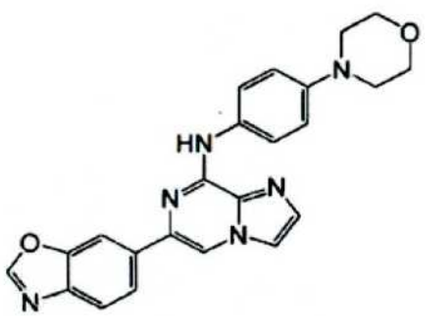
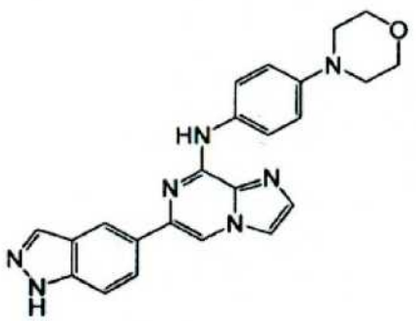
	6-(8-{[4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	446,3
	2-[4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperazin-1-il]etan-1-ol	455,2
	6-(1H-indazol-4-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	412,2
	N-[3-etóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	470,2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(piperazin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	411,2

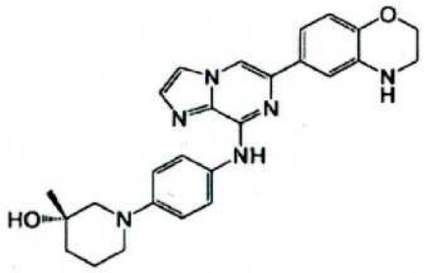
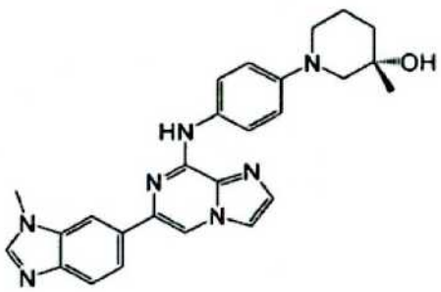
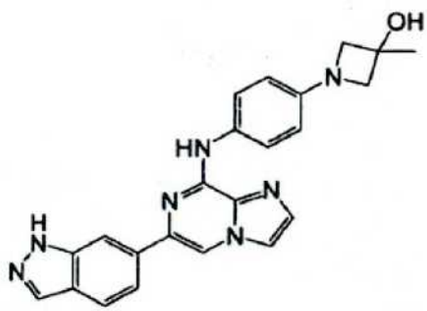
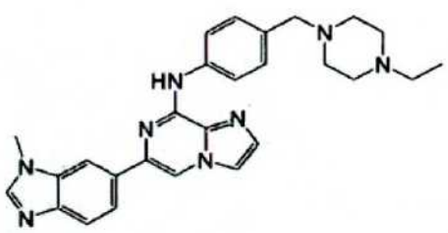
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	427,1
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	427
	7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona	444,8
	6-{1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	426,2
	6-(1-metil-1H-indol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	425,3

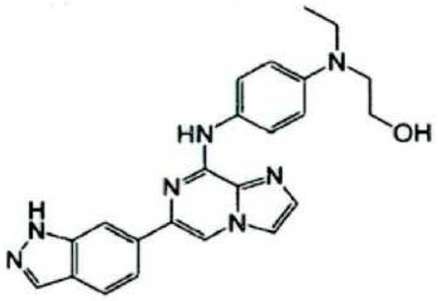
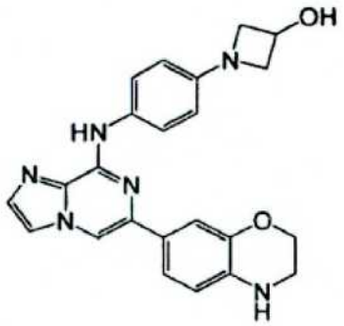
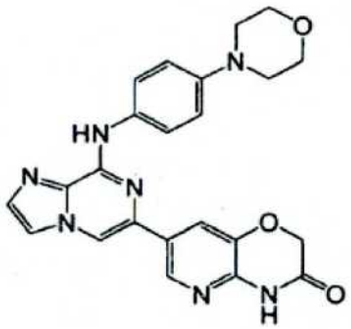
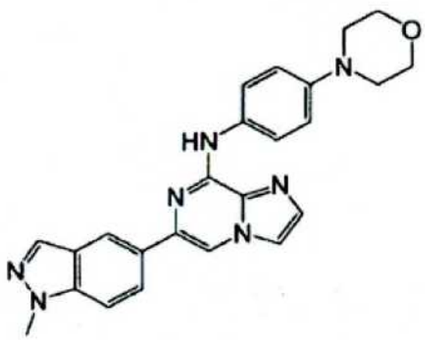
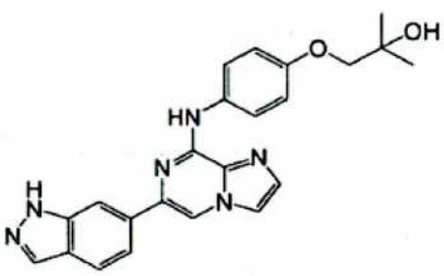
	6-(1,3-benzoxazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	413,5
	6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	443,6
	6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	443,9
	6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino) imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	443,7
	(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-	457,2

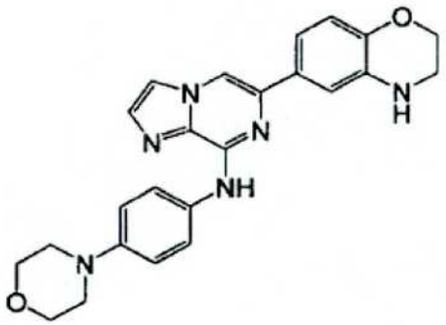
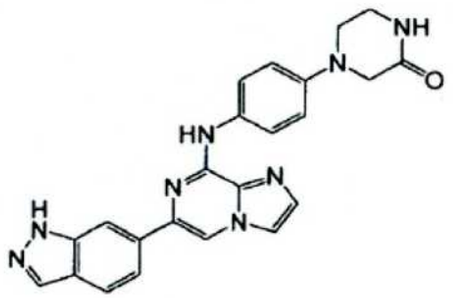
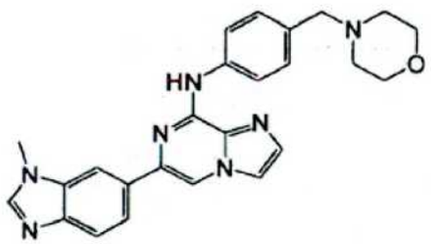
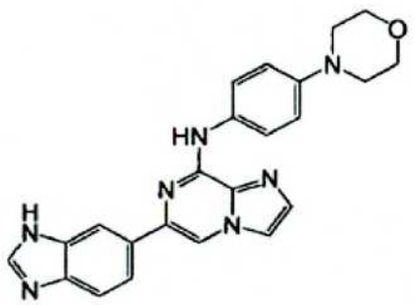
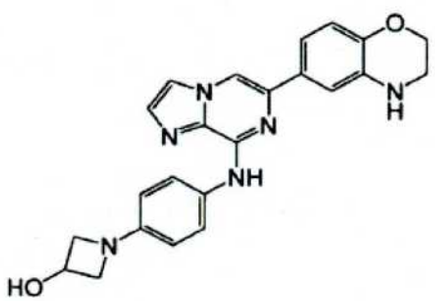
	metilpiperidin-3-ol	
	6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	471,7
	6-[8-({4-[(3R)-3-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	471,6
	6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	455,4
	6-[8-({4-[(3R)-3-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	455,2

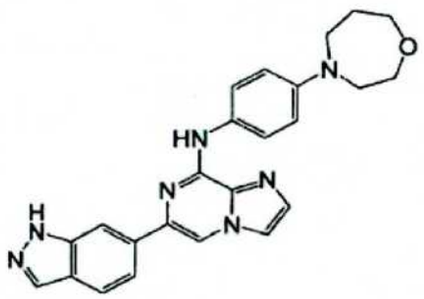
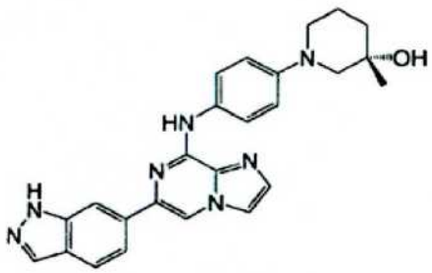
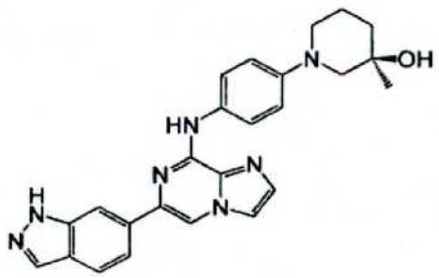
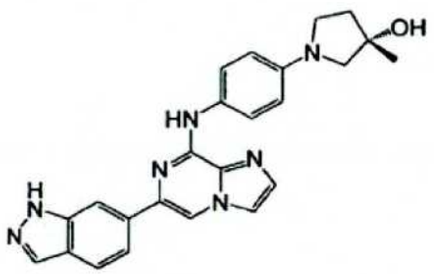
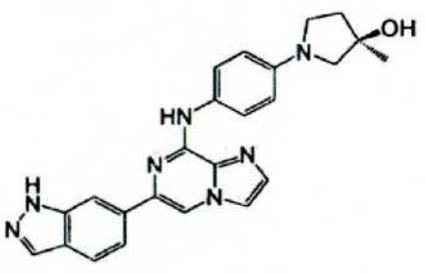
	3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol	457,2
	(3S)-3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il) imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil) piperidin-3-ol	454,6
	(3R)-3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino} fenil)piperidin-3-ol	454,2
	(3R)-3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil) piperidin-3-ol	454,1

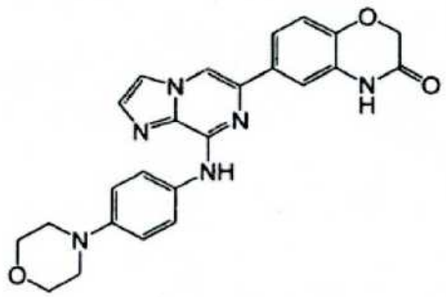
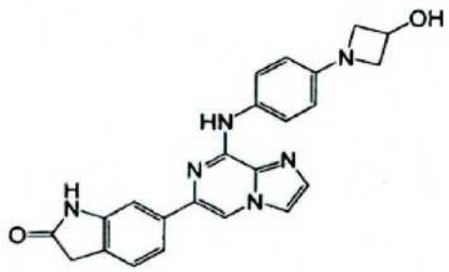
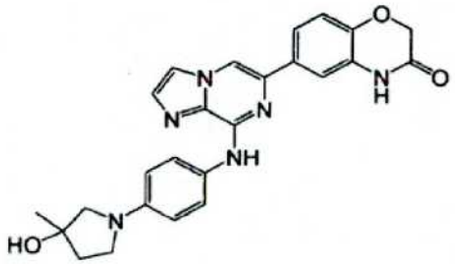
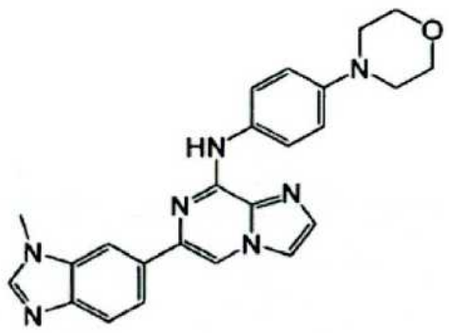
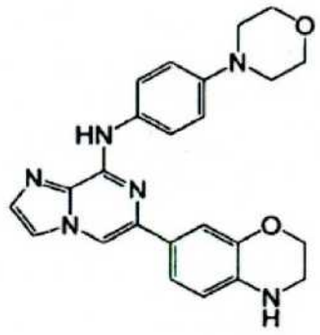
	6-(8-{[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	470,8
	6-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	429,3
	6-(1,3-benzotiazol-5-il)-N-[4-morfolin-4-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	429,4
	6-(1,3-benzoxazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	413,5
	6-(1H-indazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	412,3

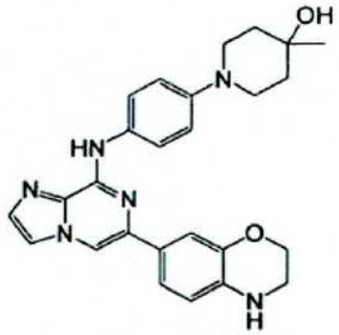
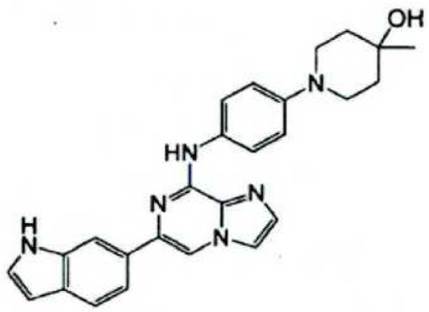
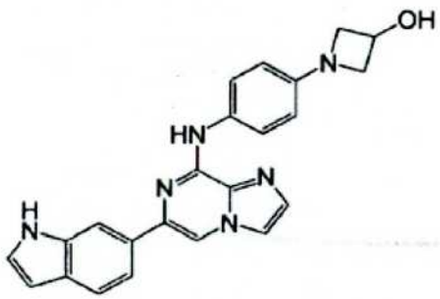
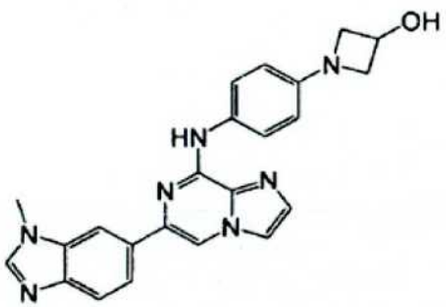
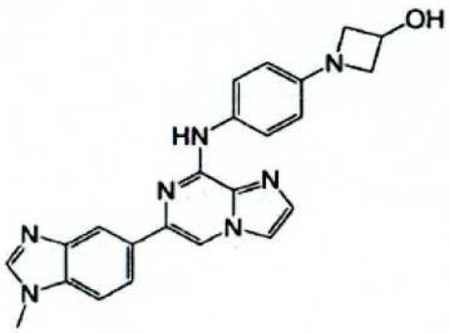
	3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol	457,6
	(3S)-3-metil-1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il) imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil) piperidin-3-ol	450,4
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino} fenil)-3-metilazetidin-3-ol	412,3
	N-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil}-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	467,5

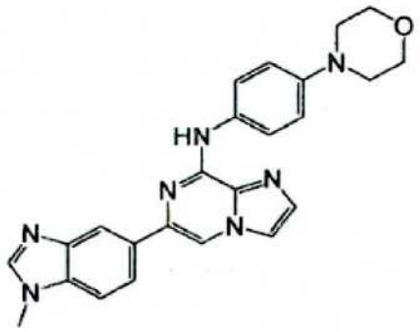
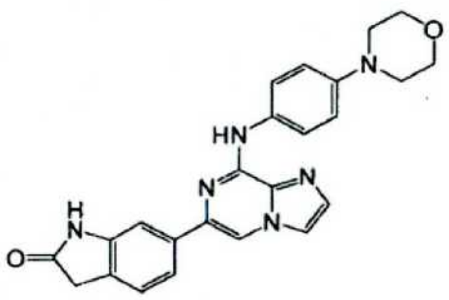
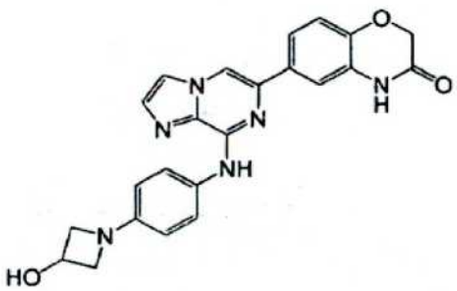
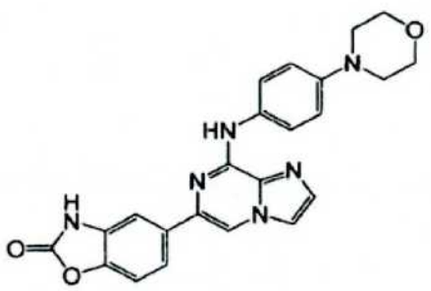
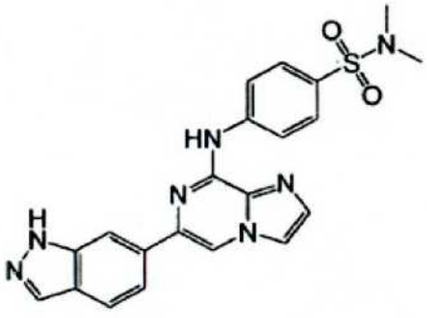
	2-[etil(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)amino]etan-1-ol	414,4
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol	415,2
	7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona	444,8
	6-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil] imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	426,1
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-2-metilpropan-2-ol	415,4

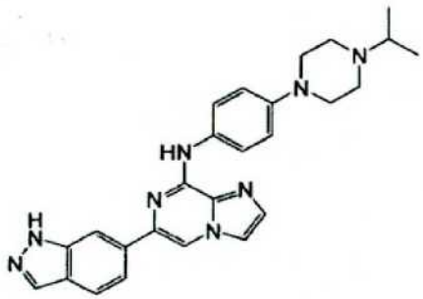
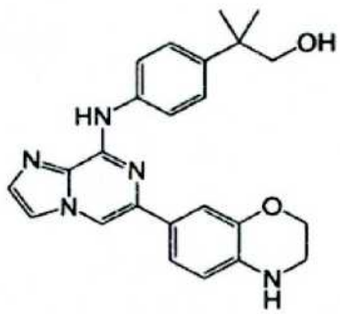
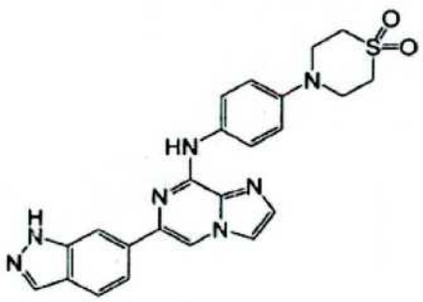
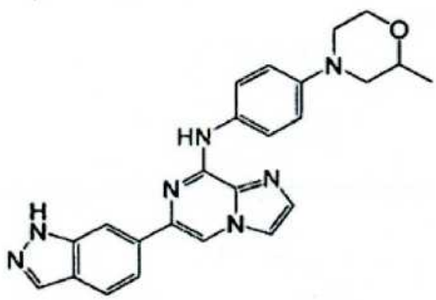
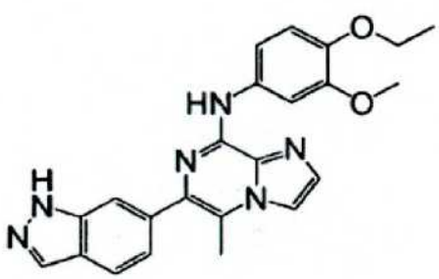
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	429,3
	4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperazin-2-ona	425,1
	6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	440,4
	6-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil] imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	412,2
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol	415,4

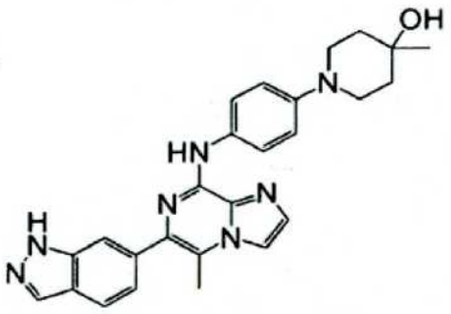
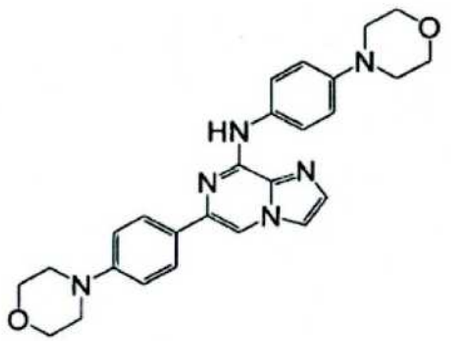
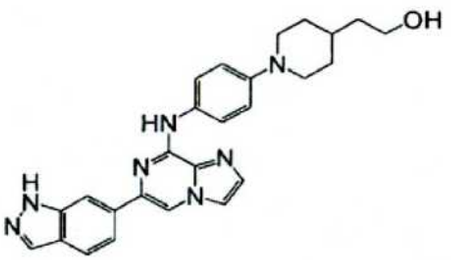
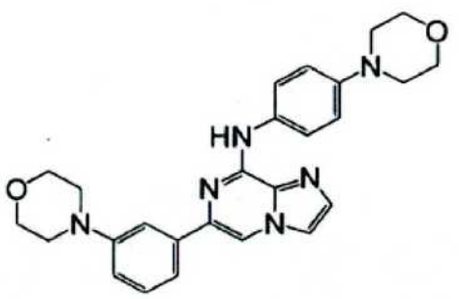
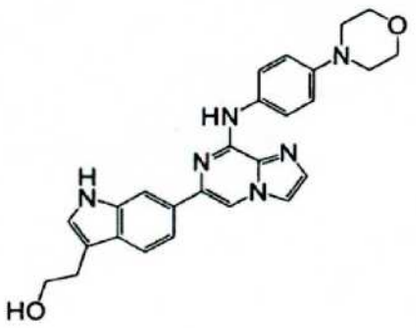
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(1,4-oxazepan-4-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	426,1
	3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol	440,3
	(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpiperidin-3-ol	440,3
	(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpi rrolidin-3-ol	426,1
	(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilpirrolidin-3-ol	426,2

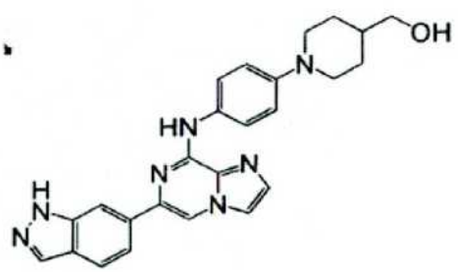
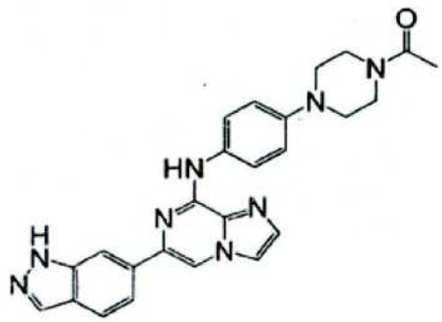
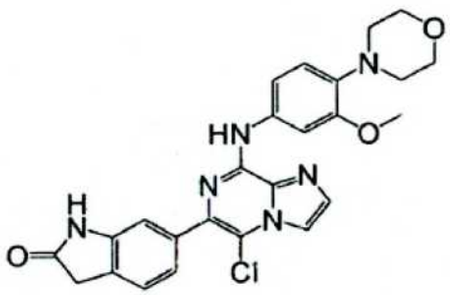
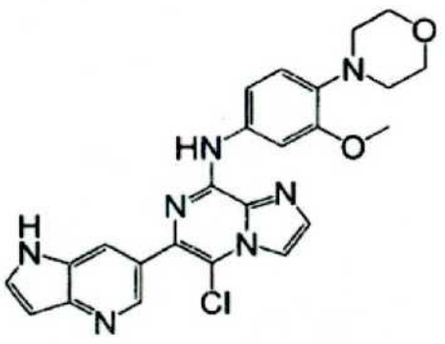
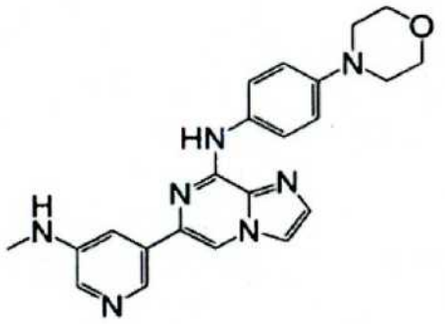
	6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	443,7
	6-(8-{[4-(3-hidróxiazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	413,4
	6-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilpirrolidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	457,6
	6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	426,2
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	429,2

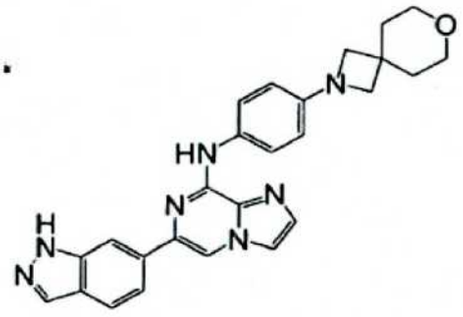
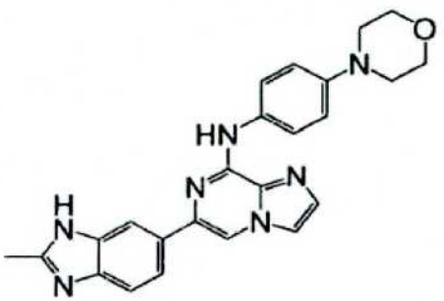
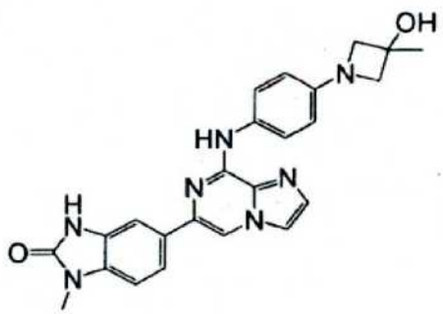
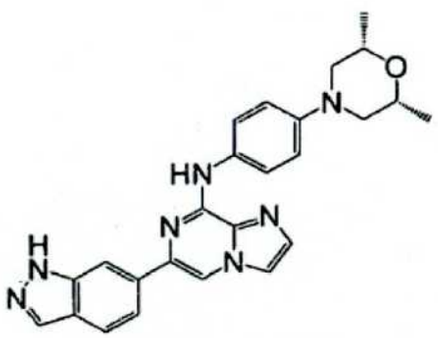
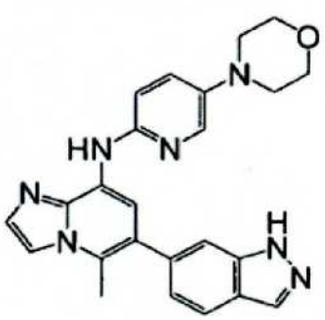
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol	457,2
	1-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol	439,7
	1-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol	397,1
	1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol	412,3
	1-(4-{[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol	412,2

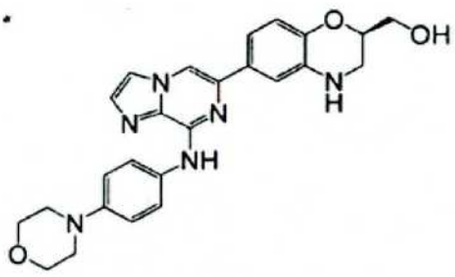
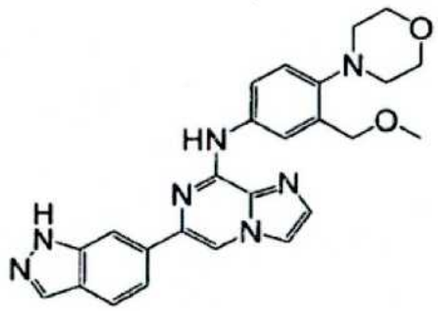
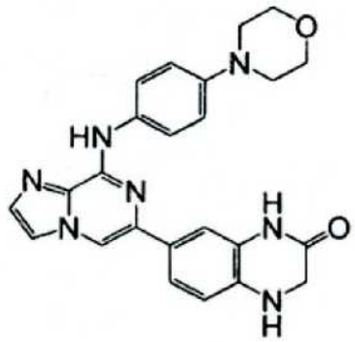
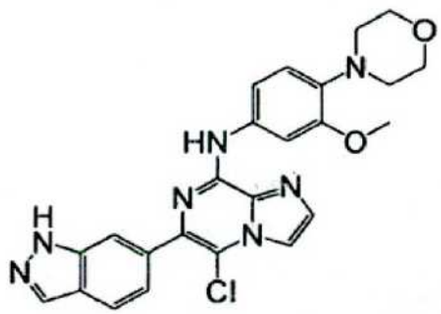
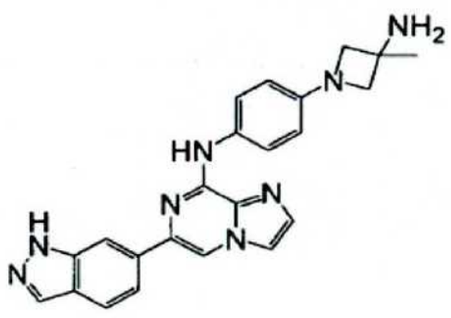
	6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-N-[4-(morfolin-4-il) fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	426,1
	6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	427,1
	6-(8-{[4-(3-hidróxiazetidin-1-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	429,3
	5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona	429,3
	4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-N,N-dimetilbenzeno-1-sulfonamida	434,3

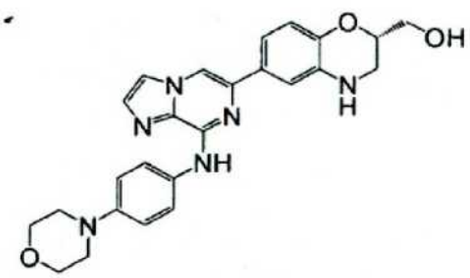
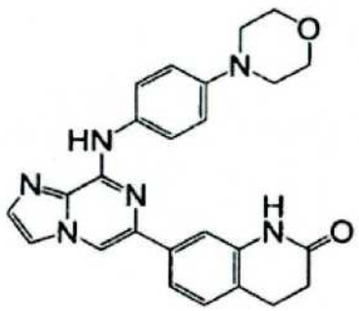
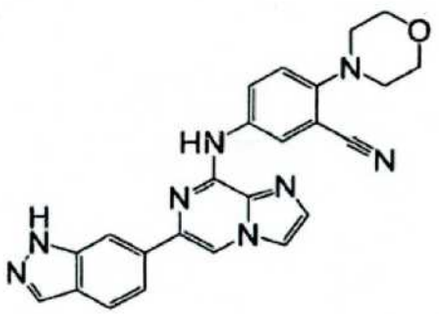
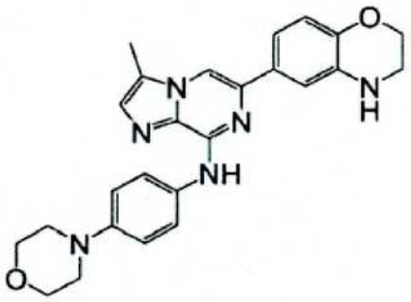
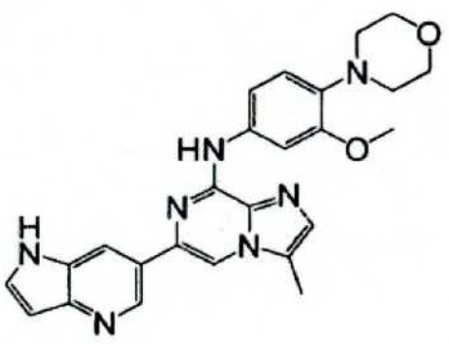
	6-(1H-indazol-6-il)-N-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	453,9
	2-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-2-metilpropan-1-ol	416,8
	4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)tiomorfolina-1,1-diona	460,4
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(2-metilmorfolin-4-il)fenil] imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	426,1
	N-(4-etóxi-3-metóxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	415,3

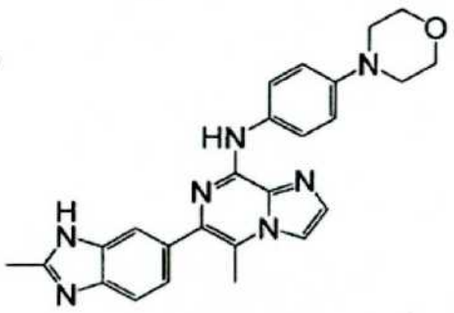
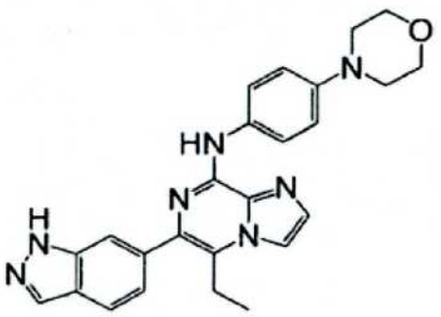
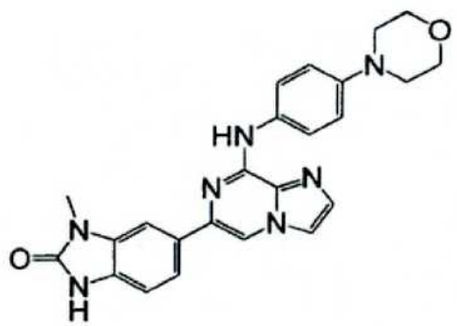
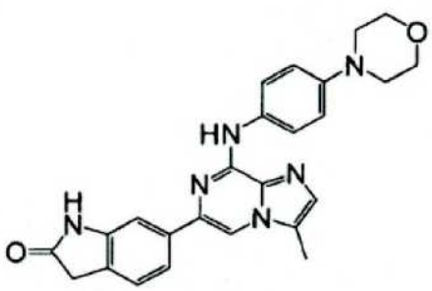
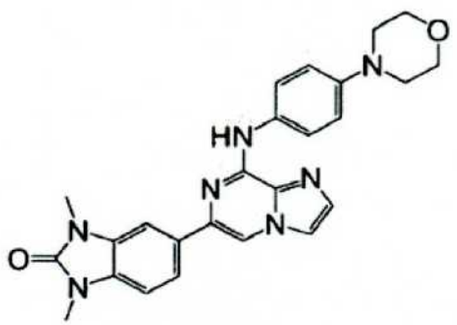
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol	454,2
	N,6-bis[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	457,3
	2-[1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-il]etan-1-ol	454,1
	6-[3-(morfolin-4-il)fenil]-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	457,6
	2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indol-3-il]etan-1-ol	455,2

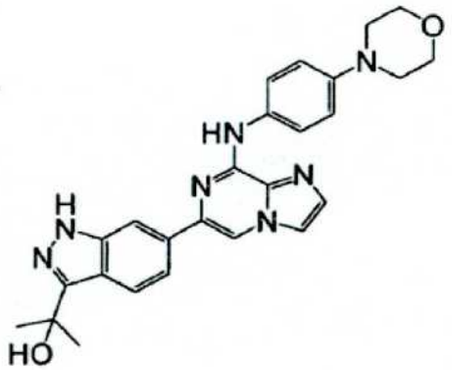
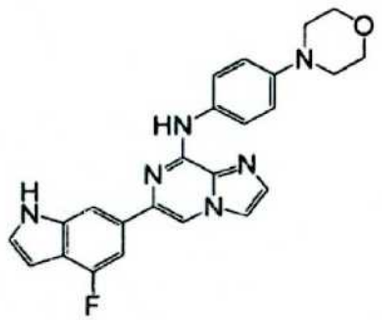
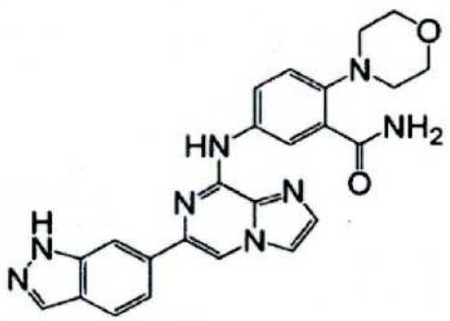
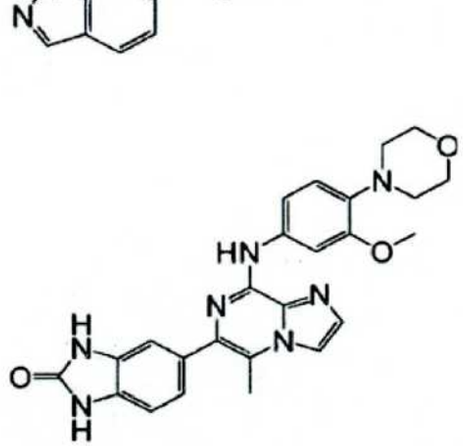
	[1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-il]metanol	440,4
	1-[4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperazin-1-il]etan-1-ona	453
	6-(5-cloro-8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	491,3
	5-cloro-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo [3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	476,4
	N-metil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-3-amina	402,3

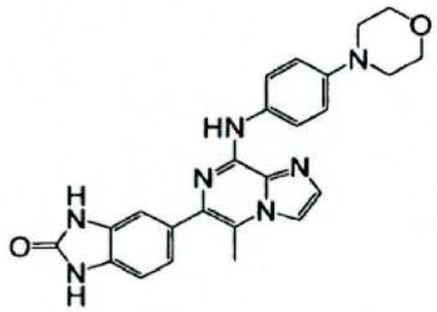
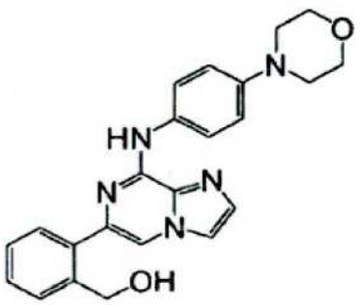
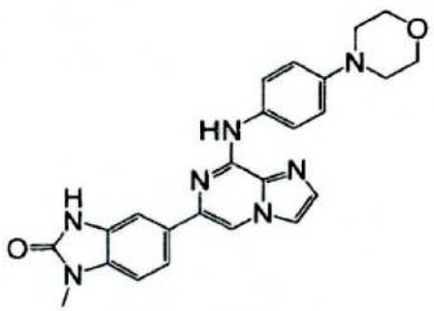
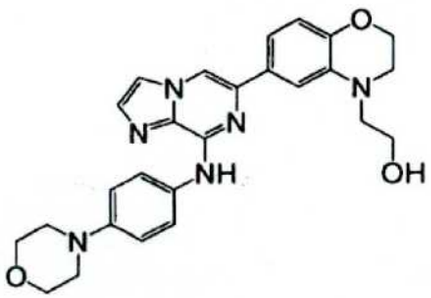
	6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-{7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il} fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	452,3
	6-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	426,2
	5-(8-{[4-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]amino} imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	442,7
	N-{4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil}-6-(1H-indazol -6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	440,3
	N-[6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina	426,2

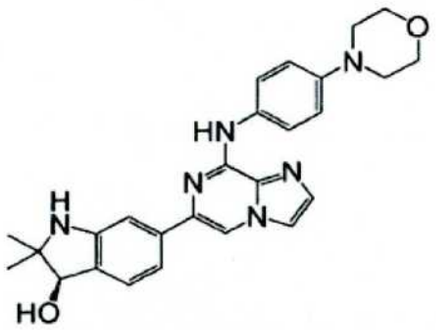
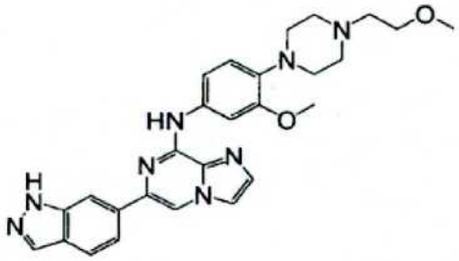
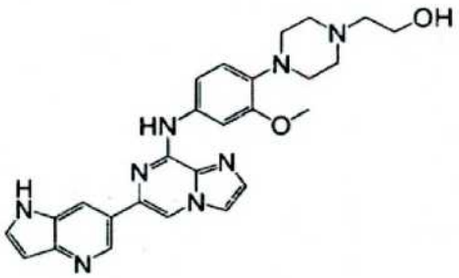
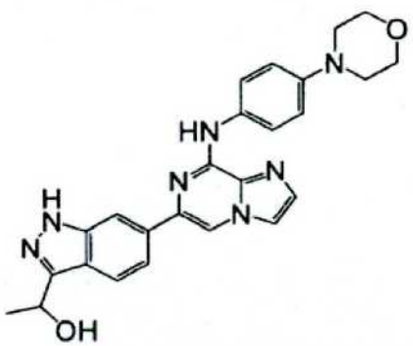
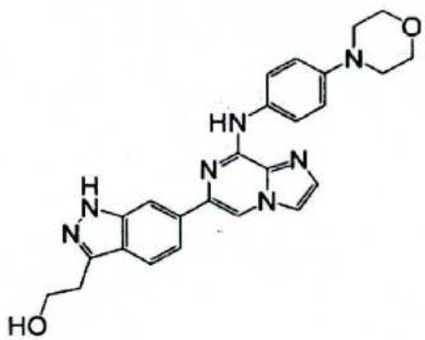
	[(2R)-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il]metanol	459,3
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-(metóximetil)-4-(morfolin-4-il) fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	456,3
	7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona	442,4
	5-cloro-6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il) fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	476,1
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino} fenil)-3-metilazetidin-3-amina	411,3

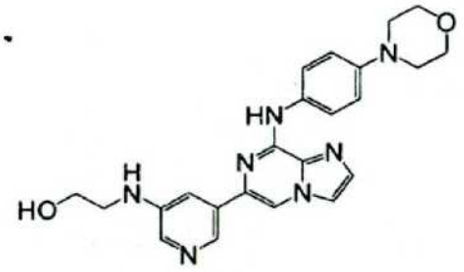
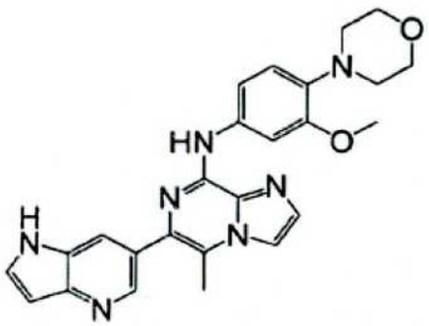
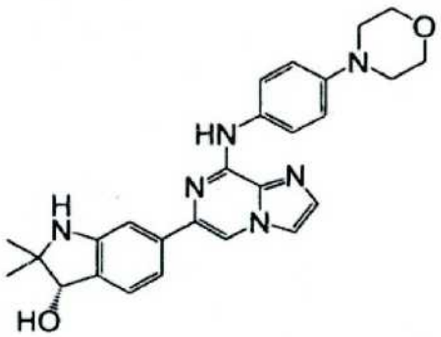
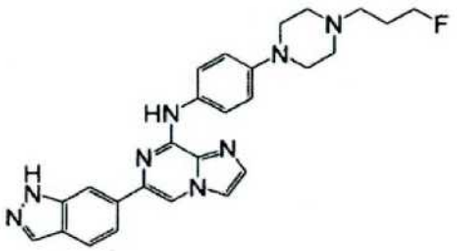
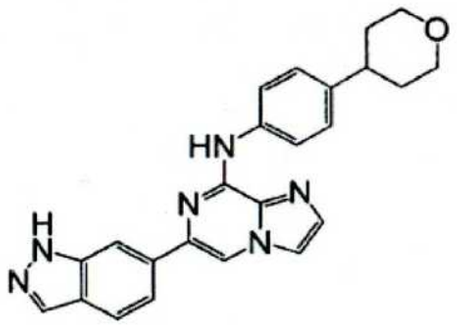
	[(2S)-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il] metanol	459,3
	7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	441,5
	5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-(morfolin-4-il)benzonitrila	437,1
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-3-metil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	443,9
	N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-3-metil-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	456,4

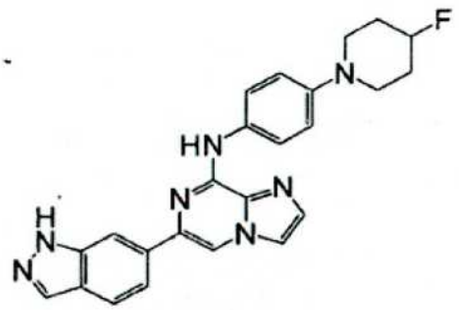
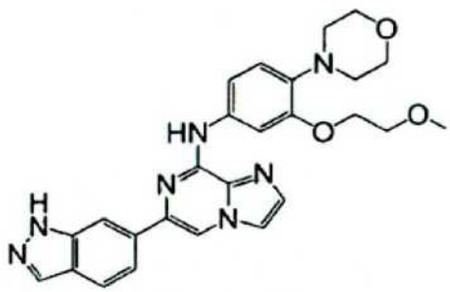
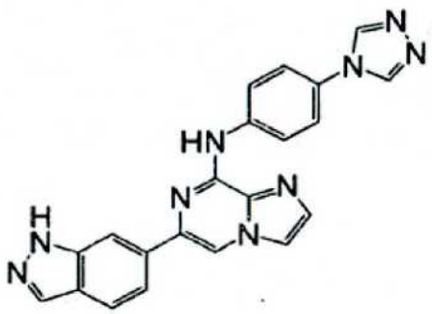
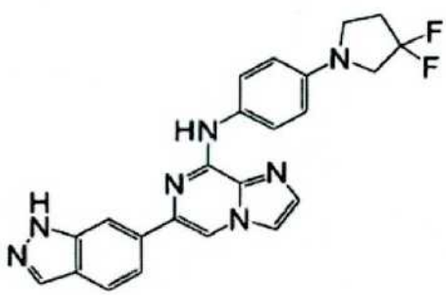
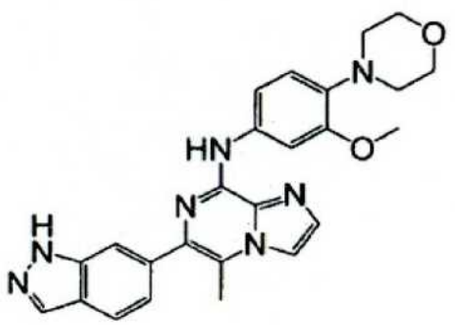
	5-metil-6-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	440,2
	5-etil-6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil] imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	440,4
	1-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il) fenil]amino}imidazo[1, 2-a] pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	442,7
	6-(3-metil-8-{[4-(morfolin-4-il) fenil]amino}imidazo[1, 2-a] pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	441,3
	1,3-dimetil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il) fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	456,2

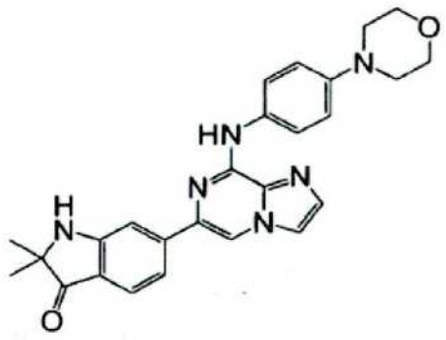
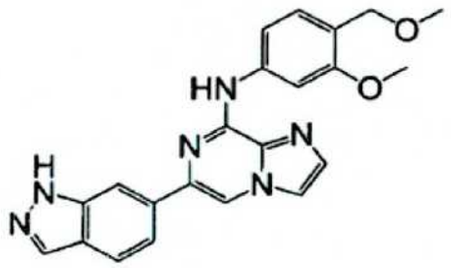
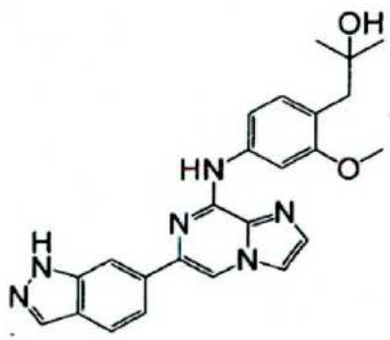
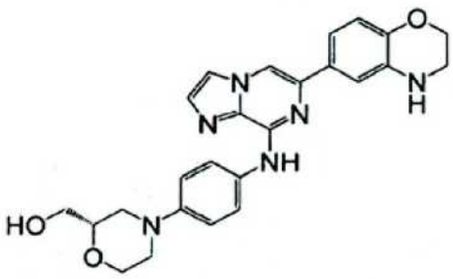
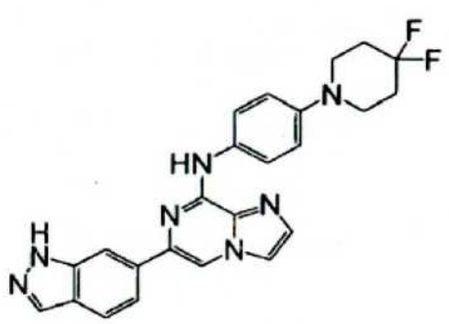
	2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]propan-2-ol	470,8
	6-(4-fluoro-1H-indol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil] imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	429,3
	5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-(morfolin-4-il)benzamida	455,2
	5-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	472,4

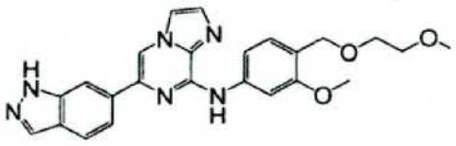
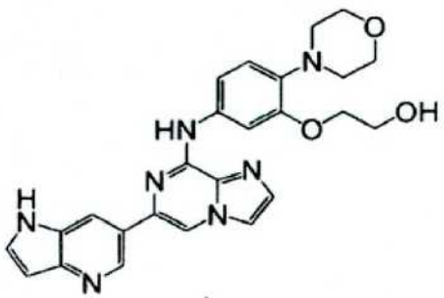
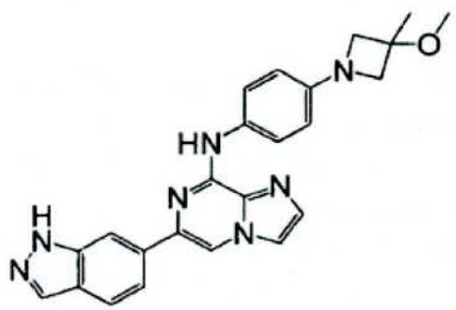
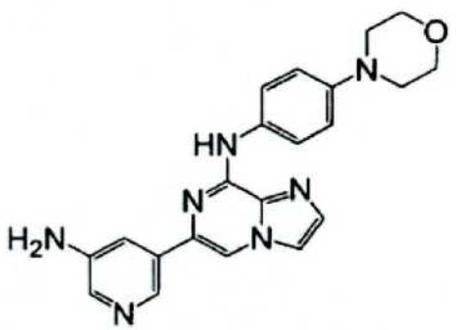
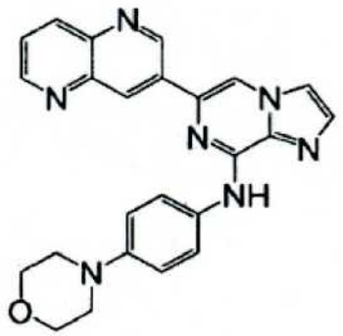
	5-(5-metil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	442,4
	[2-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]metanol	402,2
	1-metil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il) fenil]amino}imidazo[1, 2-a] pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	442,7
	2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino} imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il]etan-1-ol	473,2

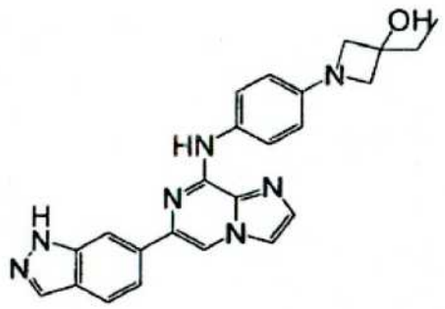
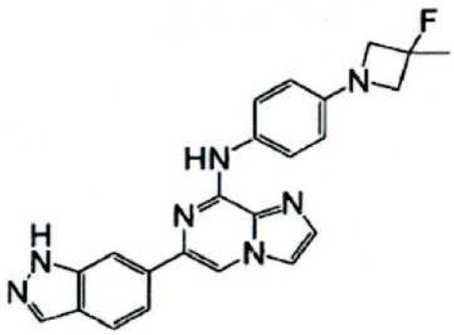
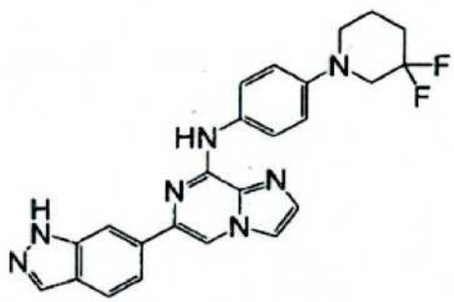
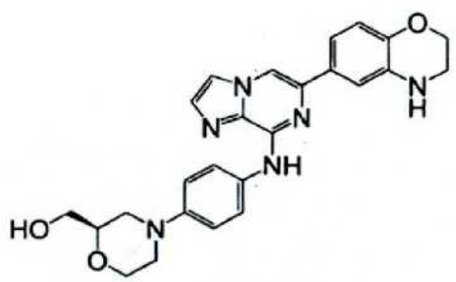
	(3R)-2,2-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-ol	457,6
	6-(1H-indazol-6-il)-N-{3-metóxi-4-[4-(2-metóxietil) piperazin-1-il]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	499,6
	2-(4-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperazin-1-il)etan-1-ol	485,7
	1-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]etan-1-ol	456,5
	2-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]etan-1-ol	456,5

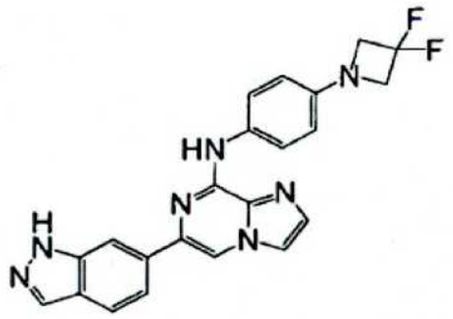
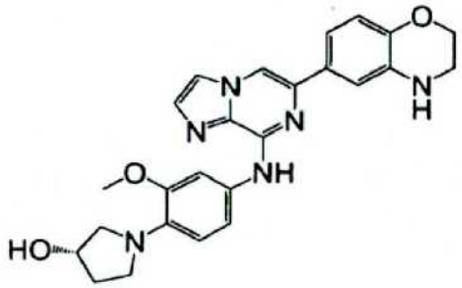
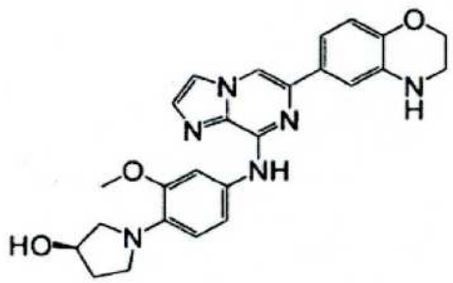
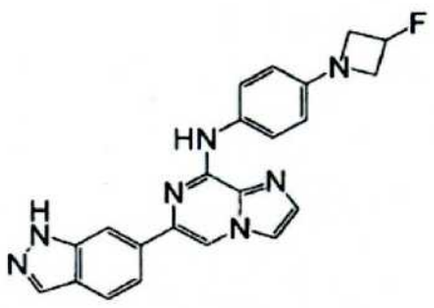
	2-{[5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)piridin-3-il]amino}etan-1-ol	432,6
	N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-metil-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	456,2
	(3S)-2,2-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-ol	457,8
	N-{4-[4-(3-fluoropropil)piperazin-1-il]fenil}-6-(1H-indazol-6-il) imidazo[1,2-a] pirazin-8-amina	471,4
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(oxan-4-il) fenil]imidazo[1,2-a] pirazin-8-amina	411,3

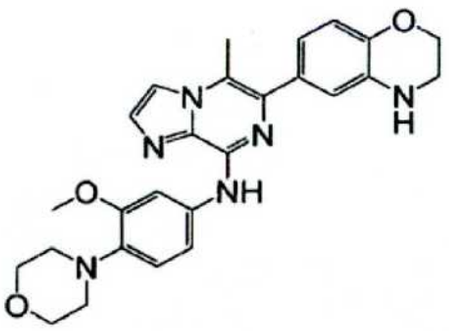
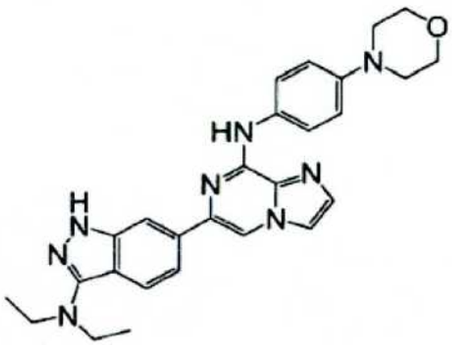
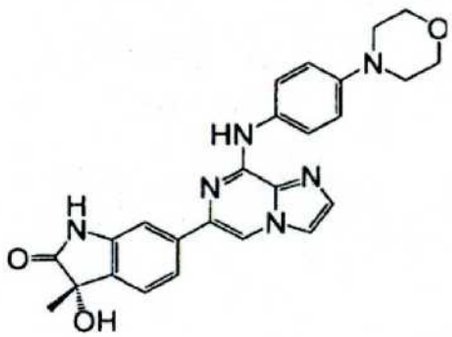
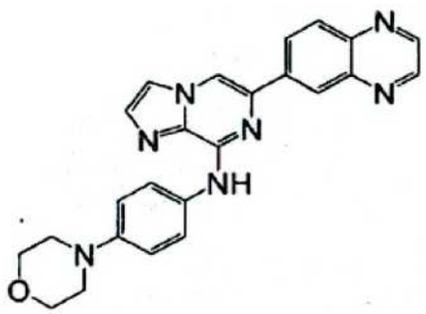
	N-[4-(4-fluoropiperidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il) imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	428,2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-(2-metóxietóxi)-4-(morfolin-4-il) fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	486,6
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil] imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	394,3
	N-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	432,3
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	456,3

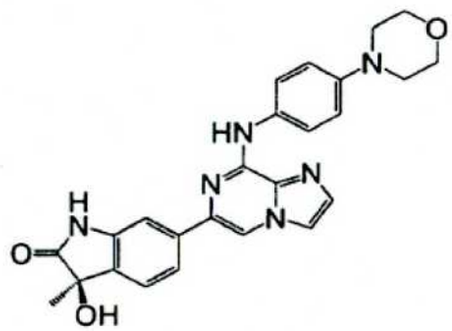
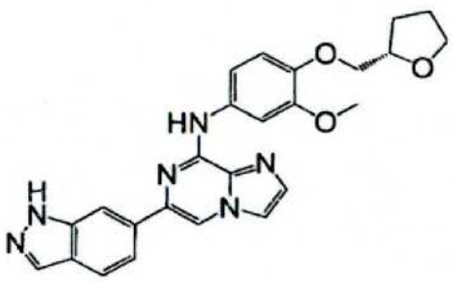
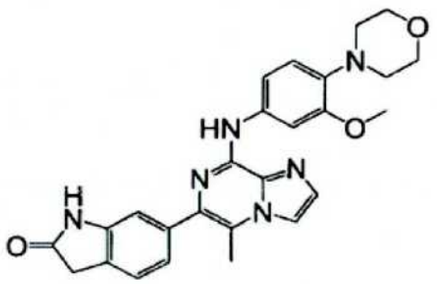
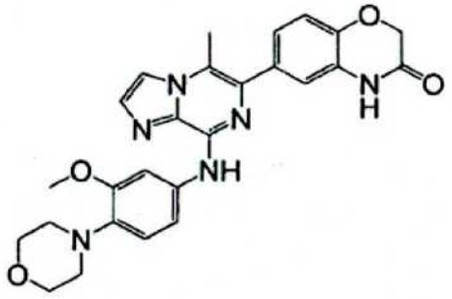
	2,2-dimetil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-ona	455,3
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(metóximetil)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	401,2
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-2-metilpropan-2-ol	429,4
	[(2S)-4-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol	459,3
	N-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	446,3

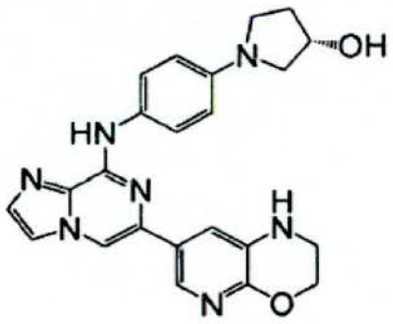
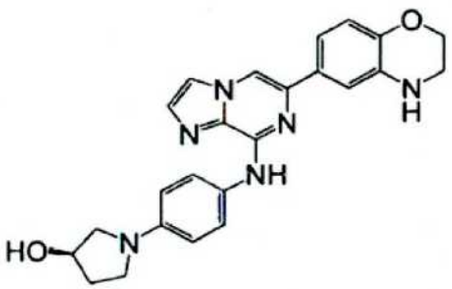
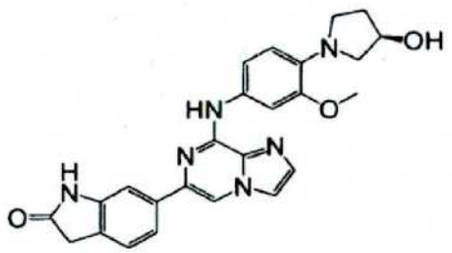
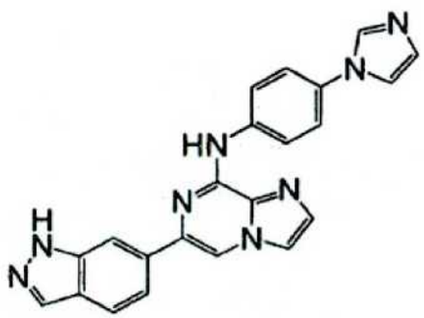
	6-(1H-indazol-6-il)-N-{3-metóxi-4-[(2-metóxietóxi)metil]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	445,5
	2-[2-(morfolin-4-il)-5-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenóxi]etan-1-ol	472,4
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(3-metóxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	426,2
	5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-3-amina	388,8
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,5-naftiridin-3-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	424,2

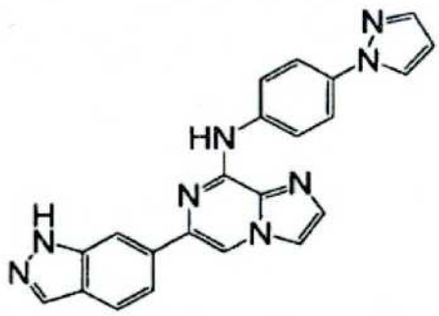
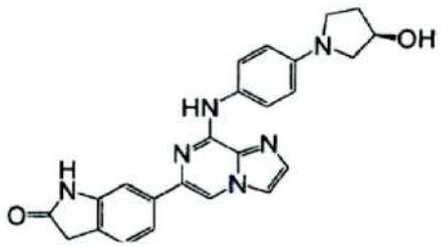
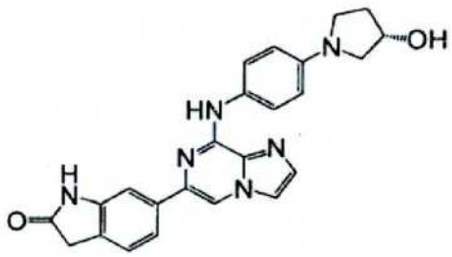
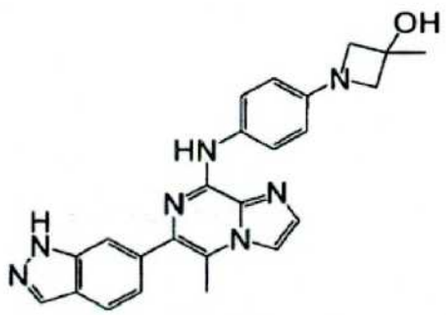
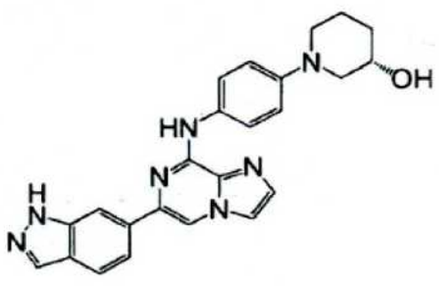
	3-etil-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)azetidin-3-ol	426
	N-[4-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	414,5
	N-[4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	446,2
	[(2R)-4-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-2-il]metanol	459,4

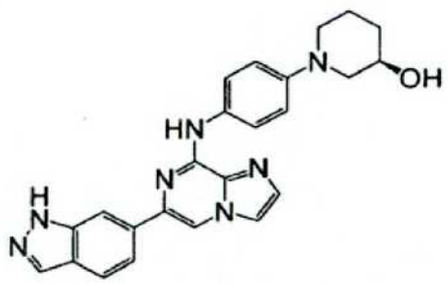
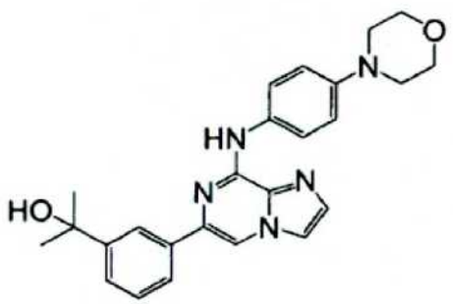
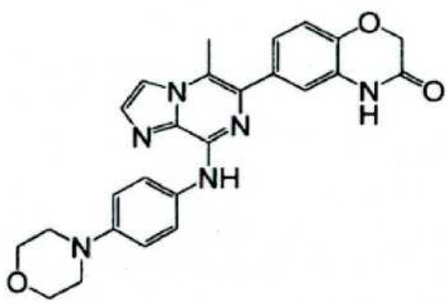
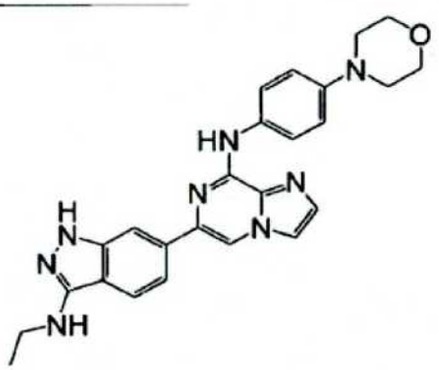
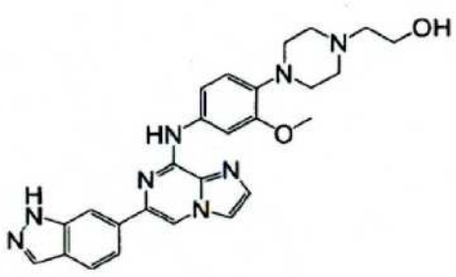
	N-[4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il) imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	418,6
	(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil) pirrolidin-3-ol	459,5
	(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil) pirrolidin-3-ol	459,5
	N-[4-(3-fluoroazetidin-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il) imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	400,2

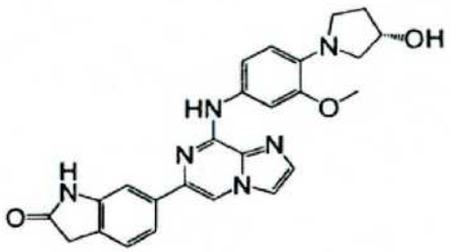
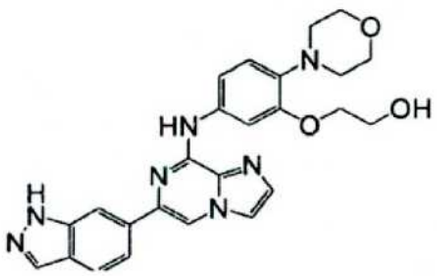
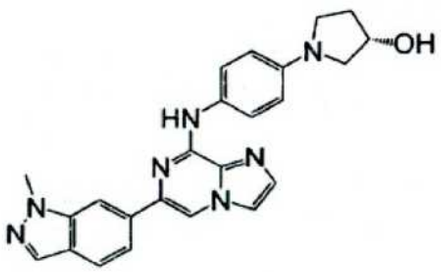
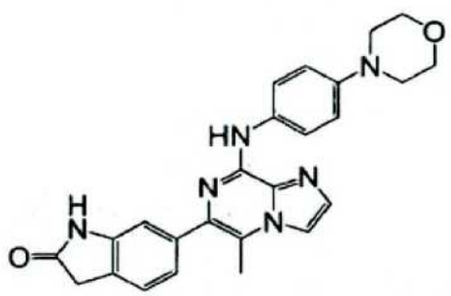
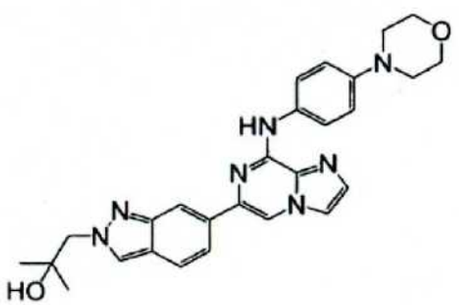
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	473,2
	N,N-dietil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina	483,6
	(3S)-3-hidróxi-3-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	457,6
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(quinoxalin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	424,3

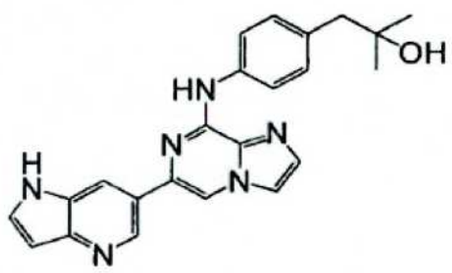
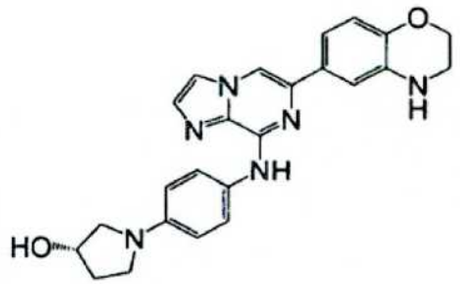
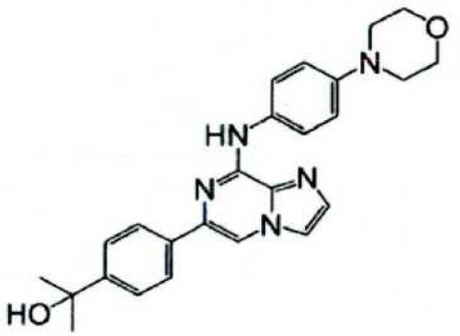
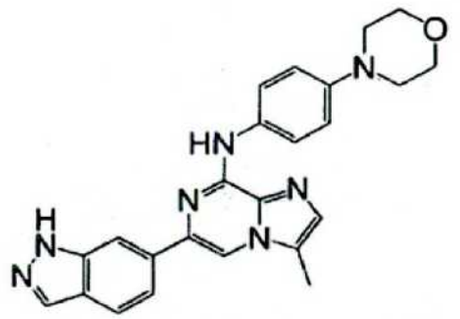
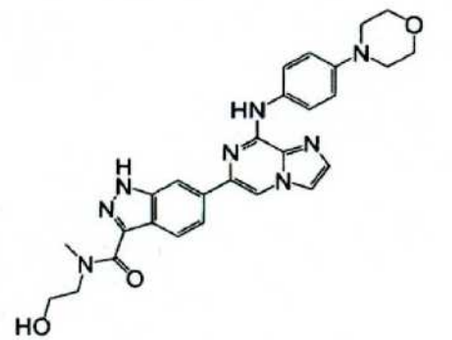
	(3R)-3-hidróxi-3-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	457,6
	6-(1H-indazol-6-il)-N-{3-metóxi-4-[(2S)-oxolan-2-ilmetóxi]fenil}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	457,5
	6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	471,7
	6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	487,5

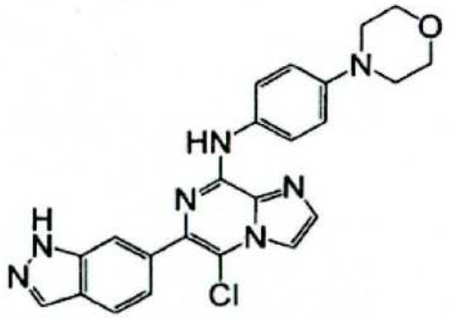
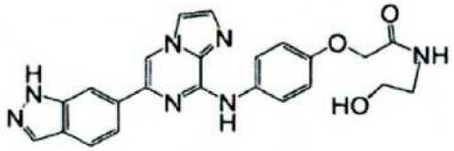
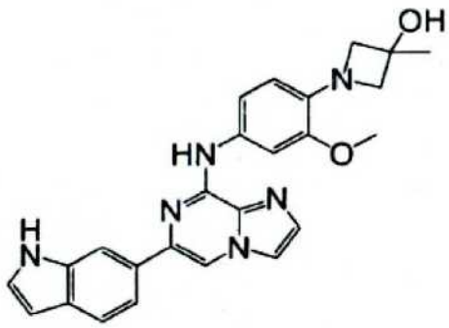
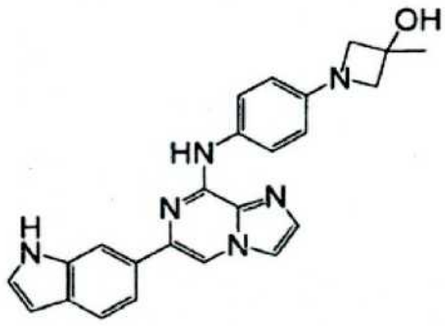
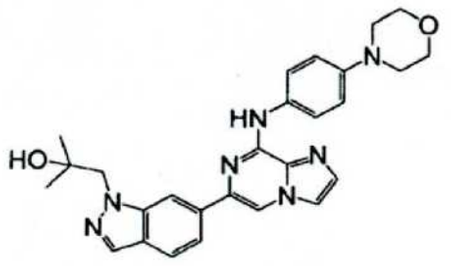
	(3S)-1-{4-[(6-{1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}pirrolidin-3-ol	430,4
	(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol	429,4
	6-[8-({4-[(3R)-3-hidróxipirrolidin-1-il]-3-metóxifenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	457,3
	N-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	393,3

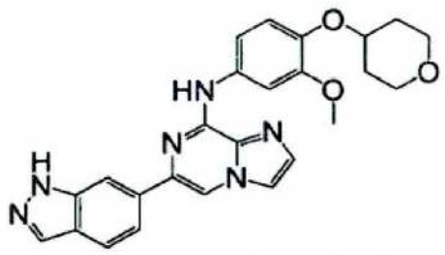
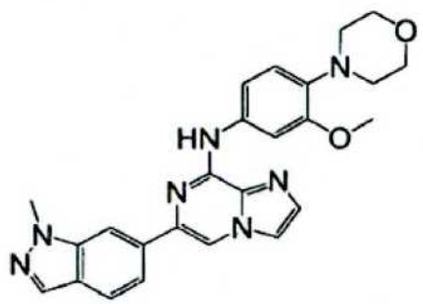
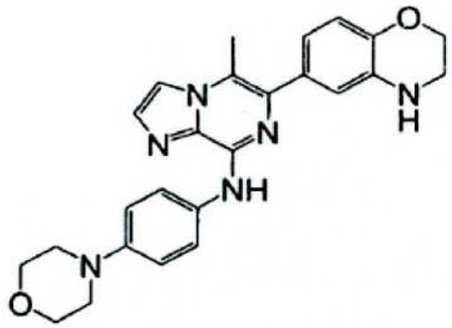
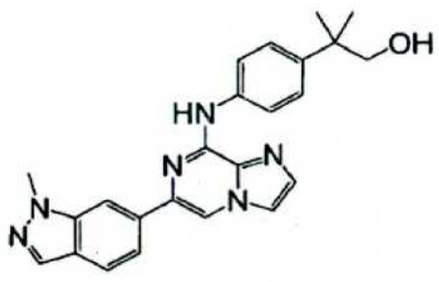
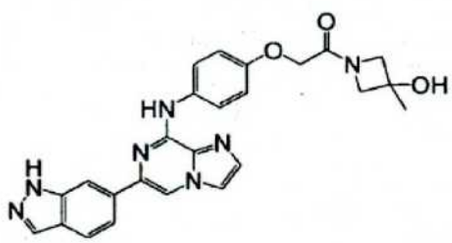
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	393,2
	6-[8-({4-[(3R)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo [1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	427,1
	6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo [1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	427
	1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-3-metilazetidin-3-ol	426,2
	(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol	426,2

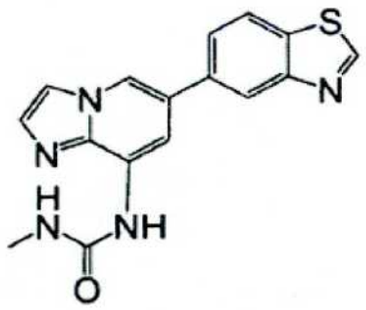
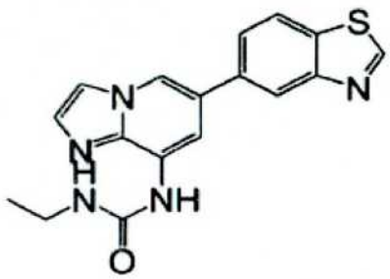
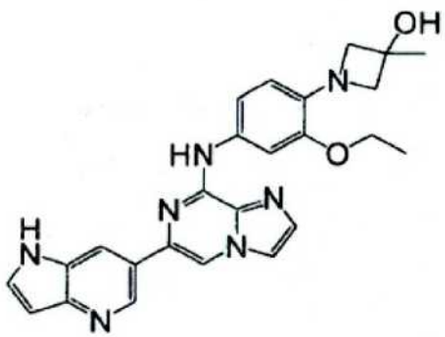
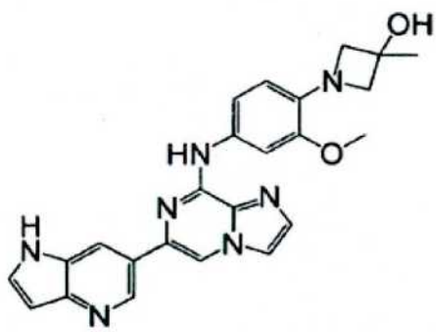
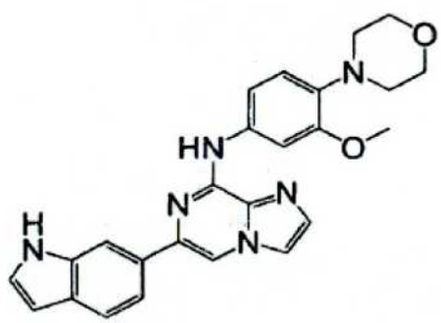
	(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-3-ol	426,2
	2-[3-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]propan-2-ol	430,2
	6-(5-metil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	457,2
	N-etil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-amina	455,2
	2-[4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)piperazin-1-il]etan-1-ol	485,6

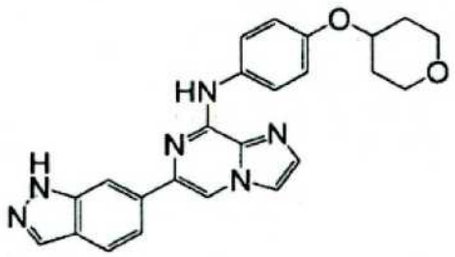
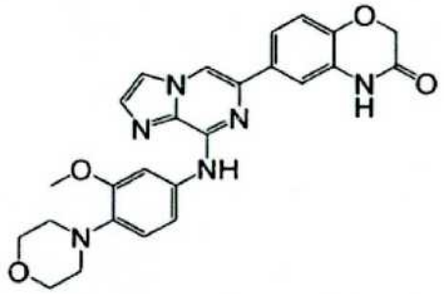
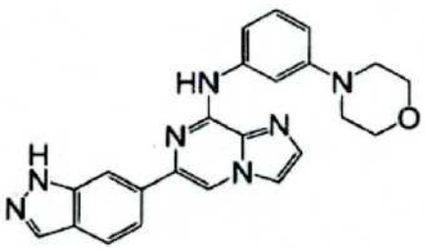
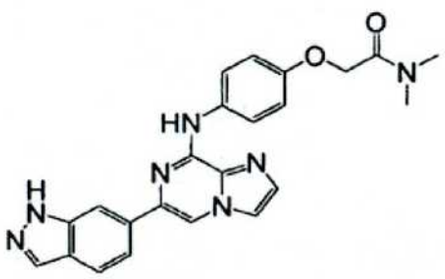
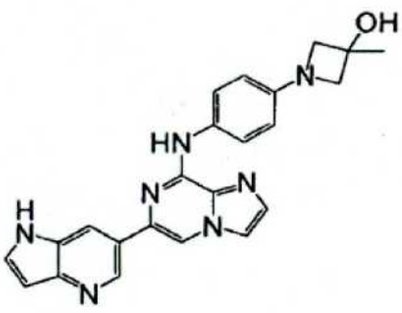
	6-[8-({4-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]-3-metóxifenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	457,6
	2-(5-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-(morfolin-4-il)fenóxi)etan-1-ol	472,4
	(3S)-1-(4-{[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-ol	426,2
	6-(5-metil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	441,3
	2-metil-1-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2H-indazol-2-il]propan-2-ol	484,6

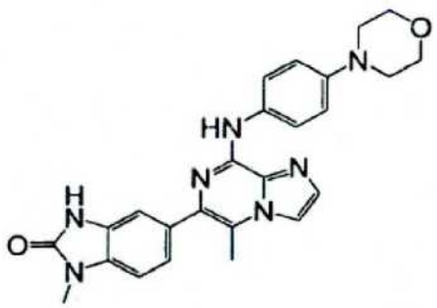
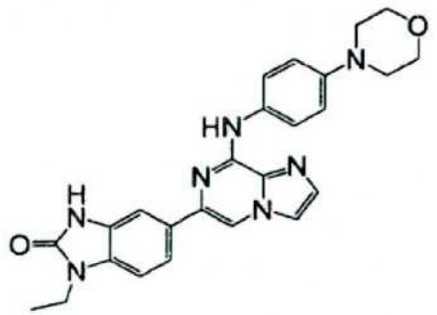
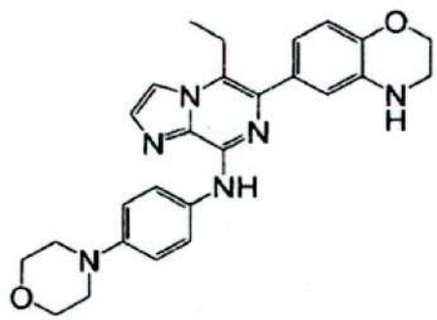
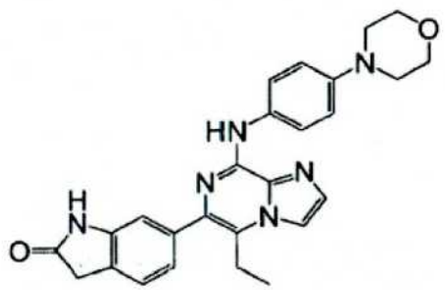
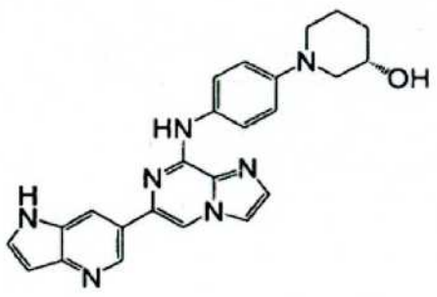
	2-metil-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo [1,2-a] pirazin-8-il) amino] fenil}propan-2-ol	399,2
	(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il] amino}fenil)pirrolidin-3-ol	429,4
	2-[4-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino} imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)fenil] propan-2-ol	430,2
	6-(1H-indazol-6-il)-3-metil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil] imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	426,2
	N-(2-hidróxietil)-N-metil-6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil] amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-carboxamida	513,6

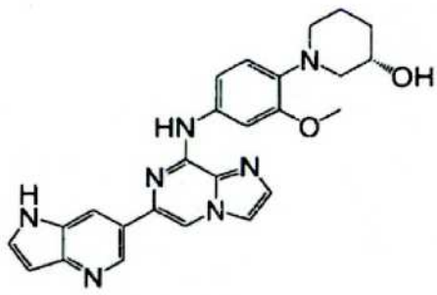
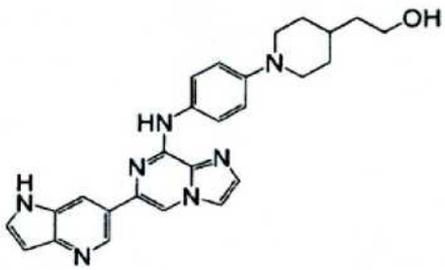
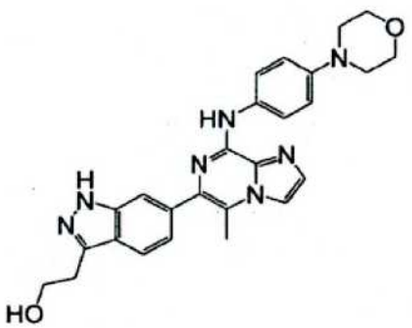
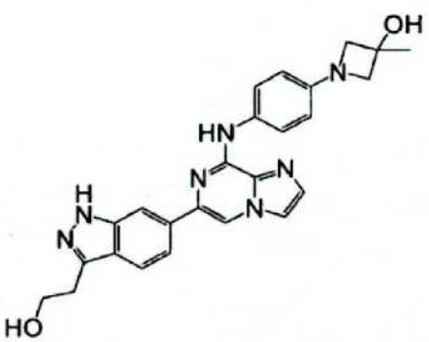
	5-cloro-6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil] imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	446,4
	N-(2-hidróxietil)-2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a] pirazin-8-il]amino} fenóxi)acetamida	444,8
	1-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)-3-metilazetidin-3-ol	441,4
	1-(4-{[6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino} fenil)-3-metilazetidin-3-ol	411,4
	2-metil-1-[6-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-1-il]propan-2-ol	484,7

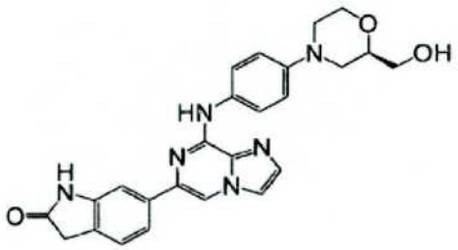
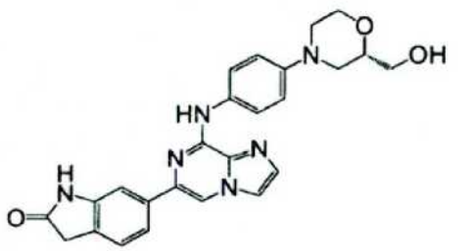
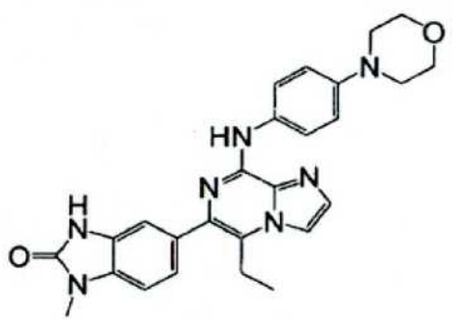
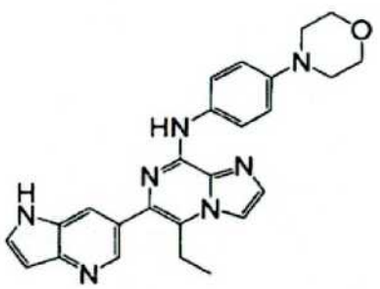
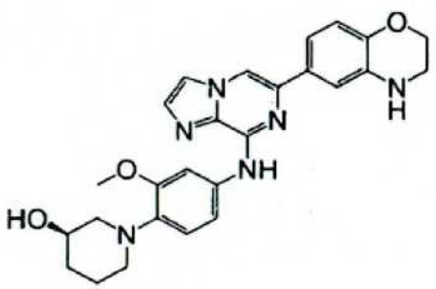
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(oxan-4-ilóxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	457,6
	N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	456,2
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-5-metil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	443,3
	2-metil-2-(4-{[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il] amino}fenil)propan-1-ol	413,5
	1-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)-2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)etan-1-ona	470,7

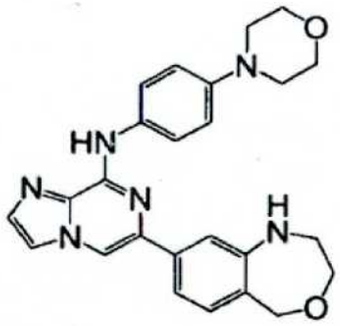
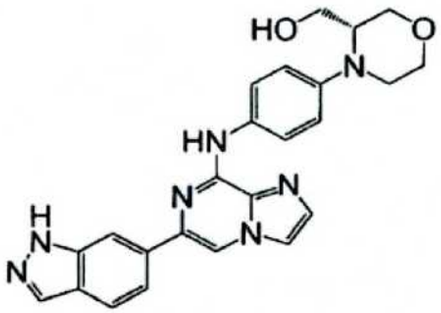
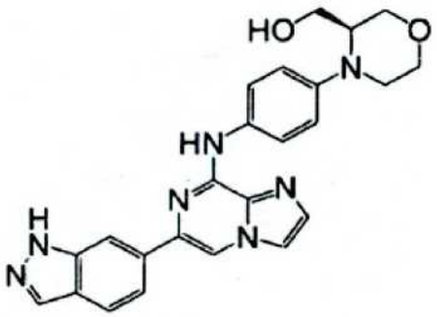
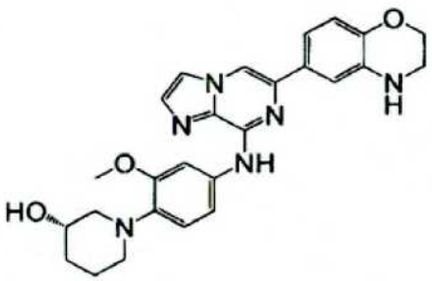
	1-[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-3-metilureia	324,2
	1-[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-3-etilureia	338,3
	1-{2-etóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo [1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}-3-metilazetidin-3-ol	456,4
	1-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo [1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}-3-metilazetidin-3-ol	442,4
	6-(1H-indol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil] imidazol[1,2-a]pirazin-8-amina	441,5

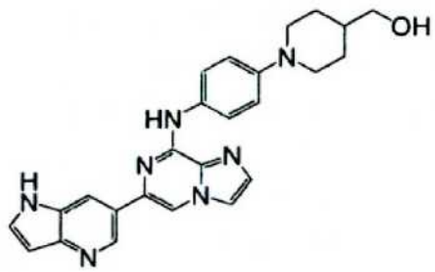
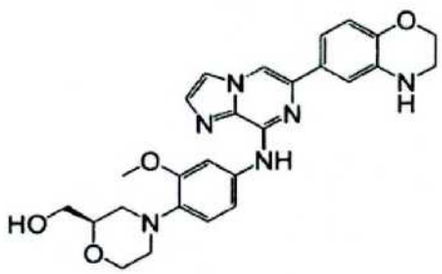
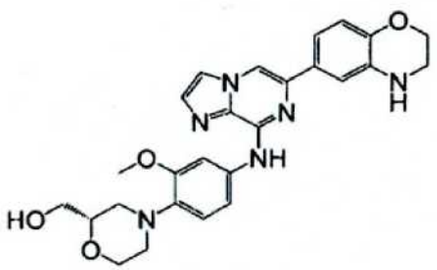
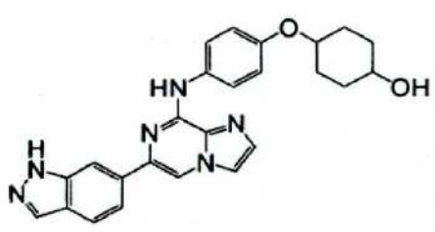
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(oxan-4-ilóxi)fenil]imidazo[1,2-a] pirazin-8-amina	427
	6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	473,2
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	412,5
	2-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)-N,N-dimetilacetamida	428,3
	3-metil-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo [1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}azetidin-3-ol	412,3

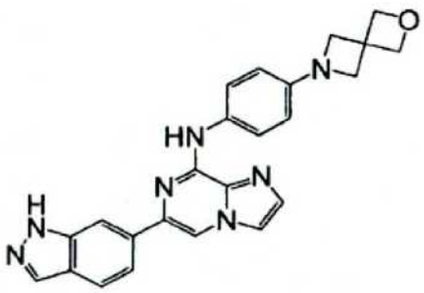
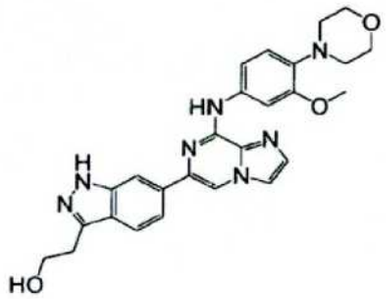
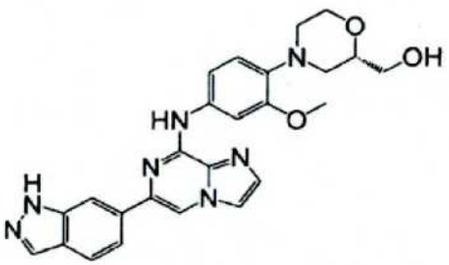
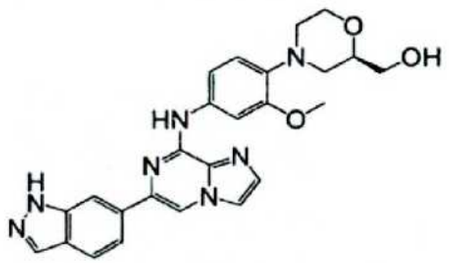
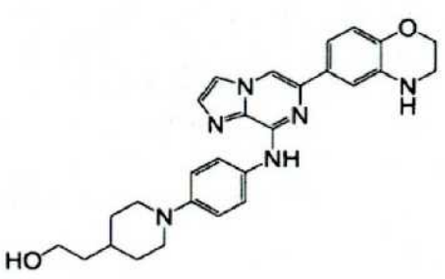
	1-metil-5-(5-metil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	456,5
	1-etil-5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	456,5
	6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-5-etil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	457,6
	6-(5-etil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	455,1
	(3S)-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-3-ol	426,2

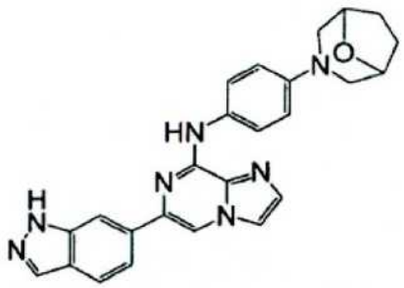
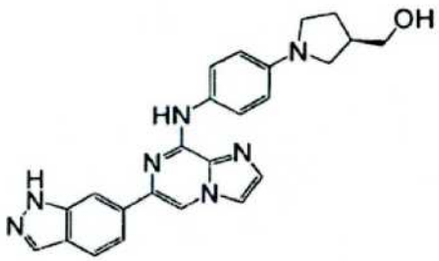
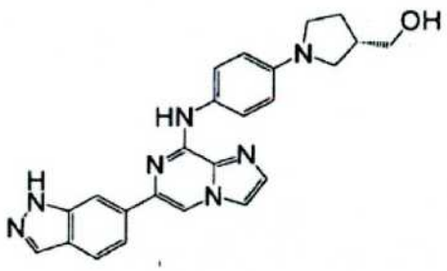
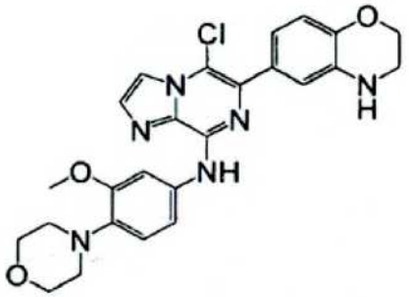
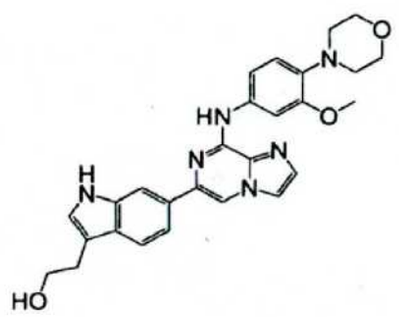
	(3S)-1-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-3-ol	456,2
	2-(1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-4-il)etan-1-ol	454,2
	2-[6-(5-metil-8-{[4-(rnorpholin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]etan-1-ol	470,6
	1-[4-({6-[3-(2-hidróxietil)-1H-indazol-6-il]imidazo[1,2-a]pirazin-8-il}amino)fenil]-3-metilazetidin-3-ol	456,4

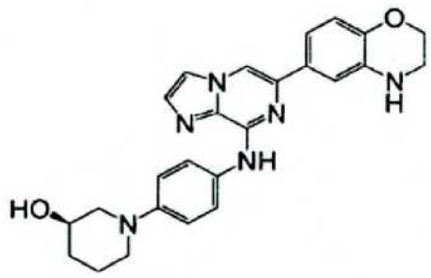
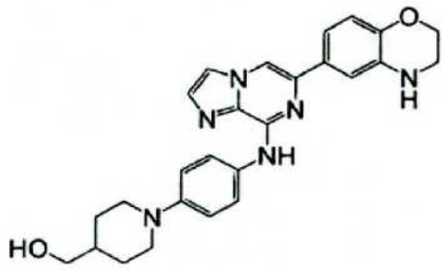
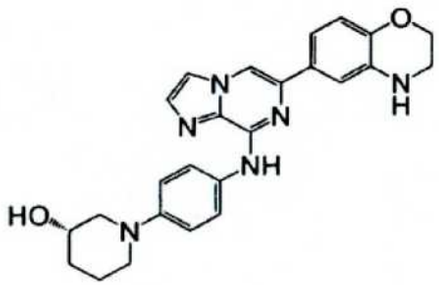
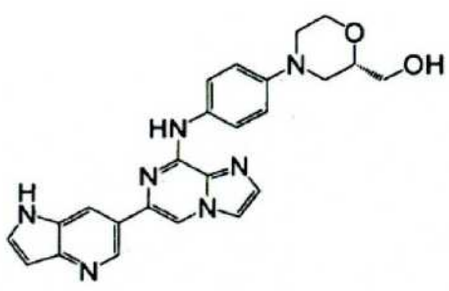
	6-[8-({4-[(2R)-2-(hidróximetil)morfolin-4-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	457,5
	6-[8-({4-[(2S)-2-(hidróximetil)morfolin-4-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	457,6
	5-(5-etil-8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	470,7
	5-etil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	440,4
	(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)piperidin-3-ol	473,3

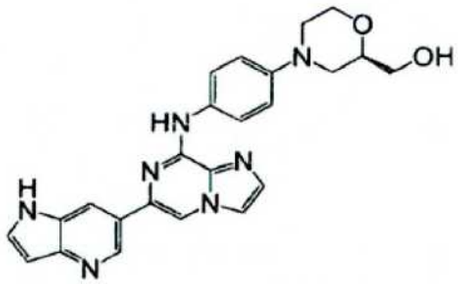
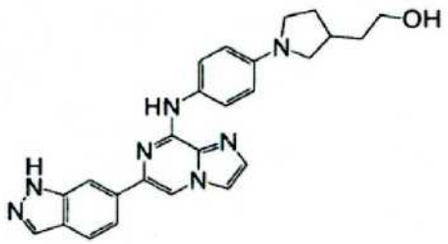
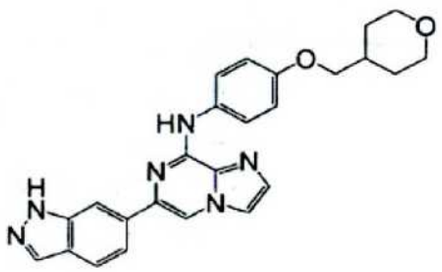
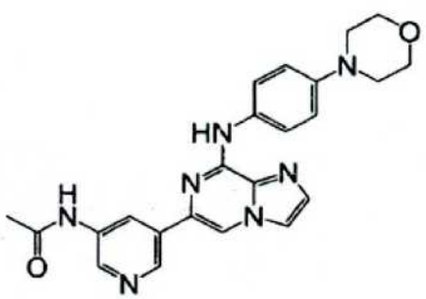
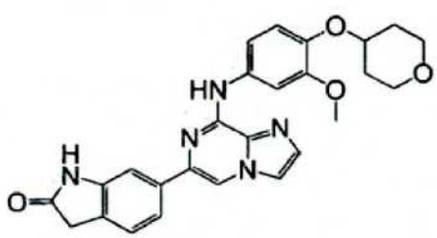
	N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-8-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	443,3
	[(3R)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-3-il]metanol	442,3
	[(3S)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)morfolin-3-il]metanol	442,2
	(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)piperidin-3-ol	473,2

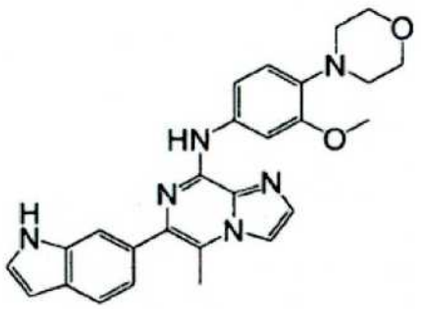
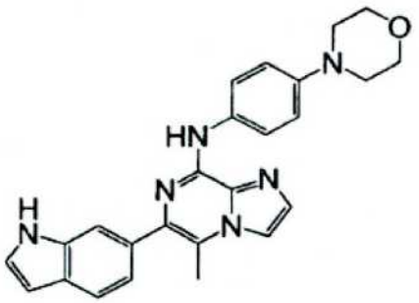
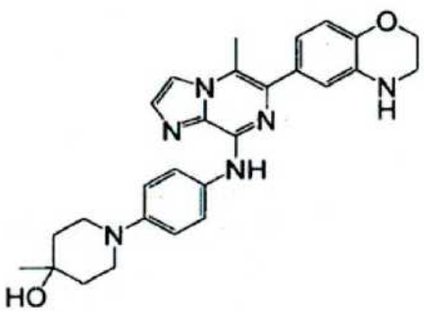
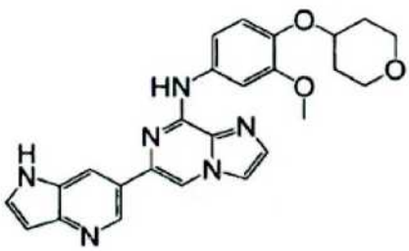
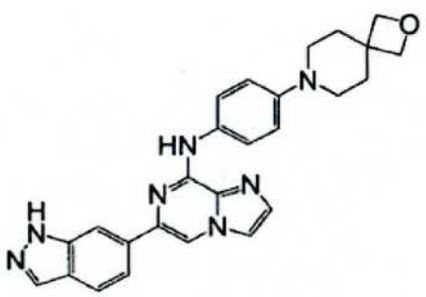
	(1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-4-il)metanol	440,3
	[(2R)-4-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)morfolin-2-il]metanol	489,4
	[(2S)-4-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo [1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)morfolin-2-il]metanol	489,4
	4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenóxi)ciclohexan-1-ol	441,5

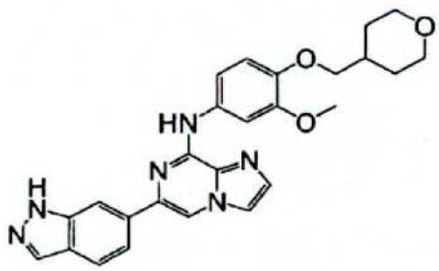
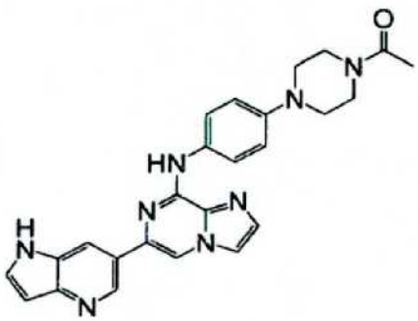
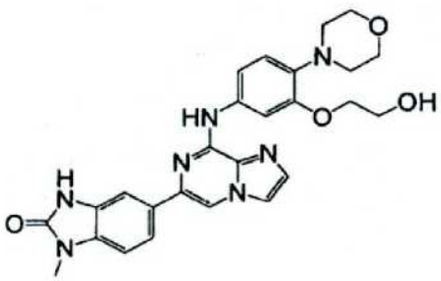
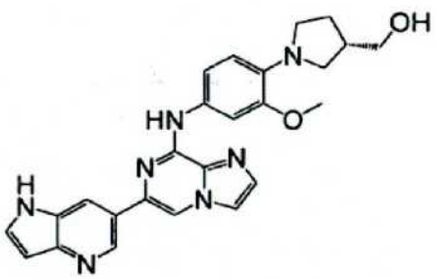
	6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-{2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il}fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	424,2
	2-[6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indazol-3-il]etan-1-ol	486,6
	[(2S)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)morfolin-2-il]metanol	472,4
	[(2R)-4-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}-2-metóxifenil)morfolin-2-il]metanol	472,4
	2-[1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin 4-il]etan-1-ol	471,8

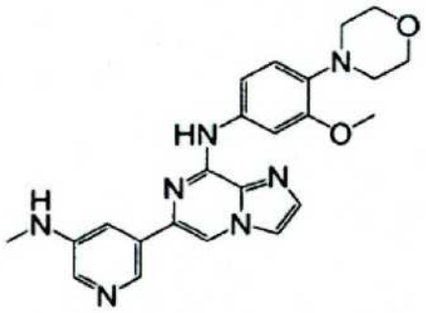
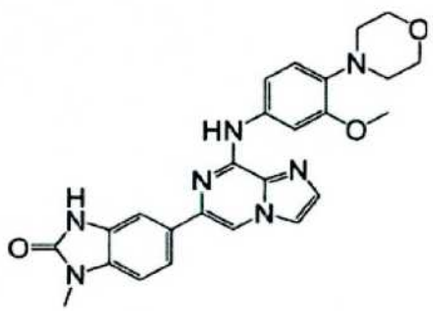
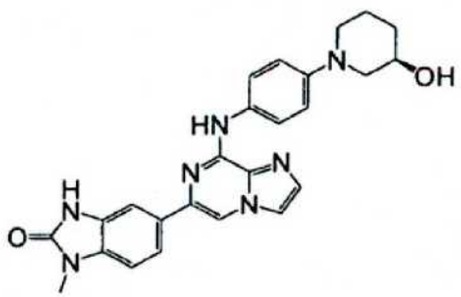
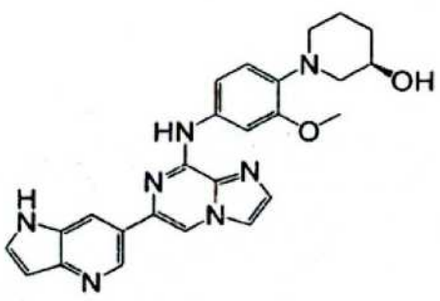
	6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-{8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il}fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	438,3
	[(3R)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-il]metanol	426,2
	[(3S)-1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-il]metanol	426,2
	5-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	493,5
	2-[6-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo [1,2-a]pirazin-6-il)-1H-indol-3-il]etan-1-ol	485,6

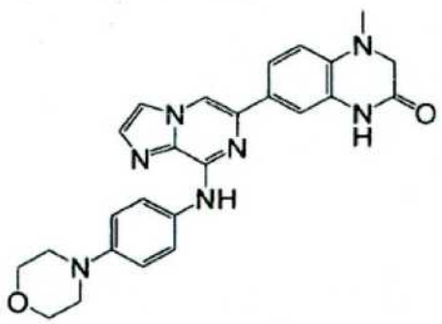
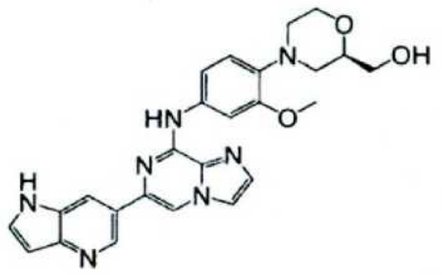
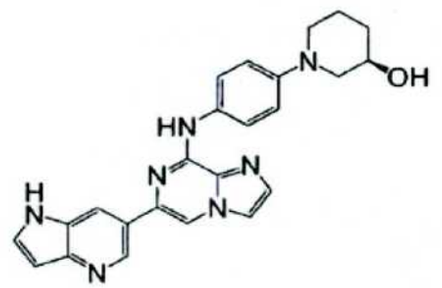
	(3R)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il) imidazo [1,2-a] pirazin-8-il] amino}fenil)piperidin-3-ol	443,8
	[1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)piperidin-4-il]metanol	457,5
	(3S)-1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il) imidazo [1,2-a] pirazin-8-il]amino} fenil)piperidin-3-ol	443,3
	[(2S)-4-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}morfolin-2-il]metanol	442,7

	[(2R)-4-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}morfolin-2-il]metanol	442,5
	2-[1-(4-{[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)pirrolidin-3-il]etan-1-ol	440,3
	6-(1H-indazol-6-il)-N-[4-(oxan-4-ilmetóxi)fenil]imidazo [1,2-a]pirazin-8-amina	441,4
	N-[5-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-3-il]acetamida	430,4
	6-(8-{[3-metóxi-4-(oxan-4-ilóxi)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	472,4

	6-(1H-indol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	455,2
	6-(1H-indol-6-il)-5-metil-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	425,2
	1-(4-{[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]amino}fenil)-4-metilpiperidin-4-ol	471,8
	N-[3-metóxi-4-(oxan-4-ilóxi)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	457,4
	6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-{2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il}fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	452,2

	6-(1H-indazol-6-il)-N-[3-metóxi-4-(oxan-4-ilmetóxi)fenil]imidazo[1,2-a] pirazin-8-amina	471,8
	1-(4-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il) amino]fenil}piperazin-1-il)etan-1-ona	453,1
	5-(8-{[3-(2-hidróxietóxi)-4-(morfolin-4-il) fenil]amino} imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	502,2
	[(3S)-1-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b] piridin-6-il}imidazo [1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}pirrolidin-3-il]metanol	456,5

	5-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il) fenil]amino}imidazo[1, 2-a]pirazin-6-il)-N-metilpiridin-3-amina	432,5
	5-(8-{[3-metóxi-4-(morfolin-4-il) fenil]amino}imidazo[1, 2-a]pirazin-6-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	472,3
	5-[8-({4-[(3R)-3-hidróxipiperidin-1-il] fenil}amino)imidazo [1,2-a]pirazin-6-il]-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol -2-ona	456,2
	(3R)-1-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il} imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil} piperidin-3-ol	456,4

	4-metil-7-(8-{[4-(morfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a] pirazin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona	456,5
	[(2R)-4-{2-metóxi-4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}morfolin-2-il]metanol	472,5
	(3R)-1-{4-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)amino]fenil}piperidin-3-ol	426

Exemplo 3

Ensaio de Syk bioquímico

Um procedimento generalizado para um ensaio de quinase de Syk bioquímico padrão que pode ser usado para testar os compostos divulgados neste pedido é como segue.

Uma mistura mestra menos a enzima de Syk é preparada contendo 1x tampão de quinase de sinalização de célula (25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM beta-glicerofosfato, 2 mM ditiotreitol, 0,1 mM Na_3VO_4, 10 mM $MgCl_2$), 0,5 µM substrato de peptídeo Promega PTK Biotinilado 1, 0,01% caseína, 0,01% Triton-X100, e 0,25% glicerol. Uma mistura mestra mais a

enzima de Syk é preparada contendo 1X tampão de quinase de sinalização de célula, 0,5 µM de substratos de peptídeo PTK Biotinilado 1, 0,01% caseína, 0,01% Triton-X100, 0,25% glicerol e 0,4 ng/poço de enzima de Syk. A enzima de Syk é comprada de Cell Signaling Technologies, expressa em baculovírus e é um Syk do tipo selvagem humano de comprimento inteiro GST-marcado N-terminalmente (número de acesso NM-00377). A proteína de Syk foi purificada em uma etapa usando glutationa-agarose. A pureza da preparação de proteína final foi avaliada por SDS-PAGE e coramento Coomassie. Uma solução de 200 µM de ATP é preparada em água e ajustada ao pH 7,4 com NaOH 1N. Uma quantidade de 1,25 µl de compostos em 5% DMSO é transferida a uma placa de poliestireno Costar de 96 poços de ½ área. Os compostos são testados unicamente e com uma curva responsiva à dose de 11 pontos (concentração de partida é 10-1 µM; 1:2 diluição). Uma quantidade de 18,75 µl de mistura mestra menos a enzima (como um controle negativo) e a mistura mestre mais a enzima é transferida aos poços apropriados na placa de poliestireno Costar de 96 poços de ½ área. 5 µl de ATP 200 µM é adicionado a essa mistura na placa de poliestireno Costar de 96 poços de ½ área para a concentração de ATP final de 40 µM. A reação é permitida incubar por 1h em temperatura ambiente. A reação é parada com 1X de tampão de detecção Perkin Elmer contendo EDTA 30 mM, SA-APC 80 nM, e PT66 Ab 4 nM. A placa é lida usando a fluorescência resolução temporal com um Perkin Elmer Envision usando o filtro de excitação de 330 nm, filtro de emissão de 665 nm, e 2° filtro de emissão 615 nm. Os valores de IC_{50} são subsequentemente calculados usando um algoritmo de

regressão linear.

Exemplo 4

Ensaio de pBLNK(Y96) de célula Ramos

Outro procedimento generalizado para um ensaio de quinase de Syk celular padrão que pode ser usado para os compostos testes divulgados neste pedido é como segue.

As células de Ramos são desprovidas de soro em 2 x 10^6 células/ml em RPMI livre de soro por 1 hora em um frasco T175 Falcon TC vertical. As células são centrifugadas (1100 rpm x 5 min) e incubadas em uma densidade de $0,5x10^7$ células/ml na presença do composto teste ou controles de DMSO por 1 hora em 37°C. As células são então estimuladas ao incubar com 10 µg/ml IgM anti-humano $F(ab)_2$ por 5 min em 37°C. As células são granuladas, lisadas em 40 ul de tampão de lise de célula, e misturadas com tampão de carregamento SDS-PAGE Invitrogen. 20 ul de lisado de célula para cada amostra são submetidos a SDS-PAGE e western blotting com anticorpo anti-fosfoBLNK(Tyr96) (Cell Signaling Technology #3601) para avaliar a atividade de Syk e o anticorpo anti-Syk (BD Transduction Labs #611116) para controlar a carga de proteína total em cada lisado. As imagens são detectadas usando os sistemas de detecção secundários fluorescentes e o software LiCor Odyssey.

Exemplo 5

Ensaio de proliferação de célula B

Um procedimento generalizado para um ensaio de proliferação de célula B celular padrão que pode ser usado para testar os compostos divulgados neste pedido é como segue.

As células B são purificadas dos baços de camundongos

Balb/c de 8-16 semanas de idade usando um kit de isolamento de célula B (Miltenyi Biotech, Cat# 130-090-862). Os compostos testes são diluídos em 0,25% DMSO e incubados com 2,5 x 10^5 de células B esplênicas de camundongo purificadas por 30 min antes da adição de 10 µg/ml de um anticorpo de IgM anticamundongo (Southern Biotechnology Associates Cat# 1022-01) em um volume final de 100 µl. Após 24 h de incubação, 1 µCi ^{3}H-timidina é adicionado e as placas são incubadas 36 h adicional antes da colheita usando o protocolo o fabricante para o sistema de ensaio de captação de timidina SPA[^{3}H] (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). A fluorescência baseada em SPA-grânulo é contada em um contador microbeta (Wallace 1450 Triplex, Perkin Elmer).

Exemplo 6

Ensaio de proliferação de célula T

Um procedimento generalizado para um ensaio de proliferação de célula T padrão que pode ser usado para os compostos testes divulgados neste pedido é como segue.

As células T são purificadas dos baços de camundongos Balb/c de 8-16 semanas de idade usando um kit de isolamento de de Pan célula T (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-861). Os compostos testes são diluídos em 0,25% DMSO e incubados com 2,5 x 10^5 células T esplênicas de camundongo purificadas em um volume final de 100 µl em placas de fundo chato claras pré-revestidas por 90 min em 37°C com 10 µg/ml cada uma de anticorpos anti-CD3 (BD # 553057) e anti-CD28 (BD # 553294). Após 24 h de incubação, 1 µCi ^{3}H-timidina é adicionado e as placas são incubadas 36 h adicionais antes da colheita usando o protocolo do fabricanete para o sistema de ensaio de captação de timidina SPA[^{3}H] (Amersham

Biosciences # RPNQ 0130). A fluorescência baseada em SPA-grânulo foi contada em um contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Exemplo 7

Ensaio de inibição de CD69

Um procedimento generalizado para um ensaio padrão para a inibição da atividade de célula B que pode ser usada para os compostos testes divulgados neste pedido é como segue.

Os esplenócitos de camundongo totais são purificados dos baços de camundongos Balb/c de 8-16 semanas de idade pela lise de glóbulo vermelho (BD Pharmingen #555899). Os compostos testes são diluídos a 0,5% DMSO e incubados com 1,25 x 10^6 esplenócitos em um volume final de 200 µl em placas de fundo lchato claro (Falcon 353072) por 60 min em 37°C. As células são então estimuladas com a adição de 15 µg/ml IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020), e incubadas por 16 h em 37°C, 5% CO_2. Após a incubação de 16 h, as células são transferidas às placas de 96 poços de fundo claro cônico e granulado por centrifugação em 1200 x g x 5 min. As células são pré-bloqueadas por CD16/CD32 (BD Pharmingen #553142), seguido por coramento triplo com CD19-FITC (BD Pharmingen #553785), CD69-PE (BD Pharmingen #553237), e 7AAD (BD Pharmingen #51-68981 E). As células são classificadas em um BD FACSCalibur e presas na população $CD19^+/7AAD^-$. Os níveis de expressão de superfície de CD69 na população presa são medidos contra a concentração de composto teste.

Exemplo 8

Desgranulação de BMMC

Um procedimento generalizado para um ensaio padrão para desgranulação de mastócito de camundongo derivado de medula (BMMC) que pode ser usado para os compostos testes divulgados neste pedido é como segue.

Os mastócitos derivados de medula foram cultivados por > 4 semanas com IL-3 (10 ng/ml) e SCF (10 ng/ml). As células foram determinadas para serem > 90% $cKit^+/FceRI^+$ pela análise de FACS no momento do uso. As células (6×10^7 células/50 ml) foram desprovidas de soro em um frasco de cultura de tecido T150 por 16 h na ausência de IL-3 e SCF contendo IgEα-DNP em 1 ug/ml. As células sensibilizadas de noite são lavadas duas vezes em tampão de Tyrodes e ressuspensas a 5×10^6 células/ml. 5×10^5 células (100 ul) são plaqueadas em uma placa de microtítulo de 96 poços (Falcon 353072) e compostos testes são serialmente diluídos a uma concentração final de 0,25% DMSO na placa por 1 h em 37°C, 5% CO2. Os poços são tratados com um desafio de antígeno DNP-BSA (50 ng/ml) e incubados por 30 min adicionais em 37°C. Os sobrenadantes são analisados para liberação de hexosamimidase contra poços de controle. Os grânulos de célula são simultaneamente lisados e avaliados para liberação total de hexosamimidase para calcular a liberação específica. As curvas de dose resposta são geradas usando ajuste logístico de 4-parâmetros e os IC_{50}s calculados.

Exemplo 9

Anafilaxia cutânea passiva (PCA)

O seguinte é um procedimento para um modelo de PCA padrão usado para medir a sensibilização de ac IgE anti-DNP *in vivo* e antígeno de DNP-BSA para provocar a desgranulação

de mastócito e a liberação de reguladores imunes que causam a permeabilidade de vaso aguda monitorada pelo corante azul de Evan na área inflamada na orelha do camundongo.

Reagentes: *IgE anti-DNP*: é fornecida como 1,2 mg/ml em uma solução tamponada de fosfato com BSA para proteína e azida adicionais para esterilidade. Isto é diluído 1:100 em PBS estéril como um padrão de trabalho de 12 ug/ml que pode ser adicionalmente diluído em PBS à concentração apropriada para injeção. Uma diluição 1:5 adicional dá uma solução final de 1:500 em 2,4 ng/ul. (10 ul/orelha = 24 ng). PBS estéril sozinho será usado como um controle negativo. *DNP-BSA*: será composto em 4 mg/ml em ddH_2O estéril e armazenado em solução 40°C. É adicionalmente diluído 1:1 com solução salina estéril antes do uso. Esta solução ou uma diluição adicional em solução salina é diluída 1:1 com 2% de azul de Evan em solução salina estéril que foi filtrada através do filtro de 0,02 um e refiltrada antes da injeção. Para estes experimentos uma solução final de 0,5 mg/ml de DNP-BSA em 1% de azul de Evans pode ser usada. As injeções da veia de cauda serão mantidas constantes em 200 ul = 100 ug em 1% de azul de Evan. *Tintura azul de Evan*: Um padrão de 2% em solução salina será filtrado estéril e diluído 1:1 com solução salina de DNP-BSA para uma concentração final de 1% para injeção.

Protocolo de PCA geral usando sensibilização de orelha intradérmica

1) Em d0, animais, anestesiados com isofluorina, são passivamente sensibilizados por injeções intradérmicas de IgE anti-DNP usando uma seringa de insulina de calibre 29. Por convenção, a orelha direita recebe 10 ul de injeção

intradérmica de IgE anti-DNP enquanto a orelha esquerda recebe PBS. 2) 20 h pós-sensibilização, o desafio de antígeno é administrado por injeção i.v. de cauda de DNP-BSA em 200 ul de 1% de solução de tintura azul de Evan em solução salina. As caudas são imersas em água morna antes da injeção iv para melhorar o sucesso. 3) 30 minutos a 2 h antes deste desafio de antígeno, o fármaco é liberado por sc ou po em 10% EtOH/20% cremaphor/70% solução salina. 4) Os animais são sacrificados por inalação de CO_2 30-60 pós-desafio de antígeno e as orelhas são removidas para extração de tintura azul de Evan em 500 ul de formamida durante a noite em 65°C. 5) O sangue é obtido por punção cardíaca logo antes do deslocamento cervical final e processado para que o plasma forneça a análise de PK. 6) A tintura azul de Evan é determinada por uma leitura de absorvância de 200 ul de solução extraída em placas de microtítulo em 620 nm.

Projeto de estudo de experimento

Cada animal tem uma orelha sensibilizada com IgE anti-DNP (orelha direita por convenção) e uma orelha de controle de PBS (orelha esquerda por convenção). *Grupos 1-8*: representam o veículo e os braços de teste de composto; *Grupo 9*: representa o controle negativo de não antígeno; *Grupo 10*: representa o controle negativo desafiado não sensibilizado; *Grupo 11*: representa o não antígeno desafiado, grupo controle negativo não sensibilizado (grupos 9-11 representam os controles negativos para níveis de referência somente e exigem somente o número mínimo de animais por grupo).

Os compostos divulgados nos exemplos acima foram

testados no ensaio bioquímico de Syk descrito aqui (exemplo 3) e alguns daqueles compostos exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 1 micromolar. Alguns daqueles compostos exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 100 nM. Alguns daqueles compostos exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 10 nM. Alguns daqueles compostos exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 1 nM.

Alguns dos compostos divulgados no exemplo 2 foram testados no ensaio de proliferação de célula B (como descrito no exemplo 5) e exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 10 micromolar. Alguns daqueles compostos exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 1 micromolar.

Alguns daqueles compostos não inibiram a proliferação de célula T e tiveram valores de IC_{50} superiores ou igual a 5 micromolar quando analisados sob as condições descritas aqui (como descrito no exemplo 6).

Determinados compostos descritos aqui exibiram valores de IC_{50} para inibição de proliferação de célula T que eram pelo menos 3 vezes, e em alguns casos 5 vezes, maiores do que os valores de IC_{50} daqueles compostos para inibição da proliferação de célula B.

Alguns dos compostos descritos aqui foram testados em um ensaio para inibição da atividade de célula B (sob as condições descritas no exemplo 7), e exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 10 micromolar. Alguns daqueles compostos exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 1 micromolar.

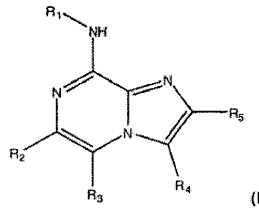
Alguns dos compostos divulgados na atividade baseada em célula e bioquímica exibidas aqui descritas. Por exemplo, alguns dos compostos descritos aqui exibiram um

valor de IC_{50} inferior ou igual a 10 micromolar no ensaio bioquímico de Syk descrito aqui (exemplo 3) e um valor de IC_{50} inferior ou igual a 10 micromolar em pelo menos um dos ensaios baseados em células (diferente do ensaio de célula T) descritos aqui (exemplos 4, 5, 7 ou 8). Alguns daqueles compostos exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 1 micromolar no ensaio bioquímico de Syk descrito aqui (exemplo 4) e um valor de IC_{50} inferior ou igual a 10 micromolar em pelo menos um dos ensaios baseados em célula (diferente do ensaio de célula T) descritos aqui (exemplos 4, 5, 7 ou 8). Alguns daqueles compostos exibiram um valor de IC_{50} inferior ou igual a 0,1 micromolar e um valor de IC_{50} inferior ou igual a 10 micromolar em pelo menos um dos ensaios baseados em célula (diferente do ensaio de célula T) descritos aqui (exemplos 4, 5, 7 ou 8).

Enquanto algumas modalidades foram mostradas e descritas, várias modificações e substituições podem ser feitas às mesmas sem sair do conceito inventivo e escopo da invenção. Por exemplo, para finalidades de construção de reivindicação, não é pretendido que as reivindicações determinadas em seguida sejam interpretadas em qualquer maneira mais estreita do que a linguagem literal das mesmas, e assim não é pretendido que as modalidades de exemplo do relatório descritivo sejam lidas nas reivindicações. Consequentemente, deve ser compreendido que a presente invenção foi descrita por modo de ilustração e não limitações no escopo das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Pelo menos uma entidade química **caracterizada** por ser escolhida dos compostos de Fórmula I:



(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos,

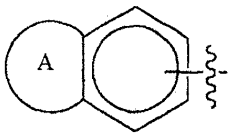
em que:

R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre halo; hidróxi; carbóxi; ciano; cicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre hidróxi, alcóxi inferior, e alquil inferior; cicloalquilóxi opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre hidróxi, alcóxi inferior, e alquil inferior; heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de acil, halo, amino opcionalmente substituído, hidróxi, alcóxi inferior, alquil inferior, alquil inferior substituído com hidróxi, alquil inferior substituído com alcóxi inferior, alquil inferior substituído com um, dois, ou três grupos halo, amino opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, e oxo; heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre halo, amino opcionalmente substituído, hidróxi, alcóxi inferior, alquil inferior, alquil inferior substituído com hidróxi, alquil inferior substituído com alcóxi inferior, alquil inferior substituído com um, dois, ou três grupos halo, amino opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, e oxo; heteroaril; amino

opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil inferior, alquil inferior substituído com halo, alquil inferior substituído com hidróxi, e alquil inferior substituído com alcóxi inferior,

$-C(O)NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil inferior, alquil inferior substituído com hidróxi, alquil inferior substituído com amino opcionalmente substituídos, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre hidróxi, alquil inferior, e alquil inferior substituído com hidróxi; $-S(O)_2NR_6R_7$ em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil inferior, alquil inferior substituído com hidróxi, alquil inferior substituído com amino opcionalmente substituído, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil, ou R_6 e R_7 juntos com o nitrogênio ao qual são ligados formam um anel heterocicloalquil de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre hidróxi, alquil inferior, e alquil inferior substituído com hidróxi, contanto que pelo menos um de R_6 e R_7 não seja hidrogênio; alcóxi inferior opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre hidróxi, alcóxi inferior, aminocarbonil opcionalmente substituído, amino opcionalmente substituído, carbóxi, aminocarbonil e heterocicloalquil; heteroariloxi, e alquil inferior opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre hidróxi, alcóxi inferior, halo, trifluorometil,

amino opcionalmente substituído, e heterocicloalquil opcionalmente substituído com alquil inferior; ou

R1 é 

em que A é escolhido dos grupos aril, cicloalquil e heterocicloalquil, cada um dos grupos tendo de 5 a 7 átomos de anel incluindo os átomos compartilhados com o anel aromático de 6 membros e cada um dos grupos sendo opcionalmente substituído;

R_2 é escolhido dentre aril opcionalmente substituído e heteroaril opcionalmente substituído;

R_3 é escolhido dentre hidrogênio, alquil inferior, e halo;

R_4 é escolhido dentre hidrogênio e alquil inferior; e

R_5 é hidrogênio, contanto que

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 3-metóxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil, 4-(morfolin-4-il)fenil, 3,4-dietoxifenil, 3-fluoro-4-metóxifenil, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil, 4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil, 4-(morfolin-4-il)fenil, 3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil, 3-metóxi-4-metilfenil, 4-metóxi-3-metilfenil, 2-(dimetilamino)etóxi-3-metoxifenil, 3-etóxi-4-metoxifenil, ou 4-etóxi-3-metoxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NHR_6$ onde R_6 é aril opcionalmente substituído;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 3,4-dimetoxifenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 e R_9 juntos formam um heterocicloalquil ou heteroaril opcionalmente substituído ou em que R_8 é hidrogênio, metil ou etil e R_9 é hidrogênio, aril opcionalmente substituído,

cicloalquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, alquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído em que o referido fenil é ainda opcionalmente substituído com um grupo escolhido de metil, metóxi, e halo, ou

$-(SO_2)NHR_{10}$ onde R_{10} é fenil opcionalmente substituído;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-(morfolin-4-il)fenil, então R_2 não é piridinil, 2-fluorofenil, benzo[d][1,3]dioxolil, 2-metoxifenil, 2,6-dimetoxifenil, 3-acetamidofenil, 3-carboxifenil, 2-(hidroximetil)fenil, furanil, ou 3-(hidroxietilcarbamoil)fenil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é clorofenil, então R_2 não é fenil substituído com piperidin-1-il-carbonil ou $NH(CO)NHR_{12}$ onde R_{12} é fenil substituído com trifluorometil ou um ou mais halogênios;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é fenil substituído com piperazinil opcionalmente substituído então R_2 não é 3-aminofenil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-clorofenil, então R_2 não é 4-carboxifenil, 3-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil) fenil, ou 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil; e

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-(2-hidróxi-etil)fenil ou 4-(hidróxietil)fenil, então R_2 não é 2-metóxifenil ou 2-fluorofenil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil ou 4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil, então R_2 não é fenil substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 é hidrogênio e R_9 é hidrogênio, metil ou aril opcionalmente substituído em que o referido fenil é ainda opcionalmente substituído com um grupo escolhido de metil;

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_2 é 4-carbamoilfenil, então R_1 não é 4-(hidroximetil)fenil, 3-(1-hidroxietil)fenil, 4-(1H-imidazol-2-il)-3-metilfenil, 3-metóxi-4-(piperidin-4-ilóxi)fenil, 3-metóxi-4-(2-metoxietóxi)fenil, 4-[2-(dimetilamino)etóxi]-3-metoxifenil, 4-(2-hidroxietóxi)-3-metoxifenil, 3-metóxi-4-(propan-2-ilóxi)fenil, 3-metóxi-4-propoxifenil, 4-(propilcarbamoil)fenil, 4-etóxi-3-metoxifenil, 4-(1H-imidazol-2-il)fenil, 3-metóxi-4-(1H-pirazol-5-il)fenil,

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_2 é piridin-3-il substituído com carbamoil, então R_1 não é 3,4-dimetoxifenil,

se R_3 e R_4 são hidrogênio e R_1 é 4-etóxi-3-metoxifenil, então R_2 não é fenil substituído com metil e adicionalmente substituído com $-(CO)NR_8R_9$ onde R_8 é hidrogênio e R_9 é 4-(metilcarbamoil)fenil, e

adicionalmente contanto que R_2 não seja fenil substituído com $-NHC(O)R_{11}$ onde R_{11} é aril opcionalmente substituído.

2. Pelo menos uma entidade química, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que R_3 é escolhido dentre hidrogênio, metil, etil, e cloro.

3. Pelo menos uma entidade química, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizada** pelo fato de que R_4 é escolhido de hidrogênio e metil.

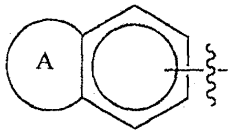
4. Pelo menos uma entidade química, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 3, **caracterizada** pelo fato de que R_1 é fenil substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre hidróxi, heterocicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos

dentre hidróxi, alcóxi inferior, alquil inferior, e alquil inferior substituído com hidróxi; alcóxi inferior opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos dentre hidróxi, e alcóxi inferior; e alquil inferior substituído com um ou dois grupos escolhidos de hidróxi, alcóxi inferior, trifluorometil, amino opcionalmente substituído, e heterocicloalquil.

5. Pelo menos uma entidade química, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que R_1 é escolhido dentre (1-hidroxiciclobutil)fenil, (1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil, (2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil, (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil, (2-hidróxi-2-metilpropóxi)-3-metoxifenil, (2-hidroxietil(metil)amino)-3-metoxifenil, (2-metoxietil)(metil)amino)-3-metoxifenil, (1-hidroxietil)fenil, 3,4-dimetoxifenil, 3-metoxifenil, 4-etóxi-3-metoxifenil, 4-hidroximetil-3-metoxifenil, 3-hidroximetil-4-metoxifenil, 2-fluoro-4-metoxifenil, 4-(dimetilamino)propóxi-3-metoxifenil, 4-hidroxipropóxi-3-metoxifenil, 4-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)fenil, 4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenil, 4-metóxi-3-(pirrolidin-1-il)fenil, 3-metóxi-4-(pirrolidin-1-il)fenil, 3-metóxi-4-(propan-2-ilóxi)fenil, 3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil, 4-(pirrolidin-1-il)fenil, 4-(3-hidroxipirrolidinil)fenil, 4-(4-hidroxipiperidinil)-3-metoxifenil, 4-(3-hidroxiazetidinil)-3-metoxifenil, 4-(3-hidroxipirrolidinil)-3-metóxifenil, 4-(2-metoxipropan-2-il)fenil, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metoxifenil, 4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil, 4-(3-hidróxi-3-metilpiperidinil)fenil, 3-hidroximetilfenil, e 4-(morfolin-4-il)fenil.

6. Pelo menos uma entidade química, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 3, **caracterizada** pelo fato de que R1 é



,

em que A é um grupo heterocicloalquil opcionalmente substituído compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos dentre O e N, ou

em que A é um grupo heterocicloalquil substituído com um ou mais grupos escolhidos dentre alquil inferior e oxo.

7. Pelo menos uma entidade química, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que o heteroátomo N é substituído por alquil inferior.

8. Pelo menos uma entidade química, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que R_1 é escolhido dentre 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il, 5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-il, e 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-5-il.

9. Pelo menos uma entidade química, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, **caracterizada** pelo fato de que R_2 é escolhido dentre heteroaril opcionalmente substituído; dihidrobenzoxazinil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil inferior, halo, e oxo; dihidroquinoxalinil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil inferior e oxo; dihidrobenzodiazolil opcionalmente substituído com oxo; dihidroindolil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos

de alquil inferior e oxo; e fenil substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil opcionalmente substituído, ciano, nitro, alcóxi inferior, halo, sulfonil, amino opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído.

10. Pelo menos uma entidade química, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de que R_2 é escolhido dentre piridinil opcionalmente substituído; pirimidinil; tiofenil; quinolinil opcionalmente substituído com amino; indazolil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de carbamoil, halo, alquil inferior, e amino; indolil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil inferior, carbamoil; indolinil opcionalmente substituído com um ou dois grupos escolhidos de alquil inferior e oxo; benzoimidazolil opcionalmente substituído com metil ou amino; benzotiazolil opcionalmente substituído com alquil inferior; benzoxazolil; benzotriazolil; quinoxalinil opcionalmente substituído com amino; quinazolinil opcionalmente substituído com amino, dihidrobenzoxazinil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de metil, halo, e oxo; 1H-pirrolo[3,2-b]piridinil; dihidrobenzoxazinil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil inferior, halo, e oxo; dihidroindolil opcionalmente substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil inferior e oxo; e fenil substituído com um ou mais grupos escolhidos de alquil opcionalmente substituído, ciano, cloro, fluoro, nitro, metóxi, sulfonil, heteroaril, amino, e $NHC(O)R_{12}$ onde R_{12} é alquil inferior.

11. Pelo menos uma entidade química, de acordo com a

reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que R_2 é escolhido de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il, 1,3-benzoxazol-5-il, 2H-1,3-benzodioxol-5-il, 2,3-dihidro-1H-indol-6-il, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il, 1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il-etan-1-ona-6-il, 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il, 2-aminoquinazolin-6-il, 2-hidroxietil-2H-indazol-6-il, 1-hidroxietil-2H-indazol-6-il, 1H-indazol-7-il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il, 3-(dietilamino)metil-1H-indazol-6-il, 1,2-dihidroquinoxalin-2-ona-6-il, 1,2-dihidroquinolin-2-ona-6-il, 1H-pirazol-4-il, 1,3-tiazol-5-il, 2-metil-1,3-benzotiazol-5-il, 1'2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona-6-il, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il, 3-(1,3-tiazol-4-ilmetilideno)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-il, 1-metil-1H-indazol-6-il, (N,N-dimetilaminocarbonil)indol-6-il, 1,3-benzotiazol-5-il, 1,3-benzotiazol-6-il, 1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona-6-il, 2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 3-etil-1H-indazol-6-il, 1H-indol-2-il, 1H-indol-3-il, 4-fluoro-1H-indazol-6-il, 1H-1,2,3-benzotriazol-6-il, 2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona-6-il, 1H-1,3-benzodiazol-6-il, 1H-indol-6-il, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il, 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il, 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il, 2-oxoindolin-6-il, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il, 3-amino-1H-indazol-5-il, 3-amino-1H-indazol-6-il, 3-carbamoil-1H-indazol-6-il, 3-metil-1H-

indazol-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il, 4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenil, 5-fluoro-1H-indazol-6-il, indolin-6-il, e 1H-indazol-6-il.

12. Pelo menos uma entidade química, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11, **caracterizada** pelo fato de que R_2 é escolhido de 3-metilfenil, 4-metilfenil, 3-nitrofenil, 3-[(etilamino)metil]fenil, 4-[(etilamino)metil]fenil, 3-(trifluorometil)fenil, 3-metoxifenil, 4-piridinil, 3-piridinil, 4-cianofenil, 3-cianofenil, 4-clorofenil, 3-clorofenil, 4-cloro-3-metilfenil, 3-cloro-4-metilfenil, 4-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluoro-3-metilfenil, 3-fluoro-4-metilfenil, 3,4-difluorofenil, 4-sulfonamidofenil, 3-sulfonamidofenil, 4-metanosulfonilfenil, 3-metanosulfonilfenil, 2-fluoropiridin-4-il, 5-metilpiridin-3-il, 5-cloropiridin-3-il, pirimidin-5-il, (4-acetilpiperazin-1-il)metilfenil, (3-acetilpiperazin-1-il)metilfenil, (3-piperazin-1-ilmetil)fenil, (4-piperazin-1-ilmetil)fenil, 3-acetamidofenil, 4-acetamidofenil, 4-aminofenil, 3-aminofenil, tiofen-3-il, tiofen-2-il, 1H-indazol-5-il, 1H-indazol-6-il, 3-amino-1H-indazol-5-il, 1-metil-1H-indazol-5-il, 1-metil-1H-indazol-6-il, 3-metil-1H-indazol-5-il, 2,3-dimetil-2H-indazol-5-il, 3-amino-1H-indazol-6-il, 3-amino-1H-indazol-5-il, 4-(1H-imidazol-2-il)fenil, 4-(1H-imidazol-5-il)fenil, 3-(1H-imidazol-5-il)fenil, quinolin-6-il, 2-aminoquinolin-6-il, 3-aminoquinolin-6-il, 1,3-benzotiazol-5-il, 1,3-benzotiazol-6-il, 2-aminoquinazolin-6-il, 3-(1,3-tiazol-2-il)fenil, 4-(1,3-tiazol-2-il)fenil, 3-(1,3-tiazol-2-il)fenil, 1,2-dihidropiridin-2-ona-5-il, 4-(1,3-oxazol-2-il)fenil, 3-

(1,3-oxazol-2-il)fenil, 2-aminopiridina-5-il, 1H-1,2,3-benzotriazol-6-il, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il, 1,3-benzoxazol-5-il, 1,3-benzoxazol-6-il, 1H-indol-6-il, 1H-indol-5-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il, 2-amino-1H-1,3-benzodiazol-6-il, 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il, 2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona-6-il, 1H,2H,3H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-7-il, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-il, 2-hidroxiquinolin-6-il, 1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona-5-il, e quinoxalin-2-ol-7-il.

13. Composto **caracterizada** pelo fato de ser selecionada dentre 6-(1H-indazol-6-il)-N-[(4-morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina; N-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridina-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, 6-(1H-indol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, N-[3-metóxi-4-(morfolin-4-il)fenil]-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, 6-(4-flúor-1H-indol-6-il)-N-[4-(morfolin-4-il)fenil]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

14. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender pelo menos uma entidade química como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, junto com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável escolhido dentre carreadores, adjuvantes, e excipientes.

15. Uso de pelo menos uma entidade química como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13

caracterizado por ser para fabricação de um medicamento para tratamento de um paciente tendo uma doença responsiva à inibição da atividade de Syk.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que uma quantidade eficaz da referida pelo menos uma entidade química é administrada por um método escolhido dentre via intravenosa, intramuscular, parenteral e oral.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que a doença responsiva à inibição da atividade de Syk é selecionada do grupo consistindo em câncer, artrite reumatoide, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome do desconforto respiratório do adulto (ARDs), doença inflamatória induzida por alergia, esclerose múltipla, doença autoimune, doença inflamatória, reação inflamatória aguda, distúrbio alérgico e doença renal policística.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que a doença responsiva à inibição da atividade de Syk é linfoma e leucemia de célula B.

19. Método para determinar a presença de Syk em uma amostra **caracterizado** por compreender contatar a amostra com pelo menos uma entidade química como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 sob condições que permitem a detecção da atividade de Syk, detectar um nível de atividade de Syk na amostra, e a partir disso determinar a presença ou ausência de Syk na amostra.

20. Método para inibir a atividade de célula B **caracterizado** por compreender contatar as células

expressando Syk com pelo menos uma entidade química como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em uma quantidade suficiente para detectavelmente diminuir a atividade de célula B *in vitro*.

21. Método para inibir a hidrólise de ATP **caracterizado** por compreender contatar as células expressando Syk com pelo menos uma entidade química como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em uma quantidade suficiente para detectavelmente diminuir o nível de hidrólise de ATP *in vitro*.

RESUMO

INIBIDORES DE SYK IMIDAZOPIRAZINA

Certas imidazopirazinas e composições farmacêuticas destas são fornecidas aqui. Métodos de tratamento de pacientes que sofrem de determinadas doenças e distúrbios responsivo à inibição da atividade Syk, compreendendo a administração a estes pacientes de uma quantidade de pelo menos uma entidade química eficaz para reduzir os sinais ou sintomas da doença ou distúrbio são fornecidos. Também são fornecidos métodos para determinar a presença ou ausência de Syk quinase em uma amostra.