

DERIVADOS DE PIRAZINAMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos derivados de pirazinamida y compuestos y composiciones que incluyen dichos compuestos. La invención también proporciona tales compuestos derivados de pirazinamida para usar en el tratamiento de enfermedades relacionadas con parásitos tales como la malaria.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

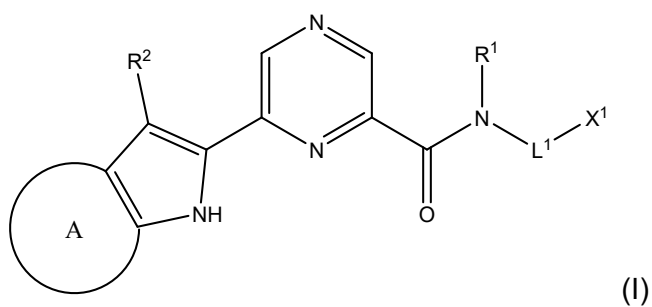
La malaria es una enfermedad infecciosa provocada por cuatro parásitos protozoos: Plasmodium falciparum; Plasmodium vivax; Plasmodium ovale; y Plasmodium malaria. Estos cuatro parásitos son generalmente transmitidos por la picadura de un mosquito Anopheles hembra infectado. La malaria es un problema en muchas partes del mundo y durante las últimas décadas la incidencia de la malaria se incrementó de forma sostenida. Se estima que de 1 a 3 millones de personas mueren cada año de malaria, en su mayor parte niños menores de 5 años. Este aumento de la mortalidad por malaria se debe en parte al hecho de que Plasmodium falciparum, el parásito más letal, ha adquirido resistencia frente a casi todos los fármacos disponibles contra la malaria, inclusive está surgiendo resistencia a las artemisininas.

Las solicitudes internacionales de patente WO 2011/143419 divulgan diversas pirazinas para usar como ataxia telangiectasia mutada (ATM) e inhibidores de quinasa relacionados con Rad3 (conjuntamente, ATR) Sin embargo, para el tratamiento de la malaria existe la necesidad de terapias dirigidas las cuales puedan ser selectivas (es decir, puedan inhibir más selectivamente una determinada molécula diana en comparación con otras dianas moleculares, por ejemplo, ATR quinasas, por ejemplo, como se describe a continuación en la presente), las cuales puedan tener el beneficio de reducir los efectos secundarios y también puedan tener el beneficio de que la malaria se pueda tratar selectivamente.

En vista de lo anterior, sigue existiendo la necesidad de desarrollar compuestos novedosos como agentes antiparasitarios selectivos. La invención proporciona tales compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus formas sólidas, sus composiciones farmacéuticas y sus combinaciones. La invención además proporciona métodos para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad parasitaria, que comprende administrar a un sujeto que la necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

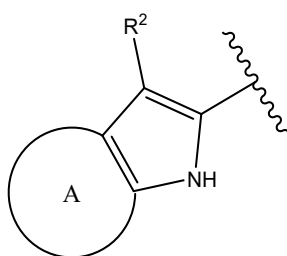
De acuerdo con un aspecto la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



donde:

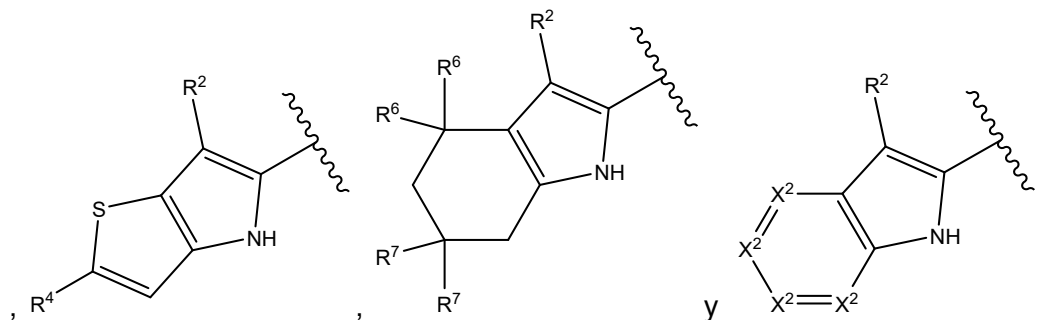
R¹ es i) H o ii) alquilo C₁-C₃;

el resto:



5

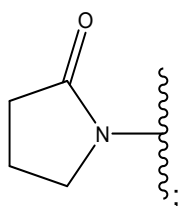
se selecciona del grupo que consiste en:



R² es i) alquilo C₁-C₃, ii) halo, iii) hidrógeno, iv) haloalquilo C₁-C₃ o v) ciano;

10 cada X² se selecciona independientemente del grupo que consiste en N y CR³, con la condición de que al menos un X² sea CR³,

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, SF₅, alquilo C₁-C₃, hidroxilo, ciano, O-alquilo C₁-C₃, SO₂-alquilo C₁-C₃, C(O)O-alquilo C₁-C₃, O-haloalquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, CH₂NH₂, OCH₂C₆H₅, C(O)-N(H)-alquilenos C₁-C₄-NH₂ y



15 R⁴ es alquilo C₁-C₃, C(O)N(R⁵)₂ o CO₂ alquilo C₁-C₃;

cada R^5 es independientemente H o alquilo C_1-C_3 ;

cada R^6 es H o junto con los dos grupos R^6 forman oxo;

cada R^7 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3 ;

L^1 está i) ausente o ii) es alquilenos C_1-C_5 , opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo C_3 .

5 C_6 ;

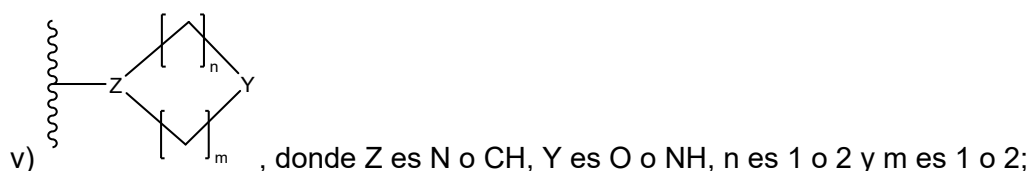
X^1 es i) H,

ii) OH,

iii) NH_2 ,

iv) a) cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con un sustituyente NH_2 , b) ciclohaloalquilo C_3-C_6

10 sustituido con un sustituyente NH_2 o c) heterociclilo de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre O y N, dicho heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con NH_2 ,
o



con la condición de que cuando L^1 esté ausente, X^1 no sea H, OH o NH_2 .

15 De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención para usar como un medicamento.

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención para
20 usar en el tratamiento de una enfermedad relacionada con Plasmodium.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención en la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad relacionada con Plasmodium.

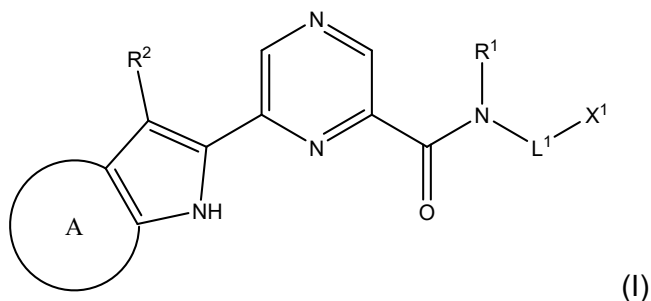
25 De acuerdo con un quinto aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad relacionada con Plasmodium, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

De acuerdo con un sexto aspecto de la invención, se proporciona una composición
30 farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Por lo tanto, la invención proporciona las realizaciones numeradas que siguen a continuación. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención.

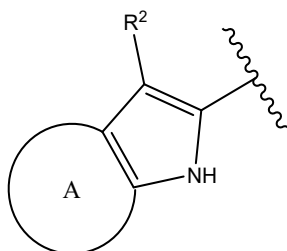
Realización 1. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



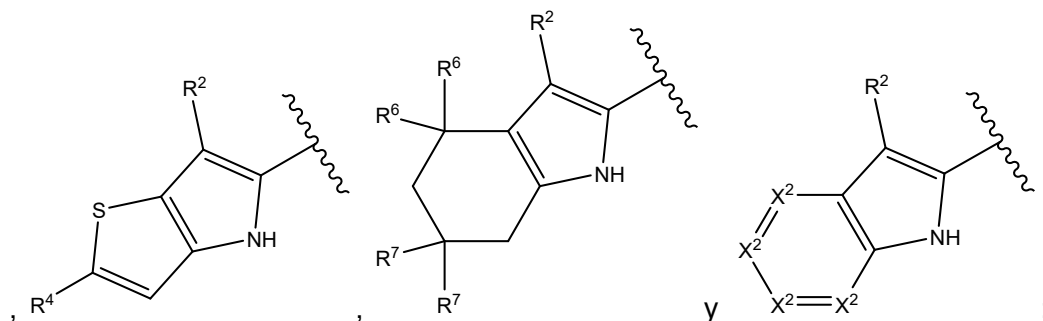
donde:

10 R^1 es i) H o ii) alquilo C_1-C_3 ;

el resto:



se selecciona del grupo que consiste en:

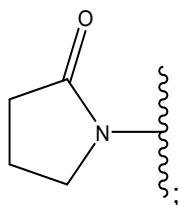


15 R^2 es i) alquilo C_1-C_3 , ii) halo, iii) hidrógeno, iv) haloalquilo C_1-C_3 o v) ciano;

cada X^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en N y CR^3 , con la condición de que al menos un X^2 sea CR^3 ,

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, SF_5 , alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, ciano, O-alquilo C_1-C_3 , SO_2 -alquilo C_1-C_3 , $C(O)O$ -alquilo C_1-C_3 , O-

haloalquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, CH₂NH₂, OCH₂C₆H₅, C(O)-N(H)-alquileo C₁-C₄-NH₂ y



R⁴ es alquilo C₁-C₃, C(O)N(R⁵)₂ o CO₂ alquilo C₁-C₃;

cada R⁵ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

5 cada R⁶ es H o junto con los dos grupos R⁶ forman oxo;

cada R⁷ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃;

L¹ está i) ausente o ii) es alquileo C₁-C₅, opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo C₃-C₆;

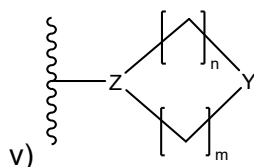
X¹ es i) H,

10 ii) OH,

iii) NH₂,

iv) a) cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con un sustituyente NH₂, b) ciclohaloalquilo C₃-C₆ sustituido con un sustituyente NH₂ o c) heterociclilo de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre O y N, dicho heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con NH₂,

15 o



, donde Z es N o CH, Y es O o NH, n es 1 o 2 y m es 1 o 2;

con la condición de que cuando L¹ esté ausente, X¹ no sea H, OH o NH₂.

Realización 3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde al menos dos X² son CR³.

20 Realización 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde al menos tres X² son CR³.

Realización 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde R¹ es H.

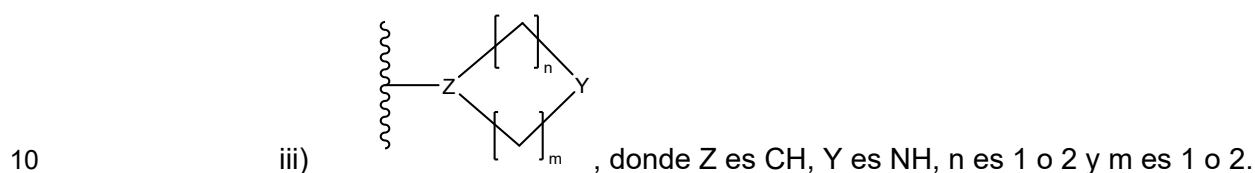
Realización 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente donde L¹ es alquileo C₁-C₅, opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo C₃.

25 Realización 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde L¹ es alquileo C₁-C₅ sin sustituir.

Realización 8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde L^1 es alquileo C_4 sin sustituir.

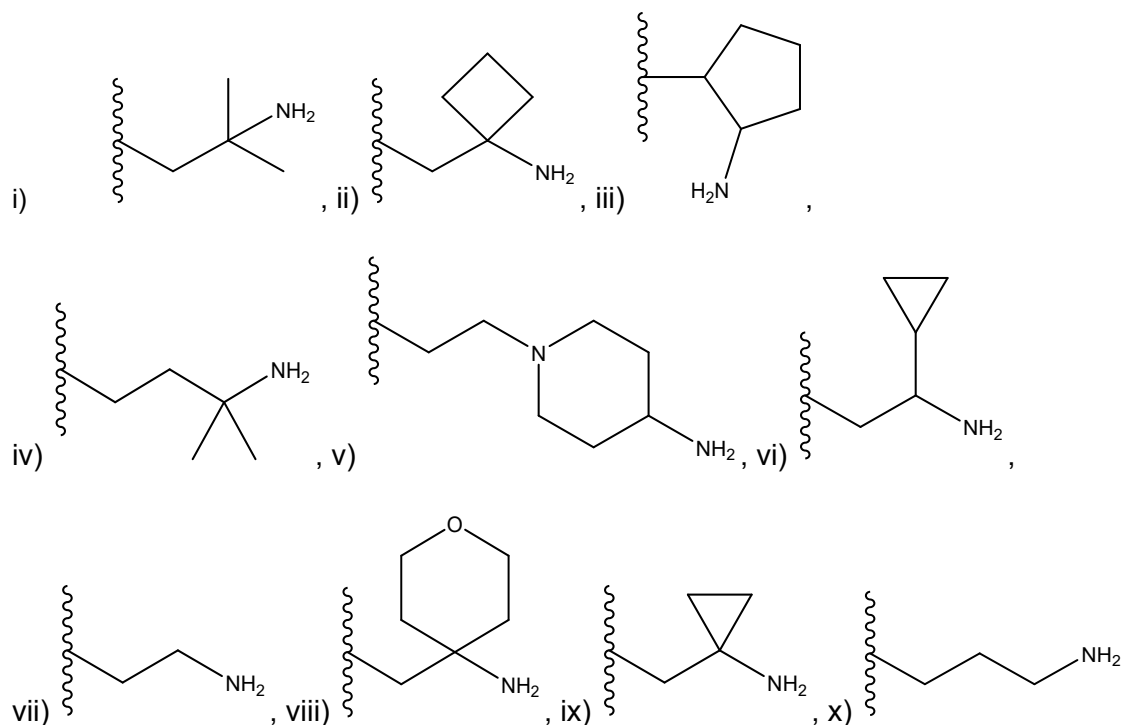
Realización 9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde X^1 es:

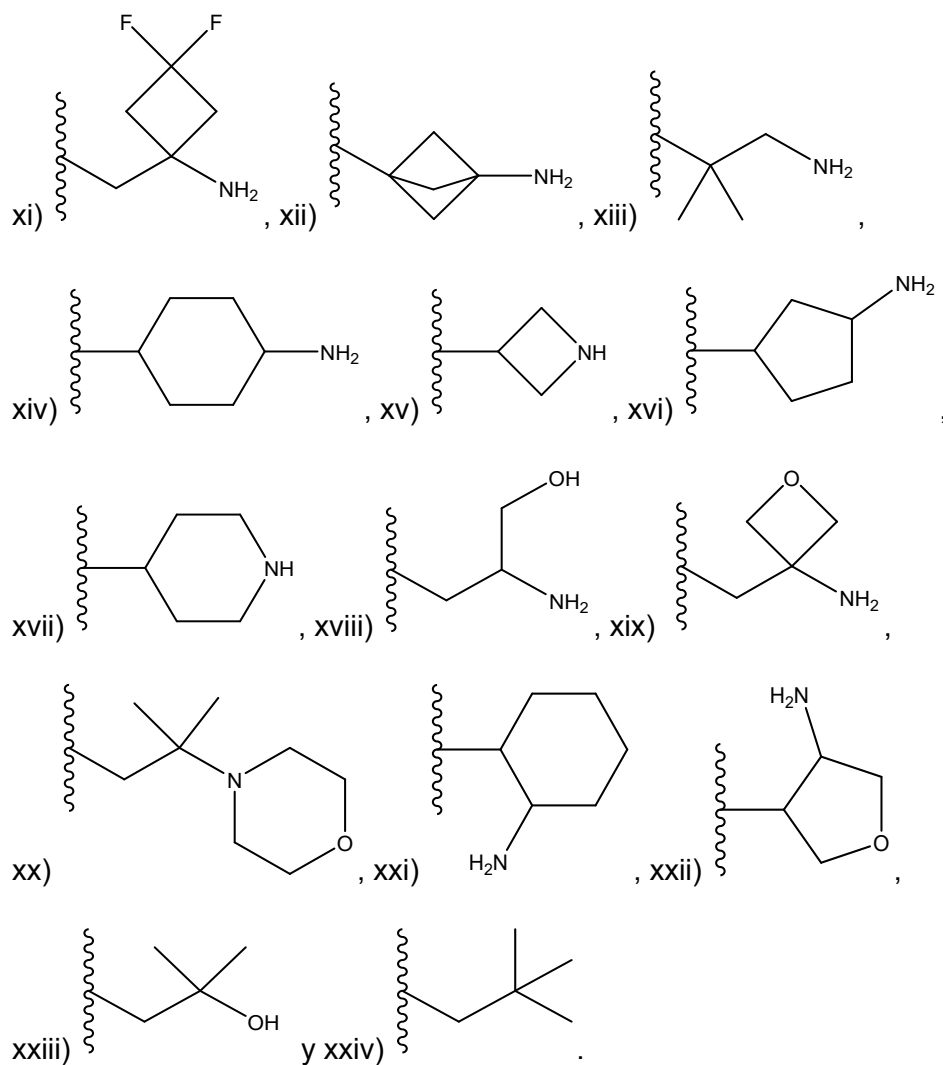
- 5 i) NH_2 ,
- ii) a) cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con NH_2 , b) ciclohaloalquilo C_3 sustituido con NH_2 o c) heterociclilo de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre O y N, estando dicho heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con NH_2 , o



Realización 10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde X^1 es NH_2 .

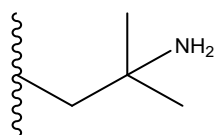
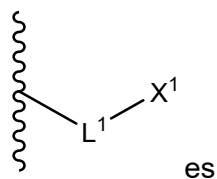
Realización 11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:





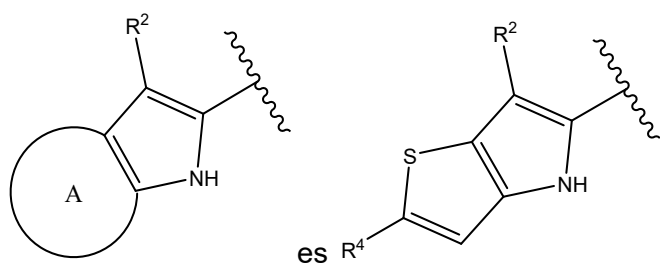
5

Realización 12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:

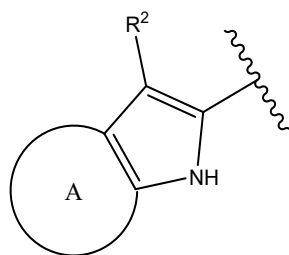


10 Realización 13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde R^2 es CH_3 .

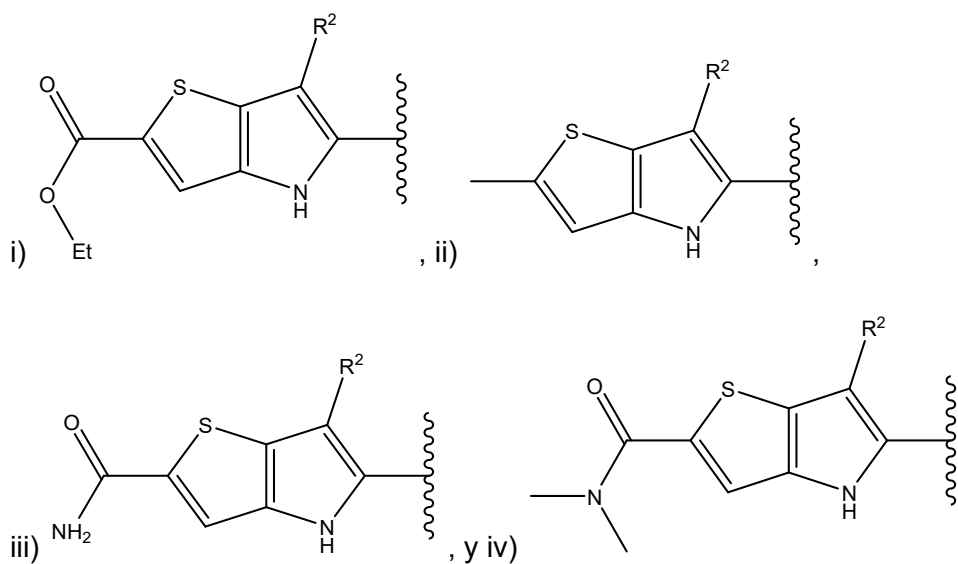
Realización 14. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:



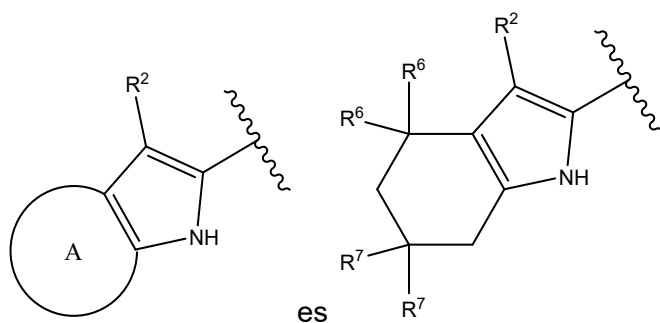
Realización 15. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:



5 se selecciona del grupo que consiste en:

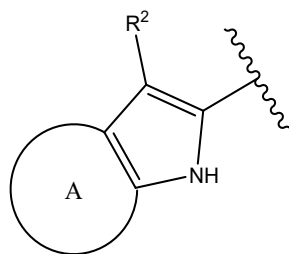


Realización 16. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:

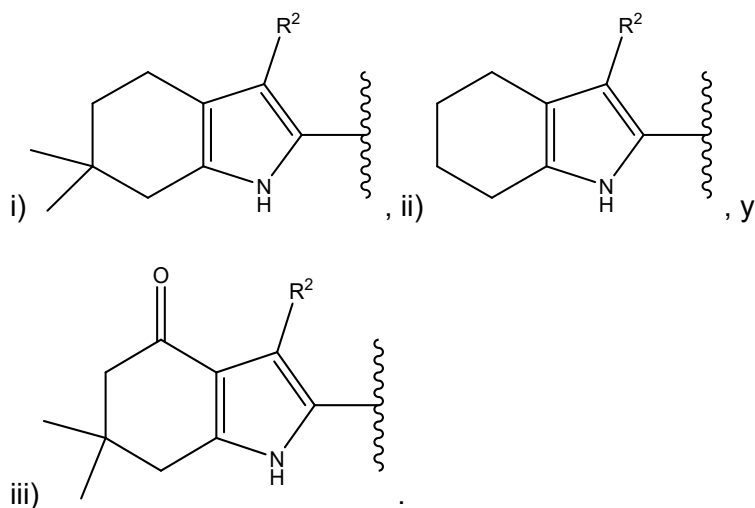


10

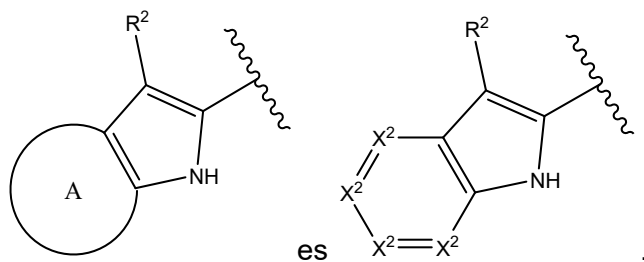
Realización 17. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:



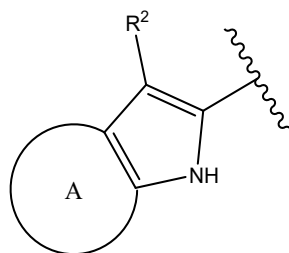
se selecciona del grupo que consiste en:



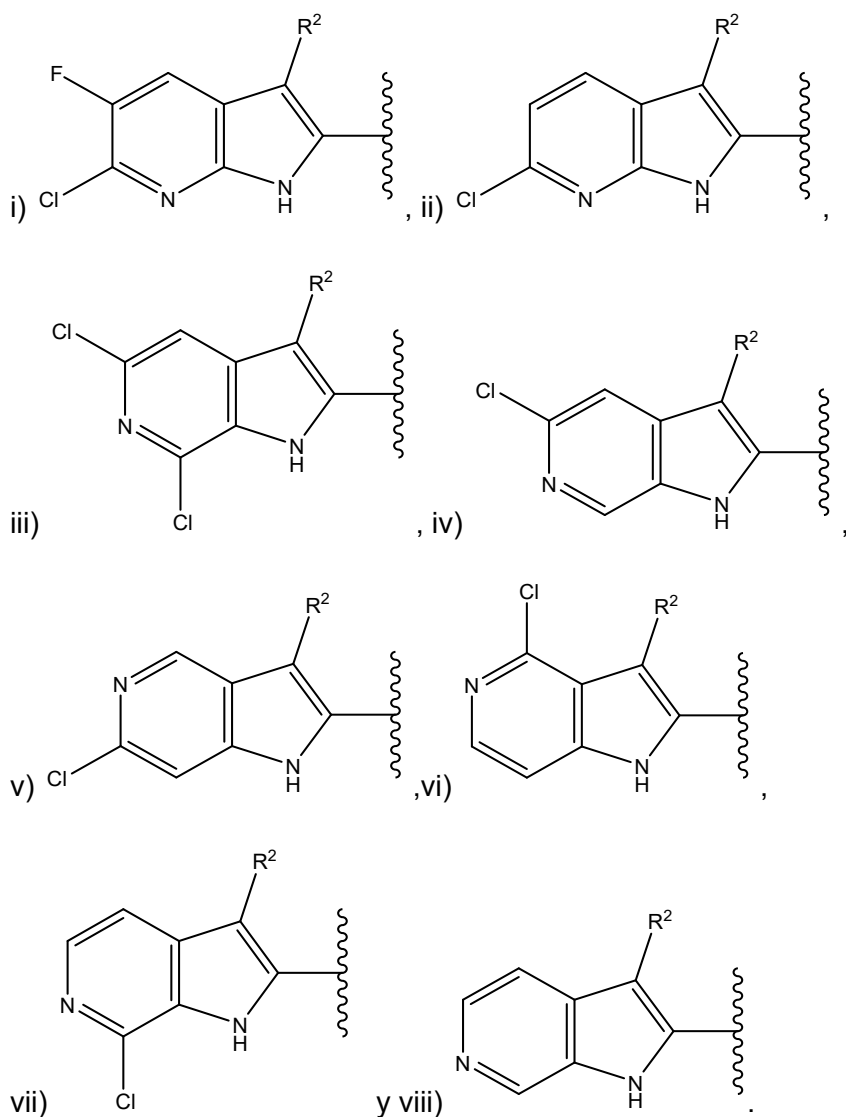
- 5 Realización 18. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:



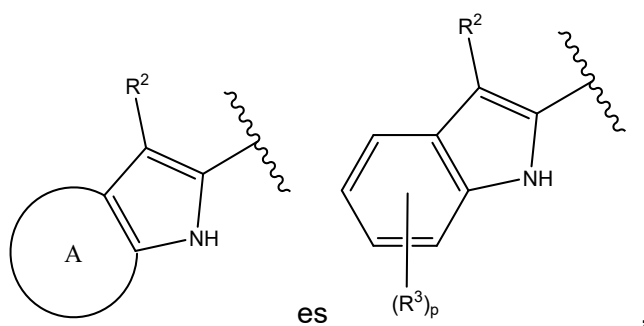
- Realización 19. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:



se selecciona del grupo que consiste en:

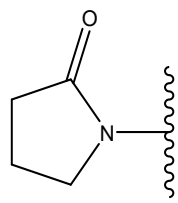


5 Realización 20. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:



p es 0, 1, 2, 3 o 4, y donde cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, SF_5 , metilo, hidroxilo, ciano, OMe, SO_2Me , $C(O)OMe$, O-haloalquilo C_1 ,

10 haloalquilo C_1 , CH_2NH_2 , $OCH_2C_6H_5$, $C(O)-N(H)$ -alquilenos $C_1-C_4-NH_2$ y

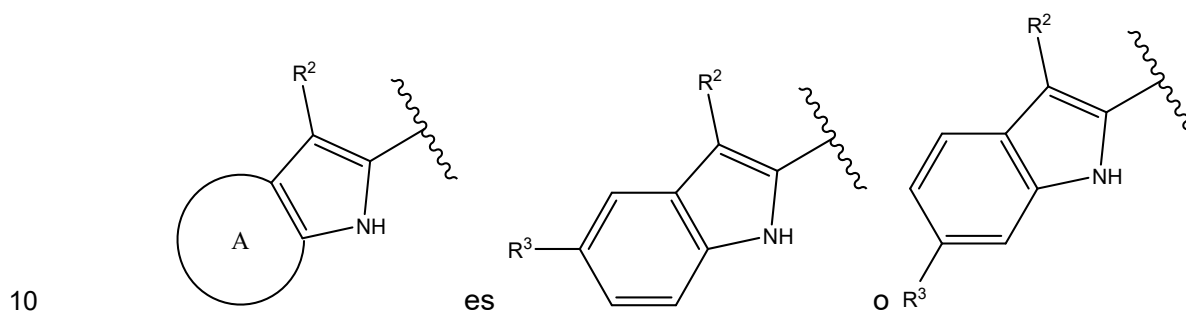


Realización 21. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde p es 0, 1 o 2.

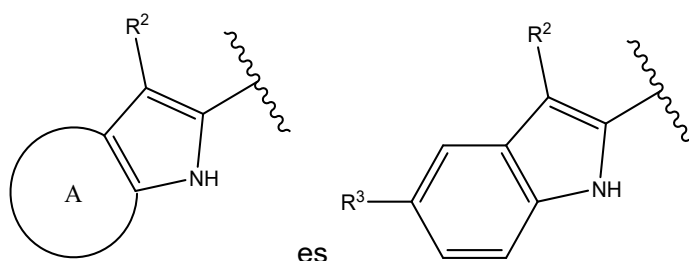
Realización 22. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde p es 1 o 2.

5 Realización 23. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente donde cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, O haloalquilo C_1 , SF_5 , metilo y $C(O)OMe$.

Realización 24. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:



Realización 25. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:



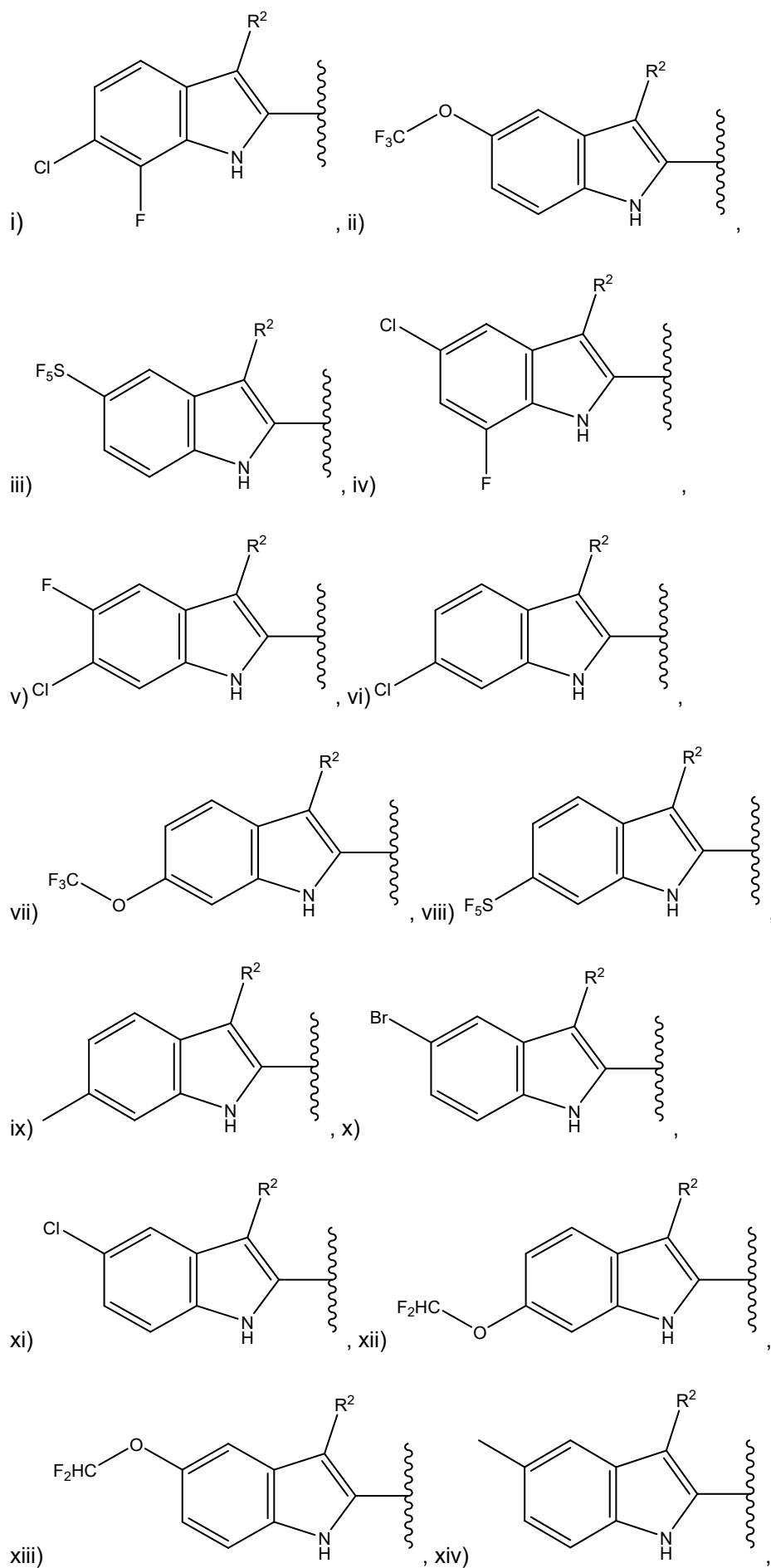
15 Realización 26. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde R^3 es halo, OCF_3 , SF_5 u $OCHF_2$.

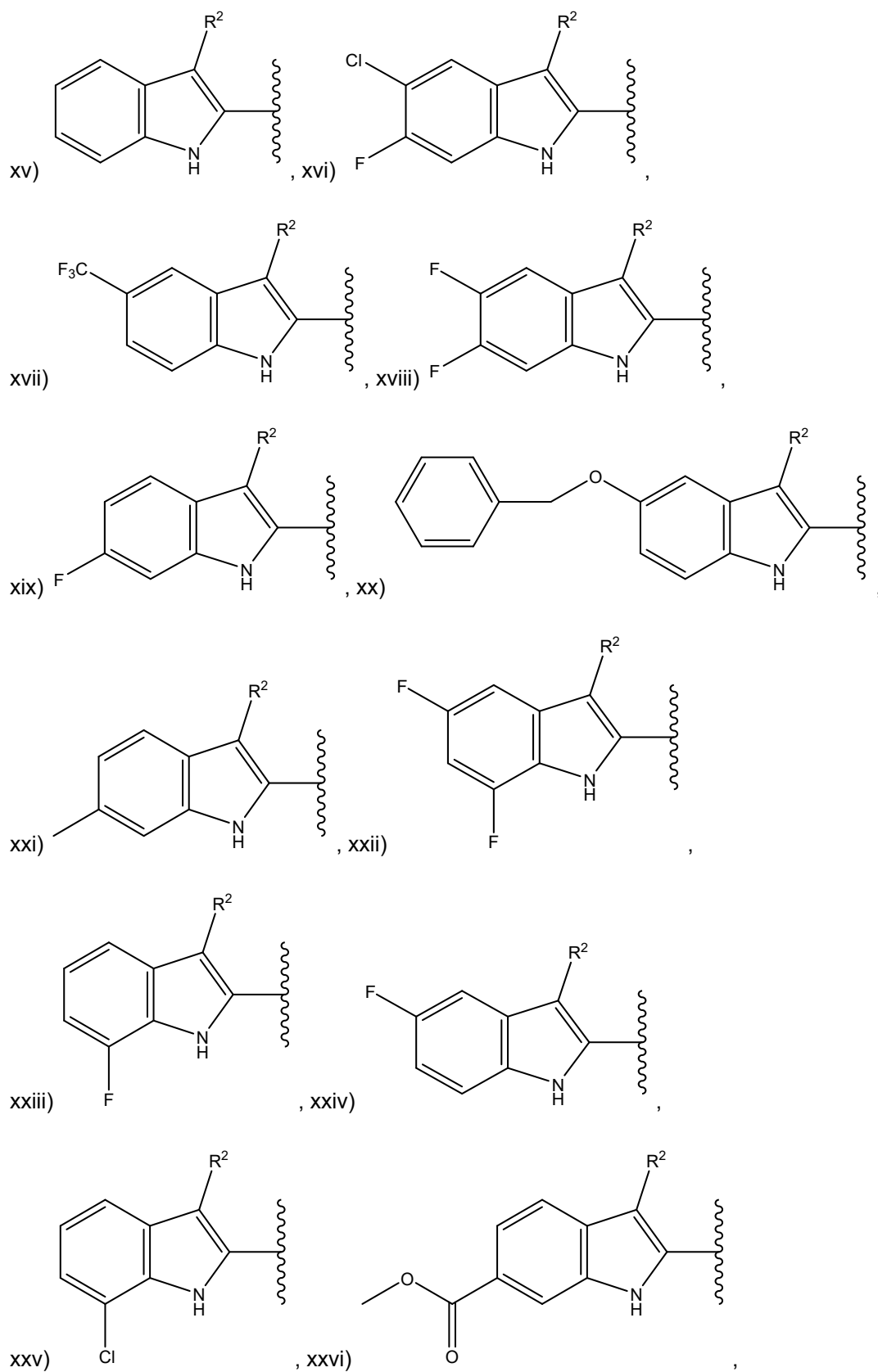
Realización 27. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde R^3 es SF_5 .

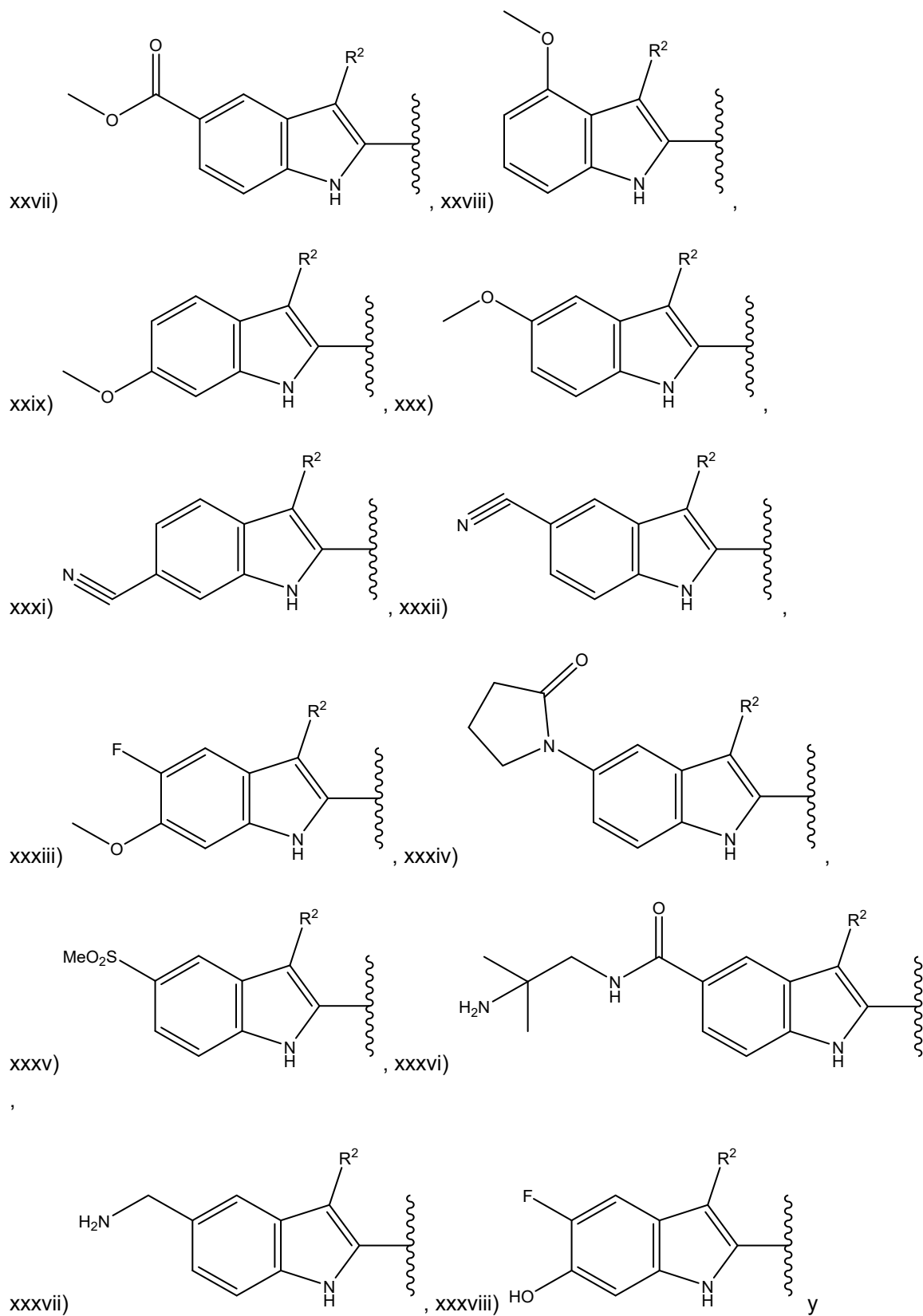
Realización 28. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el resto:

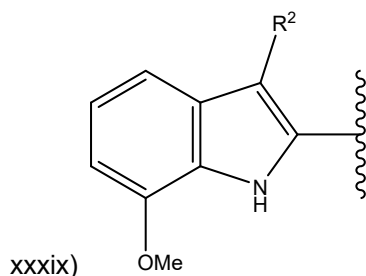


se selecciona del grupo que consiste en:









Realización 29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente seleccionados del grupo que consiste en:

5 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-7-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

10 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-7-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

15 *N*-((1-aminociclobutil)metil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

20 *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(3-amino-3-metilbutil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-6-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

25 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-6-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3,6-dimetil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

Etil 5-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-6-metil-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-2-carboxilato;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-bromo-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

5 *N*-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-7-fluoro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

10 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-(difluorometoxi)-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-ciclopropiletil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

15 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(difluorometoxi)-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

20 *N*-(2-aminoetil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-((4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

25 *N*-((4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

(*S*)-*N*-(2-amino-2-ciclopropiletil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

30 Metil 2-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-metil-1*H*-indol-5-carboxilato;

(*R*)-*N*-(2-amino-2-ciclopropiletil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-isopropil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

5 *N*-((1-aminociclopropil)metil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-((1-aminociclobutil)metil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-((1-amino-3,3-difluorociclobutil)metil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

10 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(2,6-dimetil-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-5-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-cloro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-*N*-metil-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

15 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(3-aminopropil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

20 *N*-(3-amino-3-metilbutil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-etil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5,6-difluoro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

25 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-isopropil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-fluoro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(benziloxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5,7-difluoro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(7-fluoro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

5 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-fluoro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

Etil 5-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-2-carboxilato;

N-(2-aminoetil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

10 *N*-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(7-cloro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-((4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

Metil 2-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-1*H*-indol-6-carboxilato;

15 *N*-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

Metil 2-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-1*H*-indol-5-carboxilato;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(3-aminopropil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

20 *N*-(azetidin-3-il)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(4-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(3-aminociclopentil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

25 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-*N*-metil-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

- N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-ciano-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-*N*-(piperidin-4-il)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-amino-3-idroxiampil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
N-((3-aminooxetan-3-il)metil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
5 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-ciano-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-*N*-(2-metil-2-morfolinopropil)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-fluoro-6-metoksi-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
N-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
10 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
N-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)-6-(5-(trifluorometoksi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5,7-dicloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
15 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
20 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
(*rac*)-*N*-((1*r*,2*s*)-2-aminociclohexil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
(*rac*)-*N*-((3*r*,4*s*)-4-aminotetraidrofurano-3-il)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
25 *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-ciano-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;
30

N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

(*rac*)-*N*-((1*r*,2*r*)-2-aminociclohexil)-6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

6-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-*N*-neopentilpirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(7-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

5-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(aminometil)-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-fenil-1*H*-pirrol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

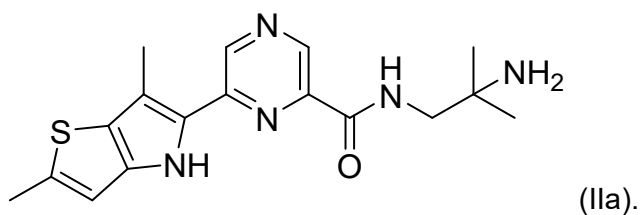
N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

N-(2-amino-2-metilpropil)-6-(7-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida;

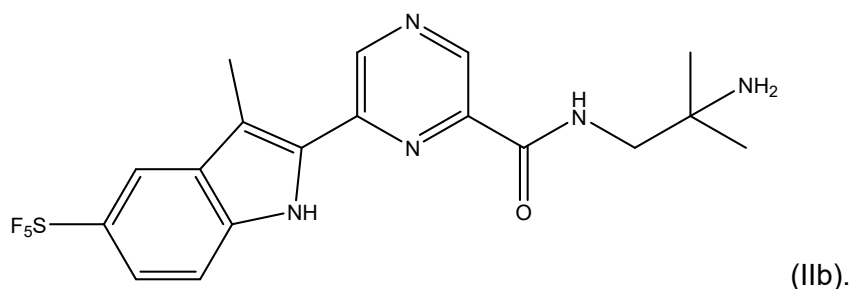
5-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-*N,N*-dimetil-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-2-carboxamida;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

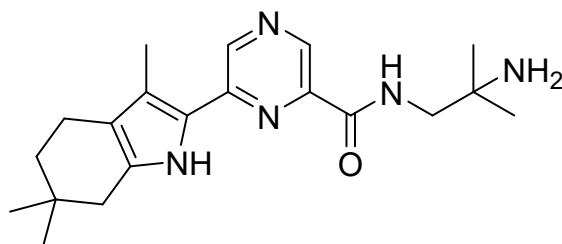
Realización 30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente de la Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (IIa).



Realización 31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente de la Fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



Realización 32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente de la Fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (IIc).



(IIc).

Realización 33. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, para usar como un medicamento.

Realización 34. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, para usar en el tratamiento de una enfermedad relacionada con un Plasmodium.

Realización 35. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, para usar en la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad relacionada con un Plasmodium.

Realización 36. Un método para tratar una enfermedad relacionada con un Plasmodium, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente.

Realización 37. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, el uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde la enfermedad relacionada con un Plasmodium es malaria.

Realización 38. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, el uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, o el método de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos.

Realización 39. El compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, el uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, o el método de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente se administra antes, simultáneamente con, o después del agente terapéuticamente activo.

Realización 40. El compuesto para usar, el uso, o el método de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el agente terapéuticamente activo se selecciona entre un inhibidor de quinasa, un fármaco contra la malaria y un agente antiinflamatorio.

Realización 41. El compuesto para usar, el uso de acuerdo con, o el método de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el agente activo es un fármaco contra la malaria seleccionado entre proguanil, clorproguanil, trimetoprim, cloroquina, mefloquina,

lumefantrina, atovaquona, pirimetamina-sulfadoxina, pirimetamina-dapsona, halofantrina, quinina, quinidina, amodiaquina, amopiroquina, sulfonamidas, artemisinina, arteflene, artemeter, artesunato, primaquina, pironaridina, KAE-609, KAF-156 e INE963.

Realización 42. El método de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, donde el sujeto es un ser humano.

Realización 43. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Se entiende que cualquiera de los elementos enumerados en las realizaciones numeradas precedentes se puede seleccionar individualmente y/o combinar entre sí, como otras realizaciones de la invención.

Definiciones

A los fines de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique lo contrario y cuando resulte apropiado, los términos usados en el singular también incluirán el plural y viceversa. Cabe destacar que, como se usan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “uno” y “el”, “la” incluyen los plurales a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

Así, por ejemplo, la referencia a “el compuesto” incluye la referencia a uno o más compuestos, y así sucesivamente.

Como se usa en la presente, el término “sustituyente” se refiere a un grupo radical que reemplaza un átomo de hidrógeno en una molécula dada.

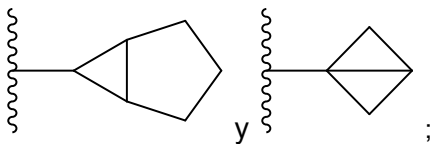
Como se usa en la presente, el término “alquilo” se refiere a un radical de hidrocarburos de cadena recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Por ejemplo, alquilo C₁-C₃ contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁-C₃ incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo y 1-metiletilo (iso-propilo).

Como se usa en la presente, el término “halógeno”, “halo”, “hal”, etc. se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos y restos sustituidos con halógeno, tales como alquilo sustituido con halógeno (haloalquilo) pueden ser mono, poli o per-halogenados.

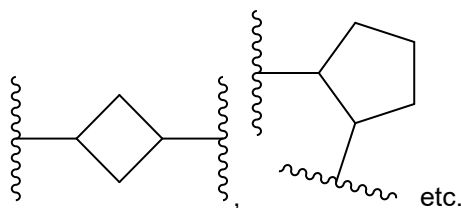
Como se usa en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un radical alquilo como se definió en la presente, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho alquilo han sido reemplazados con un átomo de halógeno. En algunas realizaciones, dichos uno o más átomos de halógeno son cada uno átomos de flúor, en cuyo caso el “haloalquilo” es un “fluoroalquilo”.

Como se usa en la presente, el término “alquileno” se refiere a un radical divalente de cadena recta o ramificada de un grupo alquilo. Por ejemplo, “alquileno C₁-C₅” contiene de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂- etc.

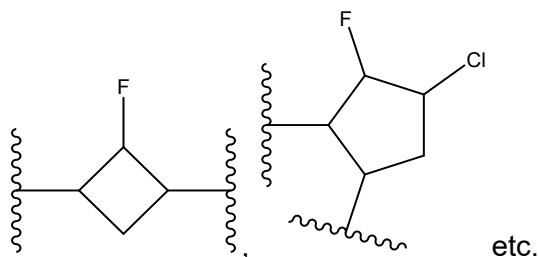
Como se usa en la presente, el término “cicloalquilo” se refiere a un radical anular carbocíclico saturado. Cicloalquilo C₃-C₆ es cualquier tal radical anular que contiene 4 a 6 átomos de carbono, es decir, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cicloalquilo C₃ es un radical anular que contiene 3 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo. El cicloalquilo puede ser un anillo monocíclico o un anillo policíclico, que incluye un sistema anular bicíclico fusionado o en puente (por ejemplo,



respectivamente). En algunas realizaciones, no obstante, el cicloalquilo es un anillo monocíclico. Como se usa en la presente, el término “cicloalquilenos” se refiere a un radical divalente de un grupo cicloalquilo, por ejemplo,



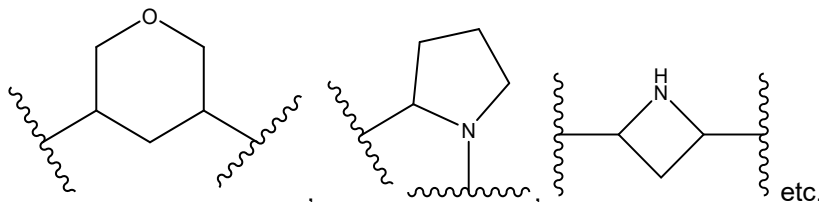
Como se usa en la presente, el término “ciclohaloalquilo” se refiere a un radical anular carbocíclico saturado, donde uno o más de los átomos de hidrógeno de dicho alquilo han sido reemplazados con un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro). Como se usa en la presente, el término “ciclohaloalquilenos” se refiere a un radical divalente de un ciclohaloalquilo, por ejemplo,



El ciclohaloalquilo puede ser un anillo monocíclico o un anillo policíclico, que incluye un sistema anular bicíclico fusionado o en puente. En algunas realizaciones, el ciclohaloalquilo es un anillo monocíclico.

Como se usa en la presente, el término “heterociclilo”, “heterociclo”, “heterocíclico”, etc. se refiere a un radical heterocíclico que está saturado o parcialmente insaturado (en algunas realizaciones saturado) pero no aromático, y puede ser un anillo monocíclico o policíclico, que incluye un sistema anular bicíclico fusionado o en puente. En algunas realizaciones, el heterociclilo es un anillo monocíclico. En algunas realizaciones, el heterociclilo está saturado. Un heterociclilo contiene a menos un átomo que no es carbono como un miembro del anillo, generalmente, N, O o S a menos que se especifique lo contrario, siendo, por lo tanto, los restantes átomos del anillo carbono. Cuando un heterociclilo (no sustituido) contiene S como un

heteroátomo, el S puede estar en la forma de S, SO o SO₂. En algunas realizaciones, el heteroátomo es O o N. La expresión “heterociclilo de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre O y N” se refiere a un radical anular que contiene 4 a 6 átomos en el anillo que comprende 1 heteroátomo (tanto O como N), siendo los restantes átomos del anillo carbono. Como se usa en la presente, el término “heterociclileno” se refiere a un radical divalente de un “heterociclilo”. Por ejemplo, un heterociclileno de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre O y N incluye



Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los estereoisómeros posibles o como mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros, tales como mezclas de racematos y diastereoisómeros, según el número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención está destinada a incluir todos los estereoisómeros posibles, inclusive mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los estereoisómeros ópticamente activos (R)- y (S)- se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, la configuración del sustituyente puede ser E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. También se consideran incluidas todas las formas tautoméricas.

Como se usa en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal por adición de ácidos o adición de bases de un compuesto de la presente invención. “Sales” incluye en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y las cuales generalmente no son ni biológicamente ni de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas por medio de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Cuando ambos, un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que en la presente se indique lo contrario o esté claramente en contradicción con el contexto. El uso de cualquiera de los ejemplos, o del lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en la presente, tiene el mero propósito de

iluminar mejor la invención y no impone una limitación al alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

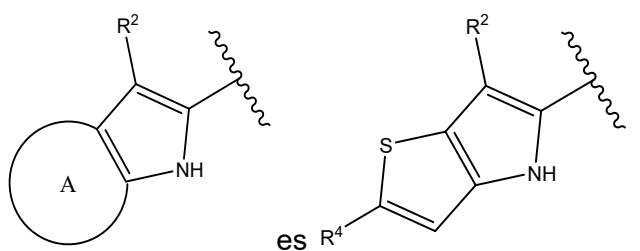
Descripción de las realizaciones

La invención proporciona una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos para usar tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con un parásito. En particular, los compuestos se pueden usar para tratar la malaria.

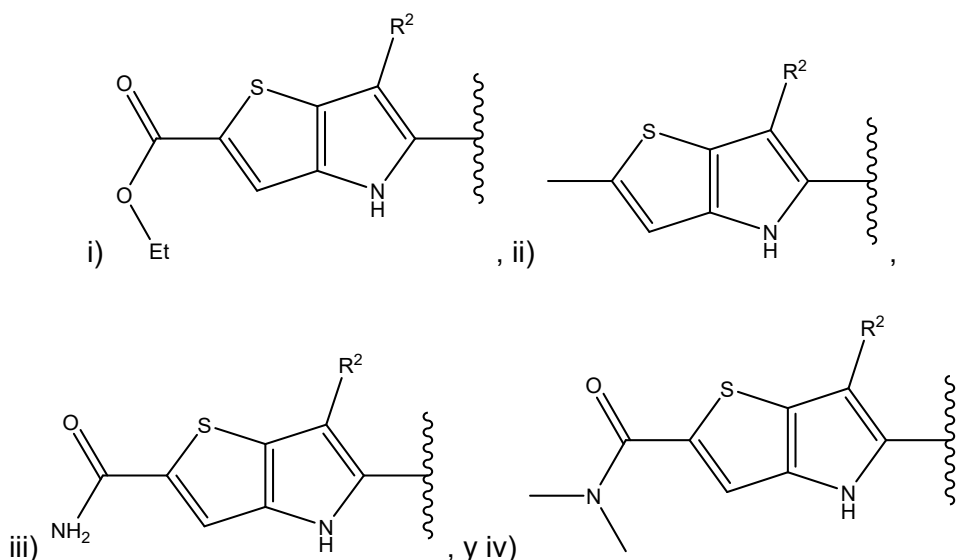
En algunas realizaciones, con referencia a los compuestos de Fórmula (I), R^1 es H o CH_3 . En una realización R^1 es H.

En algunas realizaciones, con referencia a los compuestos de Fórmula (I), R^2 se selecciona entre alquilo C_1 - C_3 , Cl, hidrógeno, fluoroalquilo C_1 (por ejemplo, CF_3) y ciano. En una realización R^2 es CH_3 .

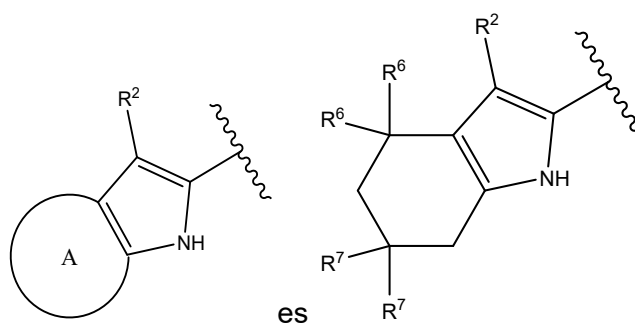
En algunas realizaciones, con referencia a los compuestos de Fórmula (I), el resto:



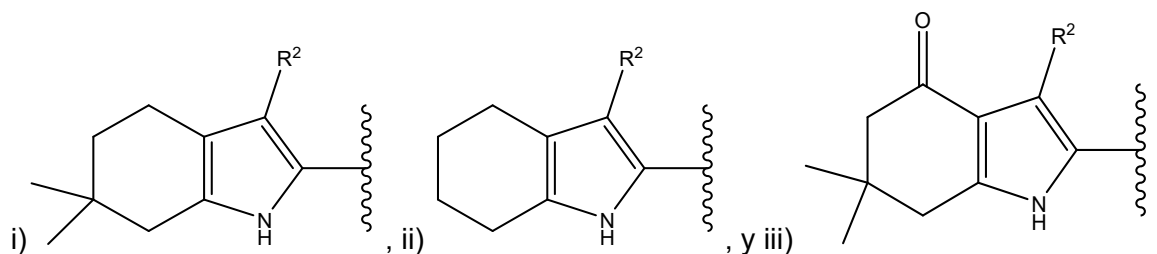
por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en:



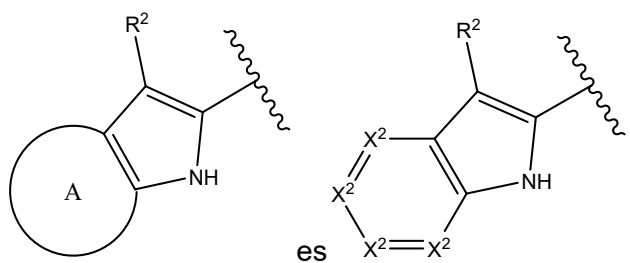
En algunas realizaciones, con referencia a los compuestos de Fórmula (I), el resto:



por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en:



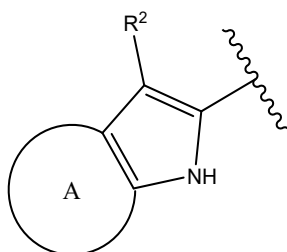
En algunas realizaciones, el resto:



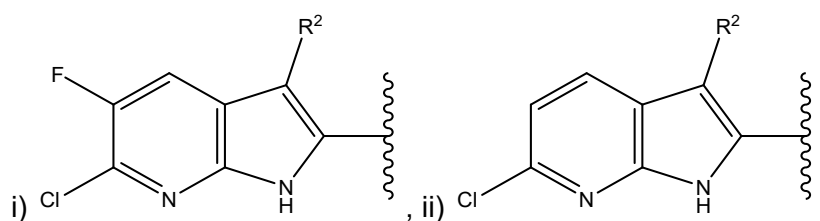
5

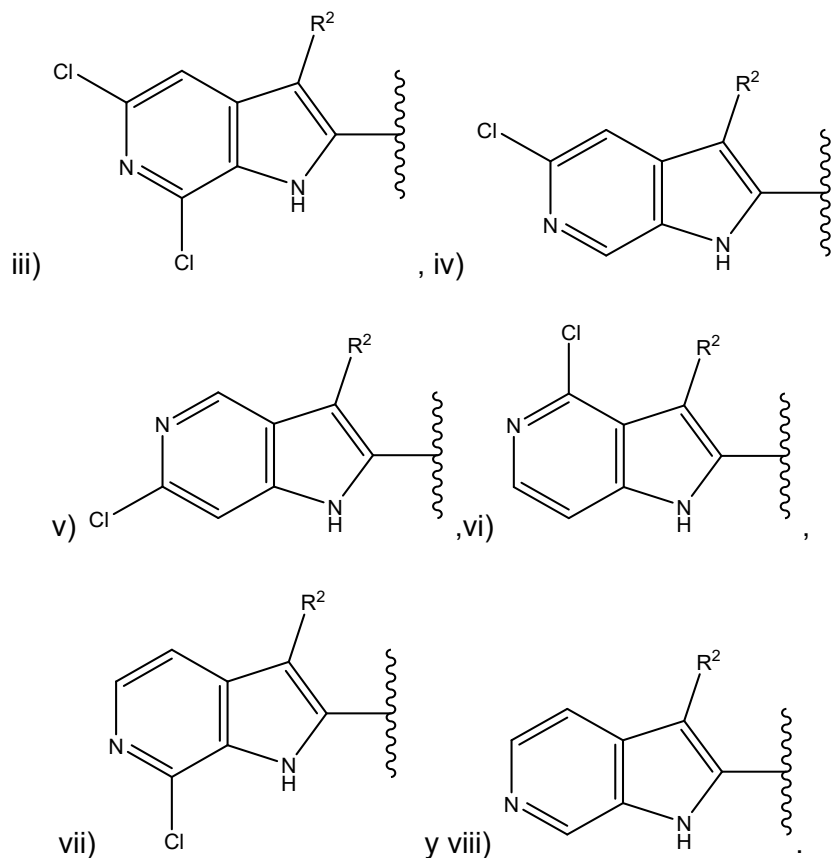
donde cada X^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en N y CR^3 , con la condición de que al menos un X^2 sea CR^3 . En algunas realizaciones, al menos dos X^2 son cada uno CR^3 . En algunas realizaciones, al menos tres X^2 son cada uno CR^3 . En algunas realizaciones, los cuatro X^2 son cada uno CR^3 .

10 En algunas realizaciones, el resto:

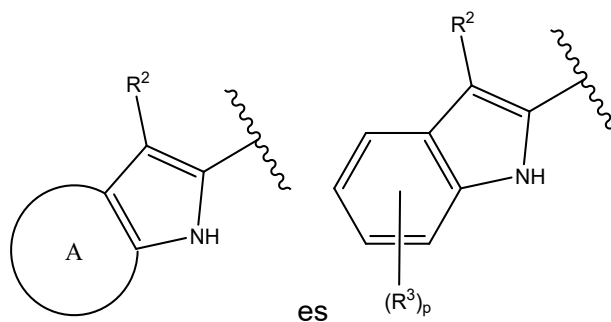


se selecciona del grupo que consiste en:



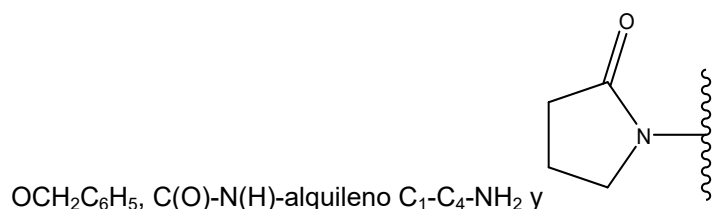


En algunas realizaciones, el resto:



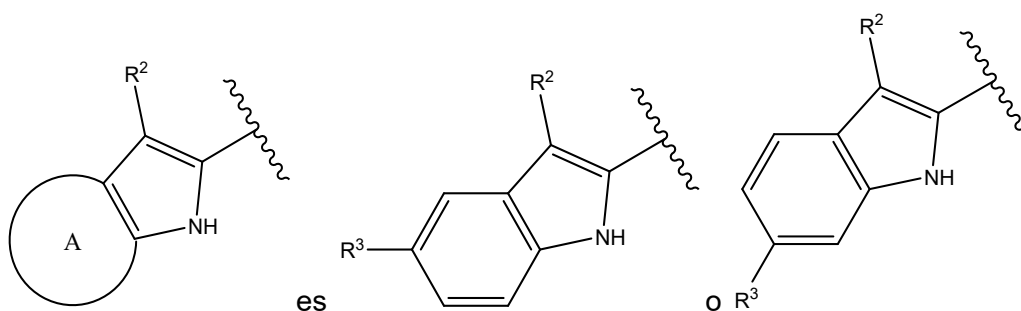
5

p es 0, 1, 2, 3 o 4, y donde cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, SF₅, metilo, hidroxilo, ciano, OMe, SO₂Me, C(O)OMe, O-haloalquilo C₁, haloalquilo C₁, CH₂NH₂,

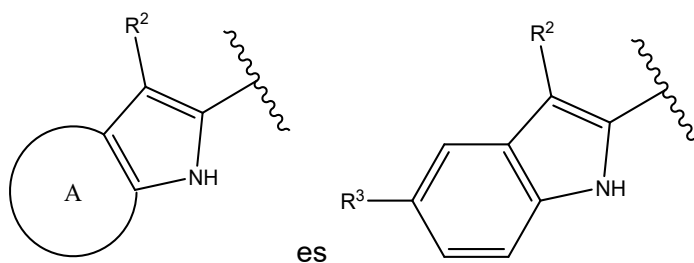


En algunas realizaciones, p es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, p es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, p es 1 o 2. En algunas realizaciones, cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, O haloalquilo C₁, SF₅, metilo y C(O)OMe.

En algunas realizaciones, el resto:



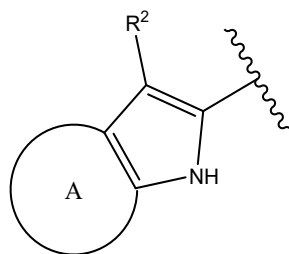
En algunas realizaciones, el resto:



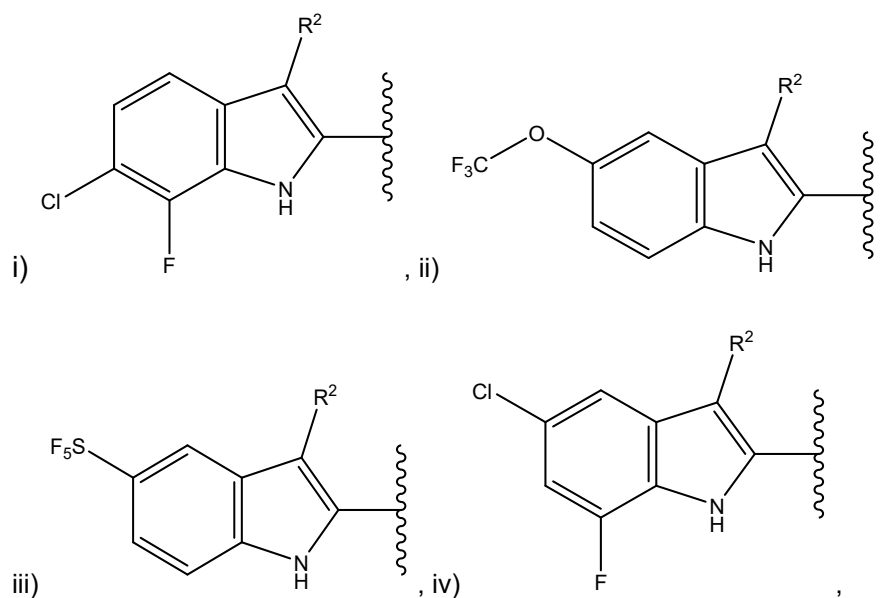
En algunas realizaciones, R^3 es halo, OCF_3 , SF_5 u $OCHF_2$. En algunas realizaciones, R^3 es

5 SF_5 .

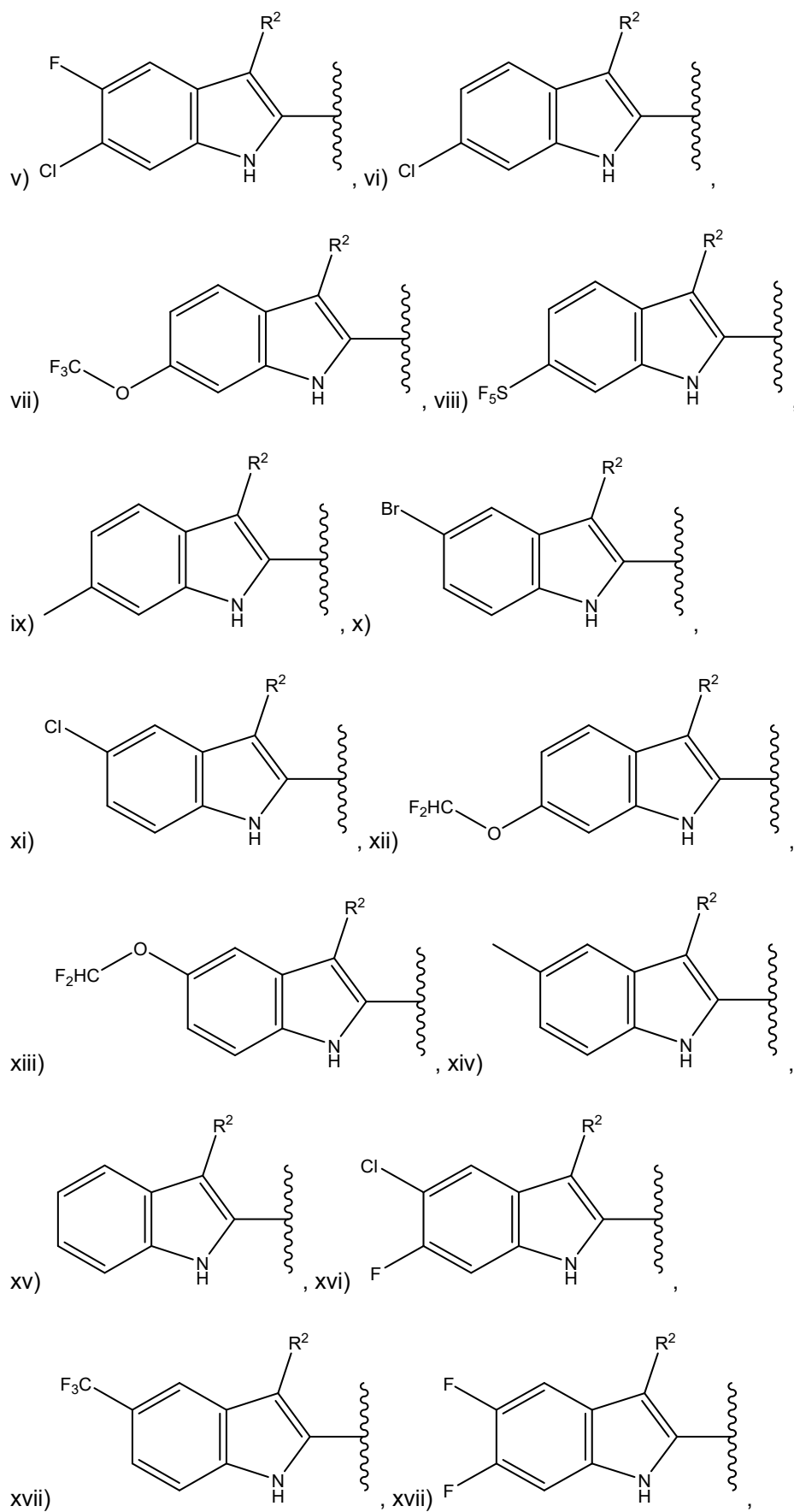
En algunas realizaciones, el resto:

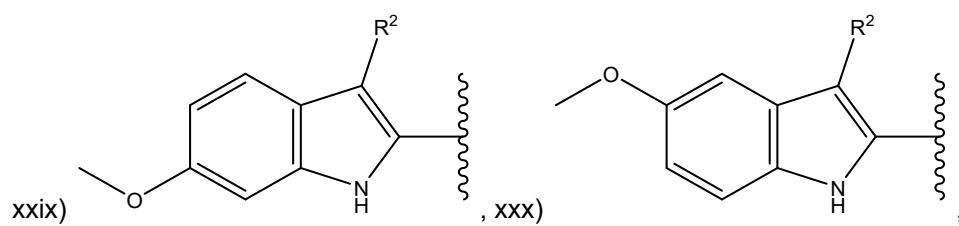
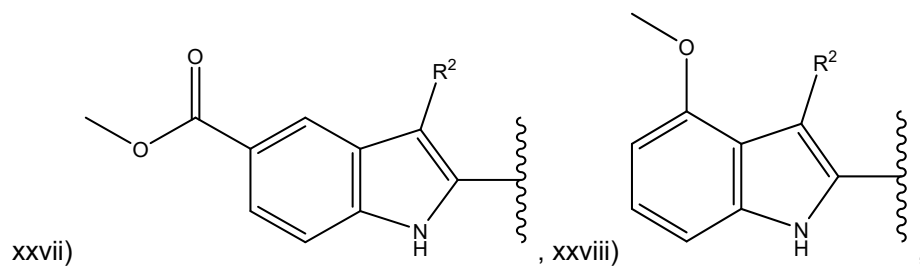
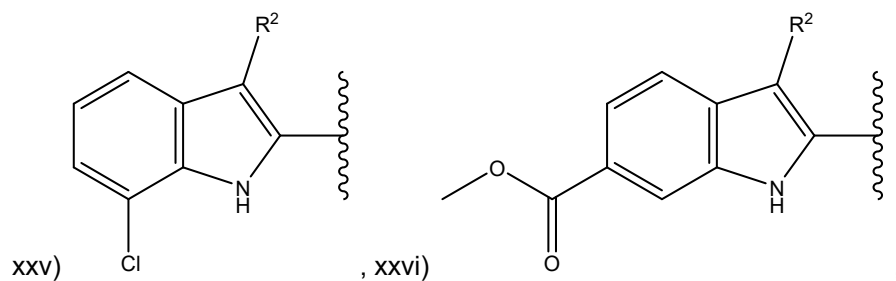
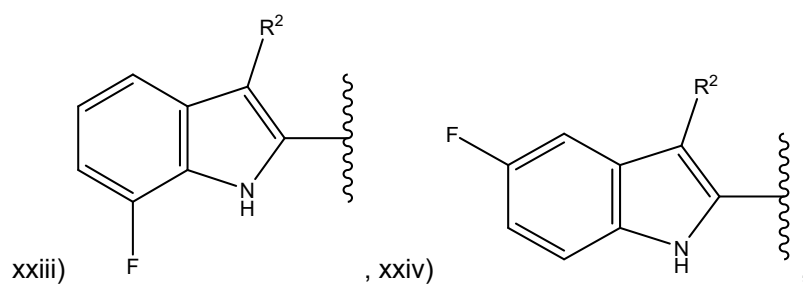
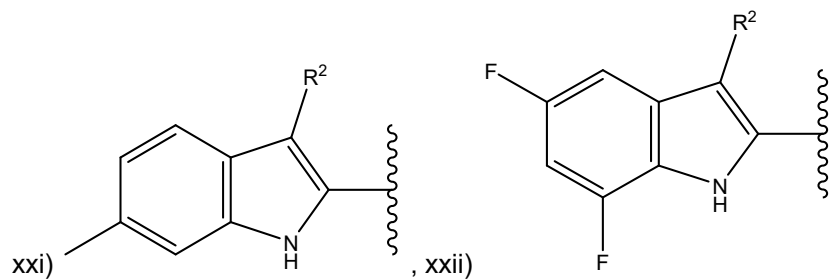
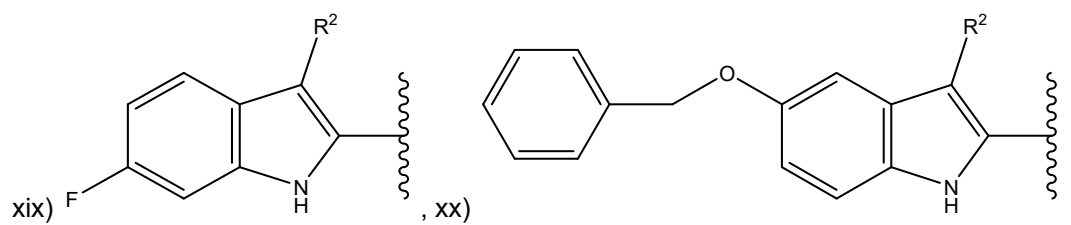


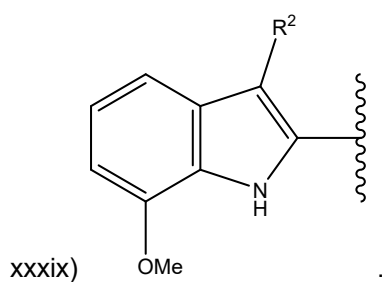
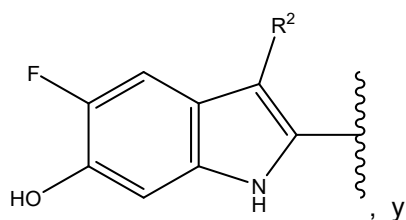
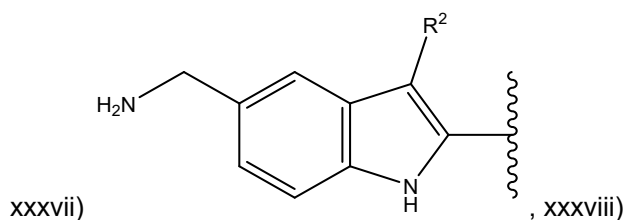
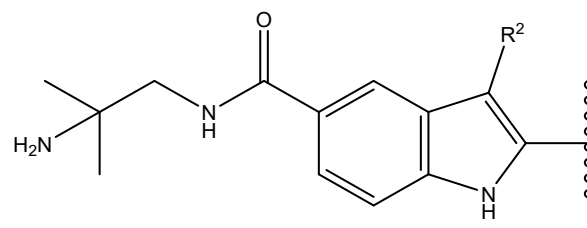
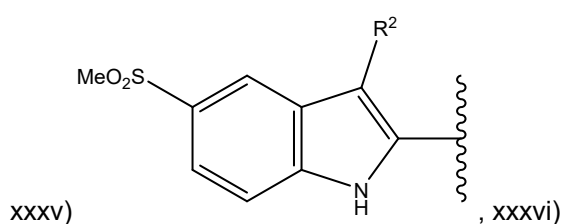
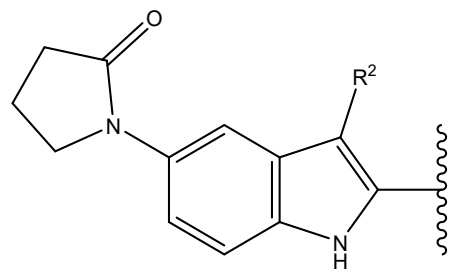
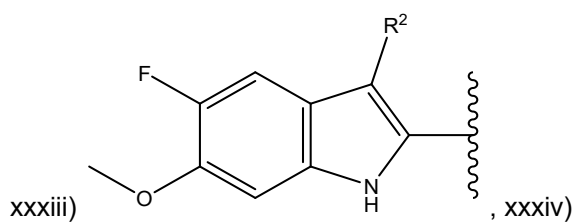
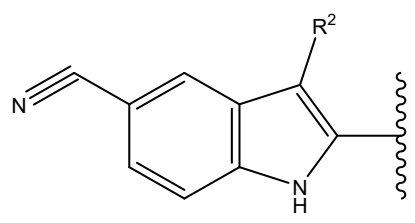
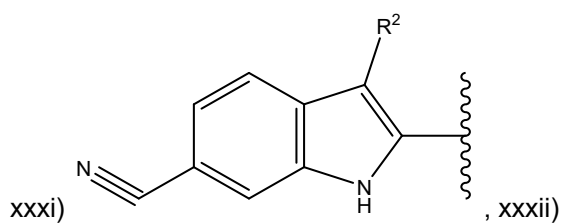
se selecciona del grupo que consiste en:



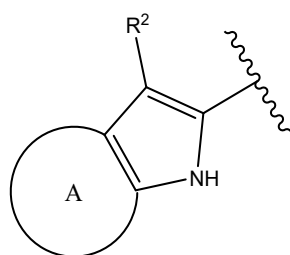
10



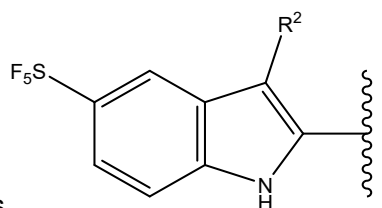




En algunas realizaciones, el resto:



es

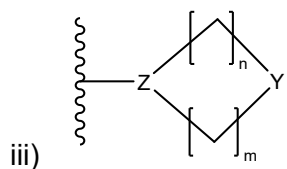


En algunas realizaciones, L¹ es alquileo C₁-C₅, opcionalmente sustituido con OH o cicloalquilo C₃. En una realización, L¹ es alquileo C₁-C₅ sin sustituir. En una realización, L¹ es alquileo C₄ sin sustituir.

En algunas realizaciones, X^1 es:

i) NH_2 ,

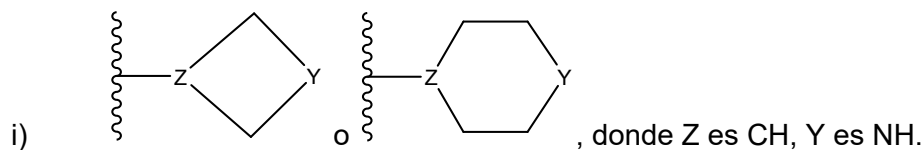
ii) a) cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con NH_2 , b) cicloalquilo C_3-C_6 (en algunas realizaciones ciclofluoroalquilo C_3-C_6) sustituido con NH_2 o c) heterociclilo de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre O y N, estando dicho heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con NH_2 , o



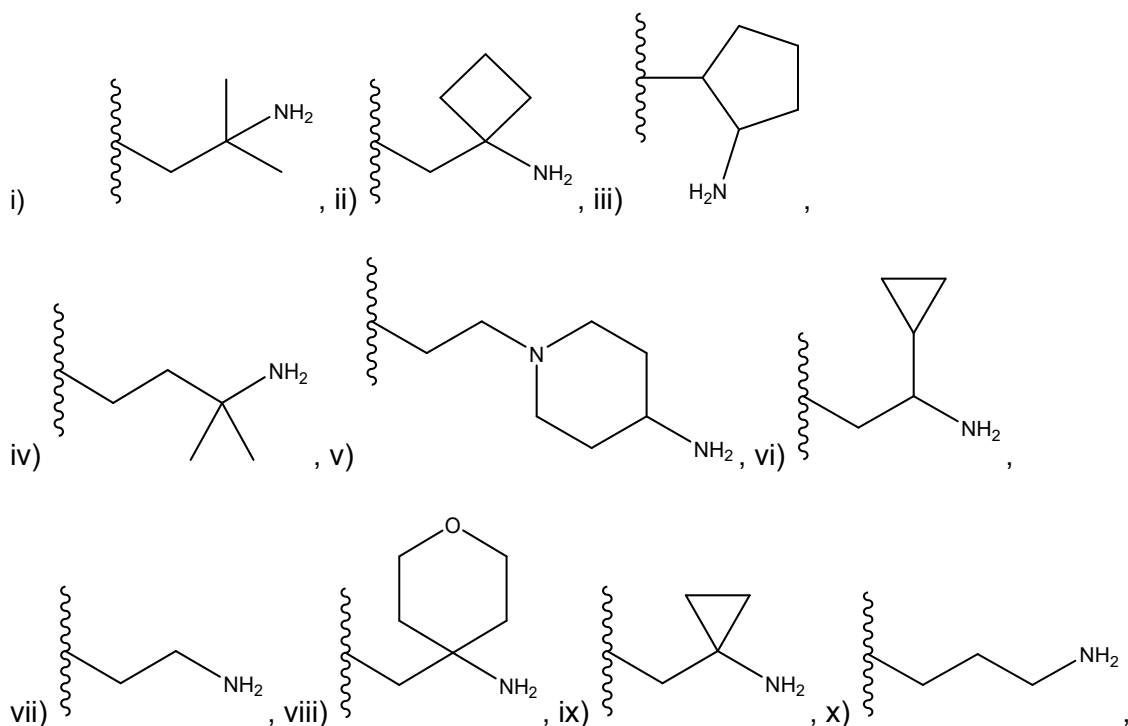
, donde Z es CH, Y es NH, n es 1 o 2 y m es 1 o 2 (en algunas realizaciones, n y m son cada uno 1, o n y m son cada uno 2).

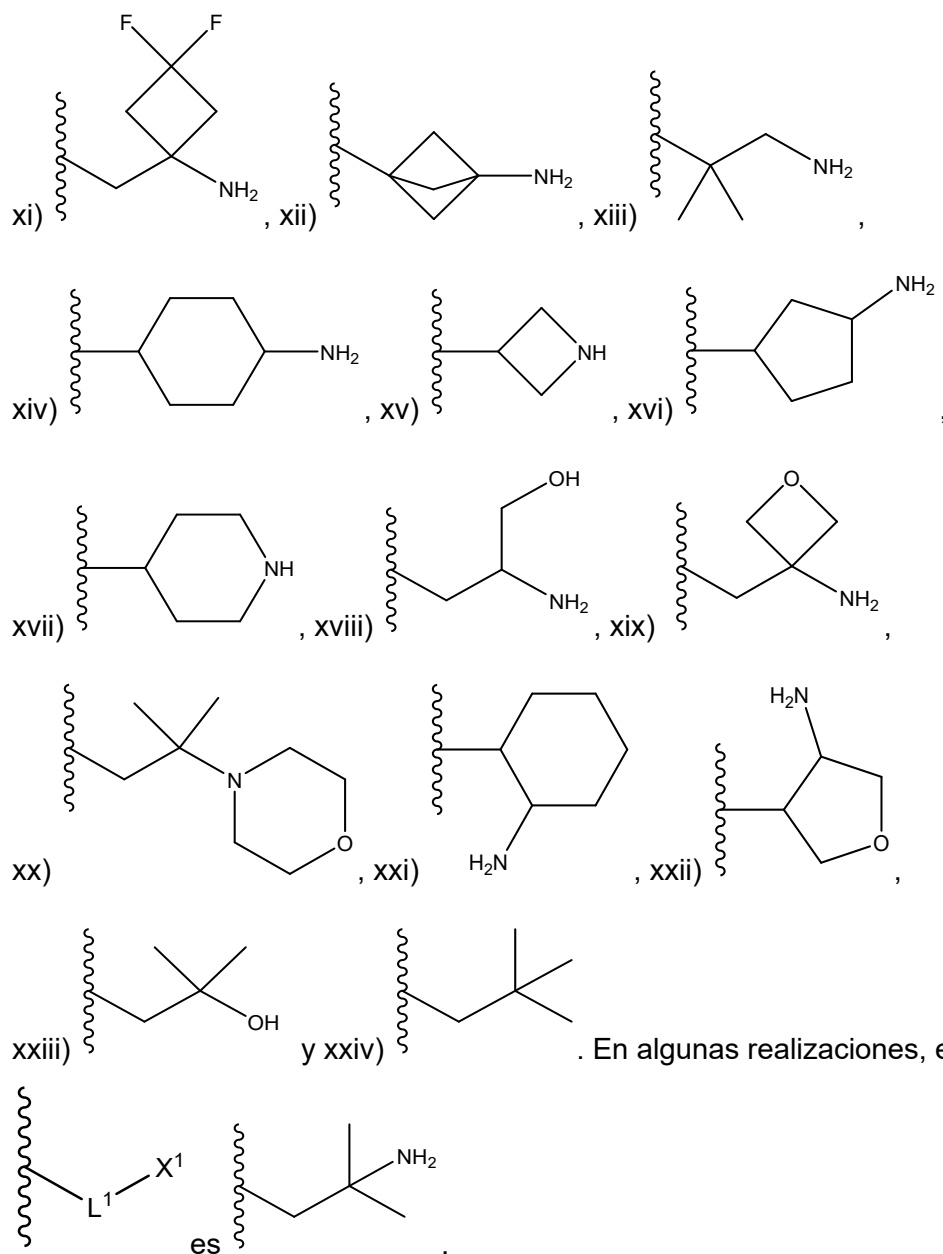
En algunas realizaciones, X^1 es NH_2 .

En algunas realizaciones, X^1 es:



En algunas realizaciones, se selecciona entre:





En realizaciones adicionales están compuestos seleccionados entre cualquiera de los Ejemplos 1 a 110 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Las sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácidos se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos de los cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables por adición de bases se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica de elementos. En ciertas realizaciones, las sales derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 44+ en formas de sales de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor sulfonato, caprato, cloruro/hidrocloruro, cloroteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hippurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 44+, en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc, cobre, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina.

También se considera que cualquier fórmula dada en la presente representa formas no marcadas como así también formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras ilustradas mediante las fórmulas proporcionadas en la presente excepto porque uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

Asimismo, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente deuterio (es decir, $2H$ o D) pueden proporcionar ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora del índice o la tolerabilidad terapéutica. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de deuterio se puede definir mediante el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión “factor de enriquecimiento isotópico” como se usa en la presente significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en

un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3.500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4.000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4.500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5.000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5.500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6.000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6.333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6.466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6.600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6.633,3 (99,5% incorporación de deuterio). Se deberá entender que la expresión “factor de enriquecimiento isotópico” se puede aplicar a cualquier isótopo de la misma manera que se describió para deuterio.

Otros ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. Por consiguiente se deberá entender que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos antes mencionados, inclusive, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los cuales están presentes isótopos no radiactivos tales como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de la reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o imagenología, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F o puede resultar particularmente deseable para estudios PET (tomografía por emisión de positrones, por sus siglas en inglés) o SPECT (tomografía computarizada de emisión monofotónica, por sus siglas en inglés). Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar de los reactivos no marcados empleados anteriormente.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Como se usa en la presente, la expresión “composición farmacéutica” se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral o parenteral.

Como se usa en la presente, la expresión “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia útil y adecuada para la preparación o el uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, emulsionantes, agentes retardantes de absorción, sales, estabilizadores de fármacos,

aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, y sus combinaciones, tal como sería de conocimiento por parte de los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 22da. edición Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

5 La expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica en un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar los síntomas, aliviar las afecciones, ralentizar o retardar el avance de la enfermedad, o evitar una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la
10 expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para, al menos parcialmente, aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una enfermedad relacionada con un Plasmodium (por ejemplo, malaria).

Como se usa en la presente, el término “sujeto” se refiere a primates (por ejemplo, seres
15 humanos, masculinos o femeninos), perros, conejos, cobayos, cerdos, ratas y ratones. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En incluso otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Como se usan en la presente, las expresiones “inhibir”, “inhibición”, o “que inhibe”, se refieren a la reducción o supresión de una afección, un síntoma, o un trastorno, o una
20 enfermedad dada, o una significativa disminución de la actividad basal de una actividad o un proceso biológico.

Como se usan en la presente, las expresiones “tratar”, “que trata” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refieren a aliviar o mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas
25 clínicos); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o un biomarcador asociado con la enfermedad o el trastorno, inclusive aquellos que el paciente no puede discernir.

Como se usan en la presente, las expresiones “prevenir”, “que previene” o “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno se refieren al tratamiento profiláctico de la enfermedad o el trastorno, o al retardo de la aparición o el avance de la enfermedad o el trastorno.

30 Como se usa en la presente, un sujeto “necesita” un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica o médicamente o mejoraría su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Como se usan en la presente, se ha de interpretar que los términos “un”, “una”, “uno” y “el” “la” y términos similares en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto
35 de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural, a menos que en la presente se indique lo contrario o el contexto lo contradiga claramente.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que en la presente se indique lo contrario o esté claramente en

contradicción con el contexto. El uso de cualquiera de los ejemplos, o del lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en la presente, tiene el mero propósito de iluminar mejor la invención y no impone una limitación al alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

5 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del o de los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90
10 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. De ser posible, en átomos con enlaces dobles insaturados pueden estar presentes sustituyentes en forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

Por consiguiente, como se usa en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de sus posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros,
15 tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como estereoisómeros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos sustancialmente geoméricamente puros (*cis* o *trans*) o mezclas de estos.

Cualquier mezcla obtenida de estereoisómeros se puede separar sobre la base de las diferencias físico-químicas de los constituyentes, en los isómeros, diastereómeros, racematos,
20 geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato obtenido de los compuestos de la presente invención o intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de sus sales diastereoméricas, obtenida con un ácido o una base ópticamente
25 activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico se puede emplear así para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-
30 sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente invención o los intermediarios racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral.

MÉTODOS PARA SINTETIZAR LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que en la presente se indique lo contrario o esté claramente en contradicción con el contexto. El uso de cualquiera de los ejemplos, o del lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente, tiene el mero propósito de ilustrar mejor la invención y no impone una limitación al alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica pueden preparar los compuestos de la presente solicitud usando materiales de partida disponibles en el comercio, los compuestos conocidos en la bibliografía, o a partir de intermediarios de fácil preparación, mediante el empleo de métodos de síntesis convencionales y procedimientos ya sea conocidos por los expertos en la técnica, o que se tornen evidentes al químico experto a la luz de las enseñanzas de la presente.

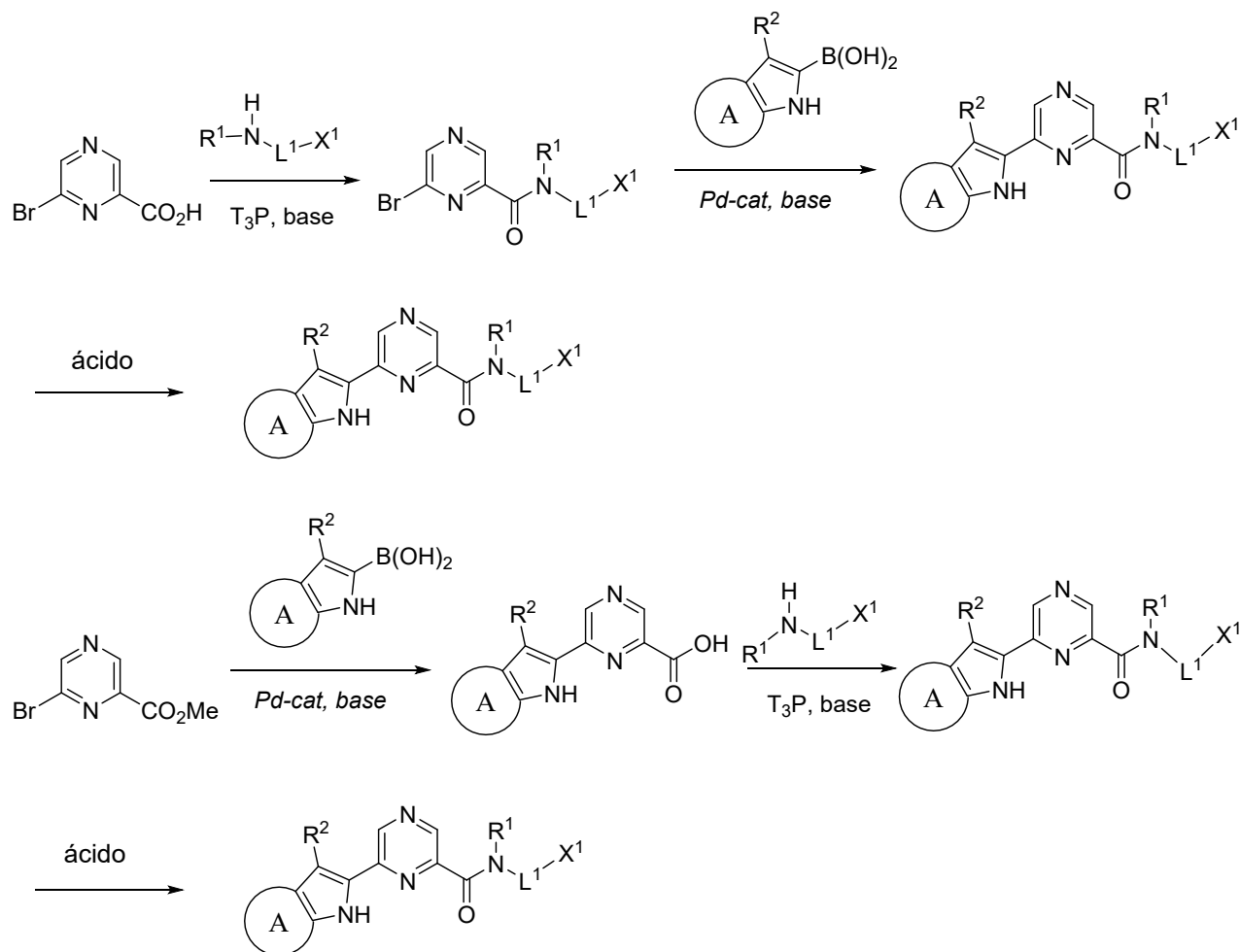
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar con los métodos que se establecen en los esquemas de reacción sintética a continuación. Se entenderá que en los esquemas descritos a continuación se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos convencionales de síntesis orgánica según se describe, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra edición, John Wiley & Sons: New York, 1999 o en *Protecting Groups*, 3ra edición, Thieme, Stuttgart, 2004. Los grupos protectores son removidos en una etapa conveniente de la síntesis de compuestos usando métodos que se tornan fácilmente evidentes a los expertos en la técnica.

Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos divulgados en la presente. La resolución del producto final, de un intermediario o de un material de partida se puede efectuar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, "*Stereochemistry of Organic Compounds*" por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Los compuestos de la presente divulgación se pueden sintetizar mediante los pasos que se describen en el Esquema I. Los materiales de partida están disponibles en el comercio o se realizan mediante procedimientos conocidos en la bibliografía informada o según se ilustra.

En los métodos generales que siguen a continuación, R¹, L¹, X¹ y el anillo A son como se definieron previamente en las realizaciones precedentes, o se limitan a lo designado en los Esquemas. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida están disponibles comercialmente o se preparan mediante métodos conocidos.

Esquema (I) Métodos generales de síntesis de los compuestos de Fórmula (I)



El Esquema 1 muestra dos métodos generales alternativos para sintetizar los compuestos de Fórmula (I). La alternativa 1 comienza con el acoplamiento de un ácido 2-halo-pirazin-6-carboxílico en las condiciones estándar para la formación de amida con una amina adecuadamente sustituida. Luego, las amidas se hacen reaccionar además con ácido borónico o ésteres adecuadamente sustituidos en las condiciones típicas de acoplamiento de Suzuki. La alternativa 2 se inicia con el acoplamiento catalizado por un metal de transición de un ácido borónico o un éster adecuadamente sustituido con un éster del ácido 2-halo-pirazin-6-carboxílico con hidrólisis concomitante del éster al ácido carboxílico. Los ácidos resultantes se pueden hacer reaccionar en condiciones convencionales para la formación de amidas con una amina adecuadamente sustituida. Finalmente, las aminas resultantes de cualquiera de las alternativas se pueden desproteger usando condiciones típicas para un grupo N-Boc tales como ácido trifluoroacético o ácido fórmico.

En los Ejemplos a continuación se brindan descripciones detalladas de la síntesis de los compuestos de la Invención.

La invención además incluye todas las variantes de los procesos de la presente, en los cuales un producto intermediario que se puede obtener en cualquiera de sus etapas se usa

como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes, o en los cuales los materiales de partida se forman in situ en las condiciones de reacción, o en los cuales se emplean los componentes de la reacción en la forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermediarios también pueden convertirse unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como aquellos que se describen en la presente. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, infusión, administración transdérmica o tópica), y administración rectal. La administración tópica también puede suponer la aplicación por inhalación o intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida (inclusive, entre otras, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (inclusive, entre otras, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos pueden tener un recubrimiento de película o entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol;

c) también para comprimidos, aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se lo desea;

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

MÉTODOS DE USO DE LA INVENCION

Los compuestos de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIc) y (IIId) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un Plasmodium (por ejemplo, malaria), según se indica, por ejemplo, en pruebas *in vitro* según se indica en las secciones a continuación, y por lo tanto, están indicados para el tratamiento o para usar como productos químicos para la investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Los compuestos de la invención puede tener actividad contra las proteínas quinasa, pero son relativamente inactivos contra ciertas proteínas quinasa, por ejemplo, ataxia telangiectasia mutada (ATM) y quinasa relacionada con Rad3 (conjuntamente, ATR).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento y/o la prevención de
5 infecciones tales como las provocadas por *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium ovale*; y *Plasmodium malaria*, *trypanosoma cruzi* y parásitos del género *Leishmania*, tales como, por ejemplo, *Leishmania donovani*.

La malaria es una enfermedad infecciosa provocada por cuatro parásitos protozoos: *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium ovale*; y *Plasmodium malaria*. Estos
10 cuatro parásitos son generalmente transmitidos por la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado. La malaria es un problema en muchas partes del mundo y durante las últimas décadas la incidencia de la malaria se incrementó de forma sostenida. Se estima que de 1 a 3 millones de personas mueren cada año de malaria, en su mayor parte niños menores de 5 años. Este aumento de la mortalidad por malaria se debe en parte al hecho de que
15 *Plasmodium falciparum*, el parásito más letal, ha adquirido resistencia frente a casi todos los fármacos disponibles contra la malaria, inclusive está surgiendo resistencia a las artemisininas.

El filo, Apicomplexa, contiene numerosos miembros que son patógenos humanos o animales que incluyen, entre otros, *Plasmodium* spp. (Malaria), *Toxoplasma gondii* (defectos neurológicos congénitos en seres humanos), *Eimeria* spp. (patógenos de las aves de corral y del ganado), *Cryptosporidia* (patógenos oportunistas en seres humanos y animales), *Babesia* (parásitos del ganado) y *Theileria* (parásitos del ganado). La patogénesis asociada con estas
20 enfermedades parasitarias se debe a ciclos repetidos de invasión de células hospederas, replicación intracelular y lisis de células hospederas. Por lo tanto, la comprensión de la proliferación parasitaria es esencial para el desarrollo de fármacos y vacunas novedosos, por ejemplo, para tratar la malaria.
25

En los hospederos vertebrados, el parásito atraviesa dos fases principales de desarrollo, las fases hepatocítica y eritrocítica, pero es la fase eritrocítica de su vida la que provoca patologías graves. Durante la fase eritrocítica, el parásito atraviesa por una serie de etapas complejas pero bien sincronizadas, lo cual sugiere la existencia de vías de señalización estrictamente
30 reguladas.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención además proporciona un método para prevenir o tratar la malaria en un sujeto que necesita dicho tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuestos de Fórmula (I), Fórmula (IIa), Fórmula (IIb), Fórmula (IIc), Fórmula (IId), un compuesto de los Ejemplos o
35 una sal farmacéuticamente aceptable de estos. La dosis requerida variará según el modo de administración, la afección particular que se ha de tratar y el efecto buscado.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede, por ejemplo, tener una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 1-1.000 mg de ingrediente(s)

activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o sus combinaciones, depende de la especie de sujeto, del peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad que esté siendo tratado o su gravedad. Un facultativo, clínico o veterinario, con capacitación normal en la técnica, puede determinar la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

Producto combinado y tratamiento combinado de la invención

“Combinación” se refiere tanto a una combinación fija en una forma farmacéutica unitaria, o a una administración combinada donde un compuesto de la presente invención y un elemento asociado en la combinación (por ejemplo, otro fármaco como se explica a continuación, también denominado “agente terapéutico” o “co-agente”) se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o separadamente dentro de intervalos temporales, especialmente cuando estos intervalos temporales permiten que los elementos asociados en la combinación tengan un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico. Los componentes individuales pueden estar empacados en un kit o de forma separada. Uno o ambos componentes (por ejemplo, polvos o líquidos) se pueden reconstituir o diluir hasta una dosis deseada antes de la administración. Las expresiones “administración conjunta” o “administración combinada” o similares como se usan en la presente significan que abarcan la administración del integrante de la combinación seleccionado a un solo sujeto que lo necesita (por ejemplo, un paciente), y se considera que incluyen regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. La expresión “combinación farmacéutica” como se usa en la presente significa un producto que resulta de la mezcla o la combinación de más de un agente terapéutico e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los agentes terapéuticos. La expresión “combinación fija” significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un elemento asociado en la combinación, se administran ambos a un paciente de forma simultánea en la forma de una entidad o forma farmacéutica individual. La expresión “combinación no fija” significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un elemento asociado en la combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de manera simultánea, concurrente o secuencial, sin límites específicos de tiempo, donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica al tratamiento con un cóctel de medicamentos, por ejemplo, la administración de tres o más agentes terapéuticos.

La expresión “combinación farmacéutica” como se usa en la presente, se refiere tanto a una combinación fija en una forma farmacéutica unitaria, como a una combinación no fija, o a un kit de partes para la administración combinada donde dos o más agentes terapéuticos se pueden administrar independientemente, al mismo tiempo, o separadamente dentro de intervalos de

tiempo, especialmente cuando esos intervalos de tiempo permiten que los elementos asociados en la combinación tengan un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico.

La expresión “tratamientos combinados” se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Dicha administración abarca la administración conjunta de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos. Alternativamente, dicha administración abarca la administración conjunta en envases múltiples o en envases separados (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. Los polvos y/o líquidos se pueden reconstituir o diluir hasta una dosis deseada antes de la administración. Además, tal administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial, tanto aproximadamente al mismo tiempo como en momentos diferentes. En ambos casos, el régimen de tratamiento proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación de fármacos para el tratamiento de las afecciones o los trastornos descritos en la presente.

En una realización adicional, el segundo agente se selecciona entre un inhibidor quinasa, un fármaco contra la malaria y un agente antiinflamatorio. El fármaco contra la malaria se selecciona entre proguanil, clorproguanil, trimetoprim, cloroquina, mefloquina, lumefantrina, atovaquona, pirimetamina-sulfadoxina, pirimetamina-dapsona, halofantrina, quinina, quinidina, amodiaquina, amopiroquina, sulfonamidas, artemisinina, arteflene, artemeter, artesunato, primaquina, pironaridina, KAE-609, KAF-156 e INE963.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar tanto de forma simultánea, como antes o después de uno o más de otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar separadamente, por la misma vía de administración u otra diferente, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, un péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, el cual es terapéuticamente activo o aumenta la actividad terapéutica cuando se lo administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de) un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIc) y (IId) (en particular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 44+), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIc) y (IId), en particular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 44+, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos otro

agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en un tratamiento.

En una realización, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIc) y (IId), (en particular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 44+), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más de otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la combinación farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, según se describió anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIc) y (IId), (en particular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 44+), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una realización, el kit comprende medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un envase, una botella dividida o una bolsa de aluminio dividida. Un ejemplo de tal kit es un blíster, como el típicamente usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas con diferentes intervalos de dosificación, o para la titulación de composiciones separadas entre sí. Para colaborar con la adherencia al tratamiento, el kit de la invención generalmente comprende instrucciones para su administración.

En los tratamientos combinados de la invención, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo fabricante o fabricantes diferentes. Asimismo, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico se pueden reunir en un tratamiento combinado: (i) antes de la liberación del producto de la combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la presente invención y los otros agentes terapéuticos); (ii) por los propios médicos (o bajo la supervisión del médico) inmediatamente antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico.

EJEMPLOS

Se ilustra la divulgación adicionalmente mediante los ejemplos y los métodos de síntesis a continuación, que no se han de interpretar como una limitación de esta divulgación, en cuanto a su alcance ni a su espíritu, a los procedimientos específicos descritos en la presente. Se ha de entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que no están destinados a limitar el alcance de la divulgación. Además, se ha de entender que se puede recurrir a varias de otras realizaciones, modificaciones, y equivalentes de estas que por sí

mismas se pueden poner de manifiesto a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien con capacitación normal en la técnica como se muestra en los ejemplos que siguen a continuación. Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien con capacitación normal en la técnica. Se entenderá que en todos los métodos se pueden emplear grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos convencionales de síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts (2014) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5ta. edición, John Wiley & Sons). Estos grupos son removidos en una etapa conveniente de la síntesis de los compuestos usando métodos que se tornan fácilmente evidentes a los expertos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se emplearon tal como se recibieron de los proveedores comerciales.

Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Professional v17.1.0.105 de PerkinElmer.

Las temperaturas se indican en grados Celsius. Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, la expresión "temperatura ambiente" significa una temperatura de entre 15 °C y 30 °C, tal como entre 20 °C y 30 °C, tal como entre 20 °C y 25 °C. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, generalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20 - 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida está confirmada mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS (espectrometría de masas), IR (radiación infrarroja), RMN (resonancia magnética nuclear). Las abreviaturas son las que se emplean convencionalmente en la técnica.

ABREVIATURAS

Las abreviaturas usadas en los ejemplos a continuación y en el resto de la presente son:

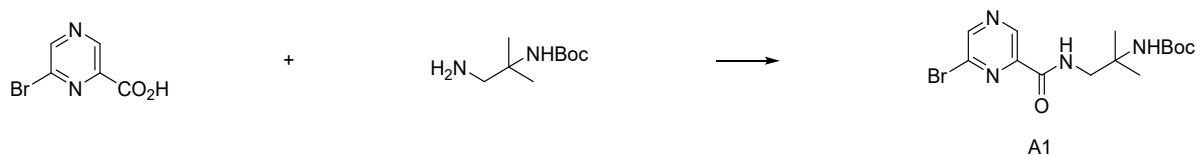
30	AcOH	Ácido acético
	B ₂ Pin ₂	Bis(pinacolato)diboro
	br	Señal amplia
	B(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃	Borato triisopropílico
	(Boc) ₂ O	Di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
35	d	Doblete
	CH ₂ Cl ₂	Diclorometano

	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
5	dtbpy	Di- <i>tert</i> -butil-2,2'-dipiridilo
	eq.	Equivalente(s)
	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	Dietil éter
	EtOAc	Acetato de etilo
10	EtOH	Etanol
	h	Hora
	H ₂ O	Agua
	HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol[4,5- <i>b</i>]piridinio
15	<i>i</i> -PrOH	2-Propanol
	[Ir(cod)OMe] ₂	(1,5-Ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) dímero
	KHSO ₄	Bisulfato de potasio
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio tribásico
20	KOAc	Acetato de potasio
	KOH	Hidróxido de potasio
	KO ^t Bu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
	LDA	Diisopropilamida de litio
	LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
25	LiBH ₄	Borohidruro de litio
	LiOH	Hidróxido de litio
	m	Multiplete
	MeCN	Acetonitrilo
	MeI	Yoduro de metilo
30	MeOH	Metanol
	MS	Espectrometría de masas
	MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
	N	Normalidad
	N ₂	Nitrógeno

	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
	NaOH	Hidruro de sodio
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
5	NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	RMN	Espectrometría por resonancia magnética nuclear
	Pd/C	Paladio sobre carbono
	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	Dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II)
10	Pd(dppf)Cl ₂	dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
	Ph ₃ P	Trifenil fosfina
	q	Cuarteto
	s	Singlete
	t	Triplete
15	<i>t</i> -BuOH	Alcohol <i>tert</i> -butílico
	T ₃ P	Anhídrido 1-propanofosfónico
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano

20 SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIARIOS

Intermediario A1: *tert*-butil (1-(6-bromopirazin-2-carboxamido)-2-metilpropan-2-il)carbamato



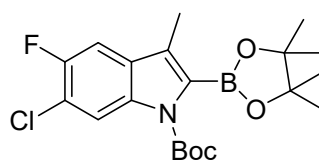
A una solución de ácido 6-bromopirazin-2-carboxílico (1,649 g, 8,12 mmol) y *tert*-butil (1-amino-2-metilpropan-2-il)carbamato (1,606 g, 8,53 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Et₃N (1,25 ml, 8,94 mmol) seguido de T₃P (5,32 ml, 8,94 mmol, 50% p/p en EtOAc) bajo enfriamiento con baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Luego de diluirla con EtOAc, la mezcla se lavó con KHSO₄ acuoso, agua, NaHCO₃ sat. ac., agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener el compuesto del título (2,72 g, rendimiento 90%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,5 Hz,

1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z calculado para $C_{14}H_{21}^{81}BrN_4O_3$ 374,1, hallado 375,1 (M+H)⁺.

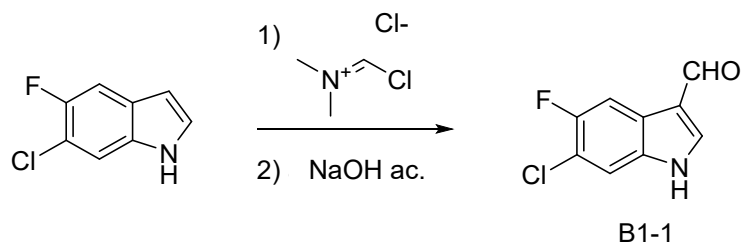
Los Intermediarios A2-A10 se prepararon de forma análoga al Intermediario A1.

Intermediario	Estructura
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	
A9	
A10	

- 5 Método A: Intermediario B1: *tert*-butil 6-cloro-5-fluoro-3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato

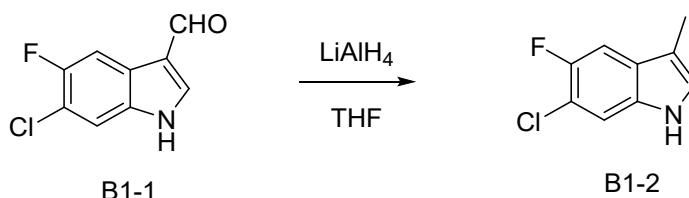


El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:

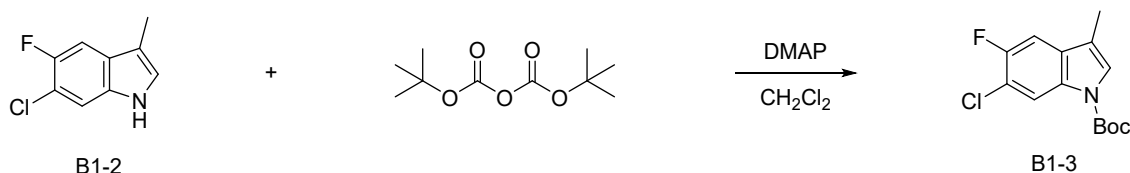


A una solución de 6-cloro-5-fluoro-1H-indol (5,05 g, 29,8 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadió una suspensión de cloruro de *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (5,72 g, 44,7 mmol) en CH₃CN (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La TLC (cromatografía de capa fina, por sus siglas en inglés) indicó la conversión total. Se añadió NaOH (4,76 g de NaOH en 60 ml de agua) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 minutos. Después de enfriarla con un baño de hielo, a la mezcla de reacción se le añadió agua. El precipitado obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y CH₃CN y se secó. El filtrado se vertió en un embudo de separación con agua y CH₂Cl₂. El precipitado obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El filtrado se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El producto obtenido de la filtración y el residuo de la preparación acuosa se trituraron con CH₃CN, se recolectó mediante filtración, se lavó con CH₃CN y Et₂O, y se secó para obtener 6-cloro-5-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído (4,6 g, rendimiento 78%).

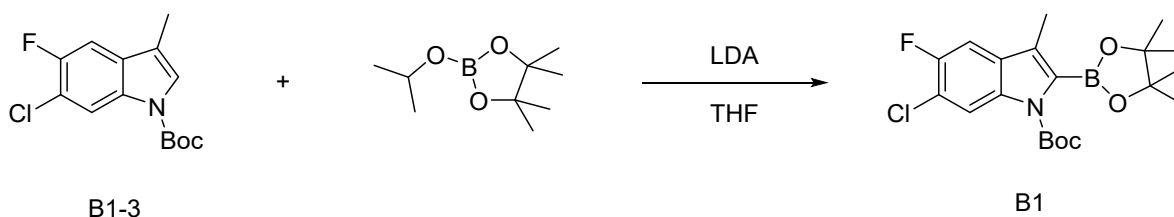
LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₉H₅ClFNO 197,0, hallado 197,9 (M+H)⁺.



A una suspensión del Compuesto B1-1 (4,6 g, 23,28 mmol) en THF (30 ml) bajo baño de agua helada se le añadió una solución de LiAlH₄ en THF (18,2 ml, 41,9 mmol, 2,3 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a 80 °C durante 30 minutos. La reacción se extinguió con Na₂SO₄·10H₂O bajo un baño de agua helada, luego 2 M ac. Se añadieron NaOH y agua. La mezcla obtenida se filtró a través de una almohadilla de celite, y el producto Al(OH)₃ se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 20%) para obtener 6-cloro-5-fluoro-3-metil-1H-indol (4,53 g, 23,28 mmol). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,22 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129,1.

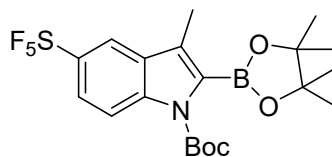


A una solución del compuesto B1-2 (4,53 g, 24,67 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió DMAP (0,117 g, 0,958 mmol) y una solución de Boc_2O (5,38 g, 24,67 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de que se concentró la mayor parte de CH_2Cl_2 , se añadió una solución de Boc_2O (2 g, 10,89 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El producto obtenido se trituró con $\text{MeOH}-\text{CH}_3\text{CN}$, se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH . El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 10%) para obtener el producto deseado, el cual se combinó con el producto obtenido mediante trituración, y se secó para dar *tert*-butil 6-cloro-5-fluoro-3-metil-1H-indol-1-carboxilato (5,79, rendimiento 74%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,62 (s, 9H). ^{19}F RMN (470 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,2.

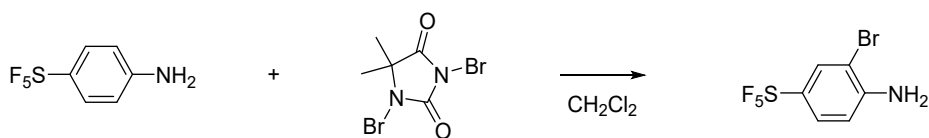


A una solución del Compuesto B1-3 (1,97 g, 6,94 mmol) en THF (20 ml) se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,13 ml, 10,41 mmol). Luego de enfriamiento a -78°C , se añadió a esta mezcla de reacción mediante una jeringa LDA (6 ml, 12,00 mmol, 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno). La mezcla de reacción se agitó a -78°C a -22°C durante 50 minutos. La reacción se extinguió con KHSO_4 ac. y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc . Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 10%) para obtener el intermediario B1 (2,34 g, rendimiento 82%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,65 (s, 9H), 1,34 (s, 12H). ^{19}F RMN (470 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -123,3.

Método B: Intermediario B2: *tert*-butil 3-metil-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato

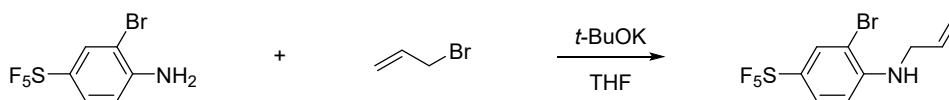


El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:



B2-1

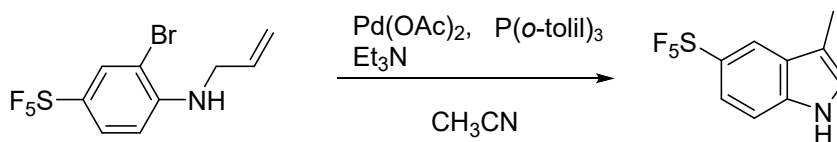
A una solución de 4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)anilina (5,12 g, 23,36 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 °C se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (3,34 g, 11,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos, luego a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener 2-bromo-4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)anilina (6,24 g, rendimiento 90%). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (dt, J = 8,9, 1,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H).



B2-1

B2-2

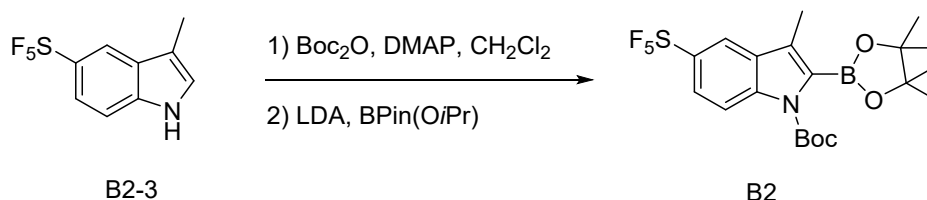
A una solución del Compuesto B2-1 (3,44 g, 11,54 mmol) en THF (40 ml) en un baño de hielo se añadió una solución de *t*-BuOK en THF (13,85 ml, 13,85 mmol, 1 M en THF) mediante una jeringa durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A esta mezcla se añadió una solución de bromuro de alilo (1,2 ml, 13,85 mmol) en THF (11 ml) mediante una jeringa durante 10 minutos. La mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se extinguió con agua, y se concentró la mayor parte de THF. El residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 20%) para obtener *N*-alil-2-bromo-4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)anilina (2,14 g, rendimiento 55%) como un aceite anaranjado pálido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,85 (ddt, J = 17,2, 9,9, 4,7 Hz, 1H), 5,18 – 5,09 (m, 2H), 3,90 (ddd, J = 6,5, 4,4, 2,1 Hz, 2H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₉H₉⁸¹BrF₅NS 339,0, hallado 340,0 (M+H)⁺.



B2-2

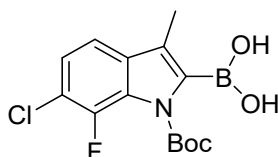
B2-3

El compuesto B2-2 (4,485 g, 13,26 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (161 mg, 0,531 mmol), y Pd(OAc)₂ (44,7 mg, 0,199 mmol) se colocaron en un matraz de 250 ml con base redonda. El matraz se purgó con N₂. A esta mezcla se añadió CH₃CN (40 ml) seguido de Et₃N (2,8 ml, 19,9 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ nuevamente y se agitó a 90 °C durante 8 horas
 5 bajo N₂ (balón). La mezcla de reacción se filtró, se lavó con heptano/EtOAc, y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 20%) para obtener 3-metil-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)-1*H*-indol (2,44 g, rendimiento 72%). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 2,36 (t,
 10 J = 0,9 Hz, 3H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₉H₈F₅NS 257,0, hallado 258,1 (M+H)⁺.

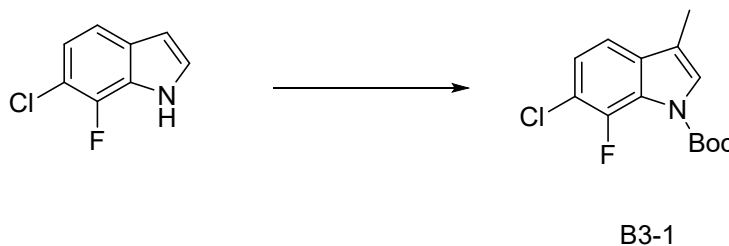


El Intermediario B2 se preparó Compuesto B2-3 [*sic*] de forma análoga al intermediario B1, *tert*-butil 3-metil-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato. ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,93 – 7,82 (m, 2H), 7,66 (dd, J =
 15 8,9, 2,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

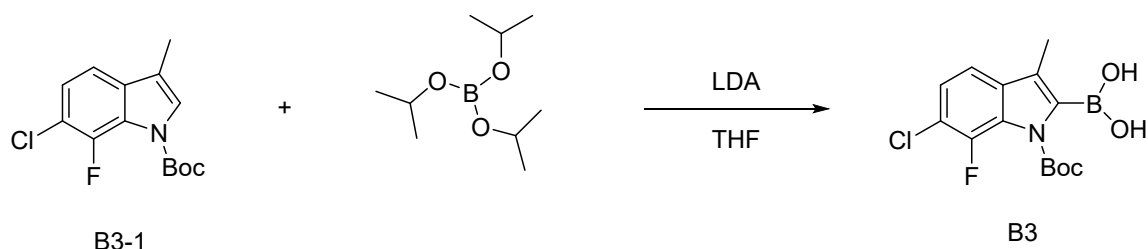
Método C: Intermediario B3: ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-6-cloro-7-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)borónico



El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:

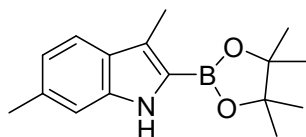


tert-butil 6-cloro-7-fluoro-3-metil-1*H*-indol-1-carboxilato se preparó a partir de 6-cloro-7-fluoro-1*H*-indol (CAS 259860-04-3) de forma análoga a *tert*-butil 6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-1-carboxilato. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₄H₁₅ClFNO₂ 283,1, hallado 228,0 (M+H-^tBu)⁺.

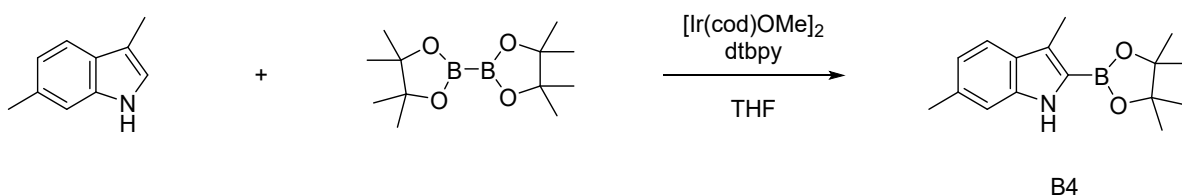


A un matraz de 500 ml que contenía el Compuesto B3-1 (3,08 g, 10,86 mmol) se añadió THF (30 ml). El matraz se puso bajo una atmósfera de N₂, y se añadió triisopropil borato (8ml, 34,5 mmol). Luego el matraz se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se añadió LDA (16 ml, 32,0 mmol, 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) por goteo durante 10 minutos. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron triisopropil borato (1,3 ml, 5,60 mmol) y LDA (2,8 ml, 5,60 mmol) adicionales. Luego de 5 minutos, la reacción se extinguió con KHSO₄ ac. 1 M (70 ml, pH comprobado ~1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se separaron dos capas, observándose cuantiosas cantidades de precipitado en la capa acuosa. Se añadió una cantidad extra de agua (~50 ml) para volver a disolver todo el material precipitado y se transfirió a un embudo de separación. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2x 30 ml), y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío para obtener el intermediario B3 (3,48 g, rendimiento 98%), el cual se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₄H₁₆BCIFNO₄ 327,1, hallado 254,1 (M -^tBuO)⁺.

Método D: Intermediario B4: 3,6-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol



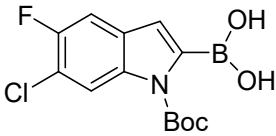
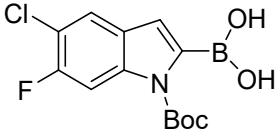
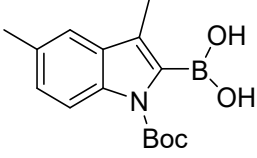
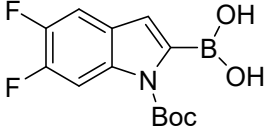
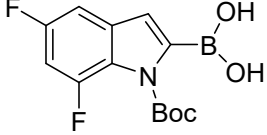
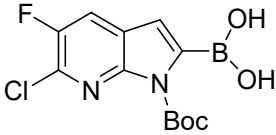
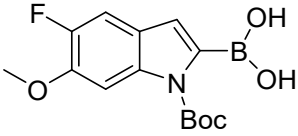
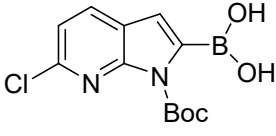
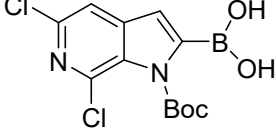
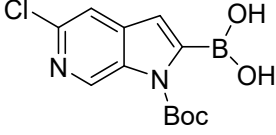
El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:

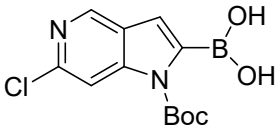
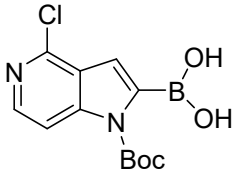
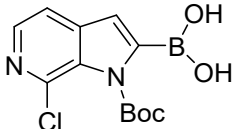
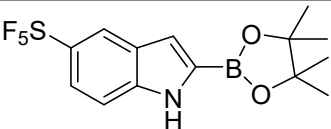
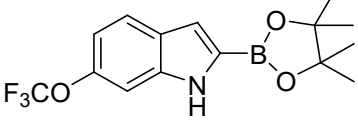
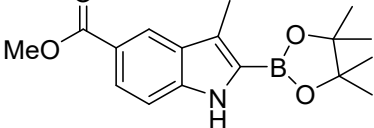
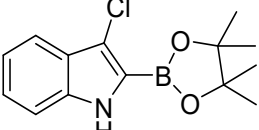
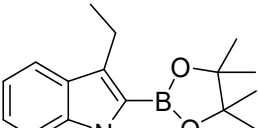
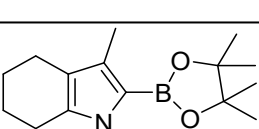
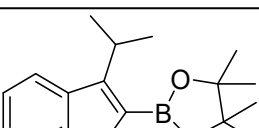


Se colocaron en un vial de 8 ml 3,6-dimetil-1H-indol (102 mg, 0,702 mmol), B₂(Pin)₂ (95 mg, 0,374 mmol), [Ir(cod)OMe]₂ (2,3 mg, 0,0035 mmol), y dtbpy (1,9 mg, 0,0070 mmol). El vial se purgó con N₂, y se añadió THF (1,5 ml). Se burbujeó N₂ en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. Mediante LCMS se confirmó el valor máximo MS del producto deseado. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₂₂BNO₂ 271,2, hallado 272,2 (M+H)⁺. Esta mezcla de reacción (0,75 ml) se usó directamente para la siguiente reacción.

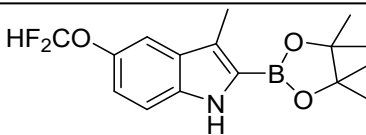
Los Intermediarios B5-B44 se prepararon de forma análoga a los Intermediarios B1-B4.

Intermediario	Método	Estructura
B5	A	
B6	A	
B7	B	
B8	C	
B9	C	
B10	C	
B11	C	
B12	C	
B13	C	

Intermediario	Método	Estructura
B14	C	
B15	C	
B16	C	
B17	C	
B18	C	
B19	C	
B20	C	
B21	C	
B22	C	
B23	C	

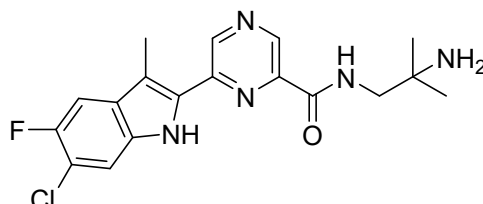
Intermediario	Método	Estructura
B24	C	
B25	C	
B26	C	
B27	D	
B28	D	
B29	D	
B30	D	
B31	D	
B32	D	
B33	D	

Intermediario	Método	Estructura
B34	D	
B35	D	
B36	D	
B37	D	
B38	D	
B39	D	
B40	D	
B41	D	
B42	D	
B43	D	

Intermediario	Método	Estructura
B44	D	

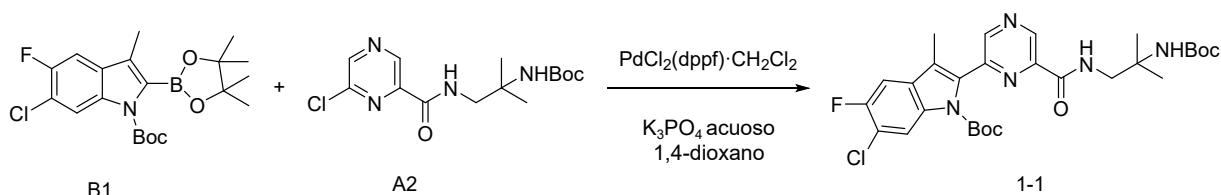
SÍNTESIS DE LOS EJEMPLOS

Ejemplo 1: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida



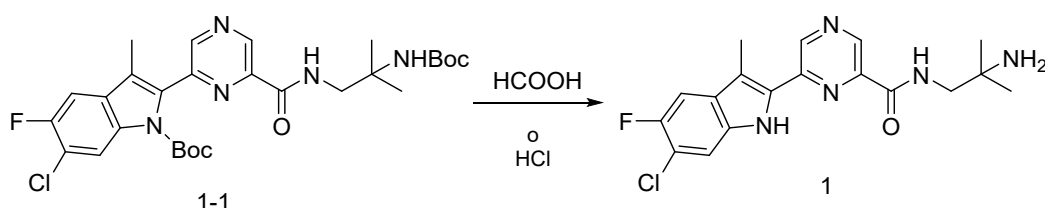
5

El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:



Se colocaron el Compuesto B1 (3,34 g, 8,15 mmol), el Compuesto A2 (2,1 g, 6,39 mmol), y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,26 g, 0,32 mmol) en un matraz de 100 ml con base redonda. A esta mezcla se añadió 1,4-dioxano (10 ml) seguido de K₃PO₄ acuoso (9,6 ml, 19,16 mmol, 2 M). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con N₂, luego la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 45 minutos. Después de diluirla con EtOAc, la mezcla se lavó con agua, *N*-acetilcisteína (40 ml, 500 mg disuelta en 50 ml de agua), y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener el producto de acoplamiento, el cual se purificó ulteriormente mediante trituración con MeOH-CH₃CN (ultrasonido y agitación a temperatura ambiente durante toda la noche) para obtener *tert*-butil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (2,06 g, rendimiento 56%). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₈H₃₅ClFN₅O₅ 575,2, hallado 576,3 (M+H)⁺.

20

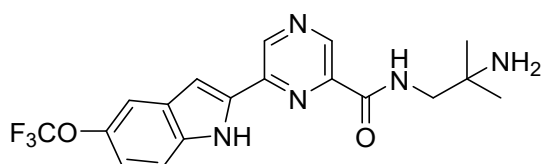


1) Procedimiento con HCOOH: Se agitó una mezcla del Compuesto 1-1 (1,93 g, 3,35 mmol) en HCOOH (10,1 ml, 268 mmol) a 70 °C durante 7 horas, luego se dejó a temperatura

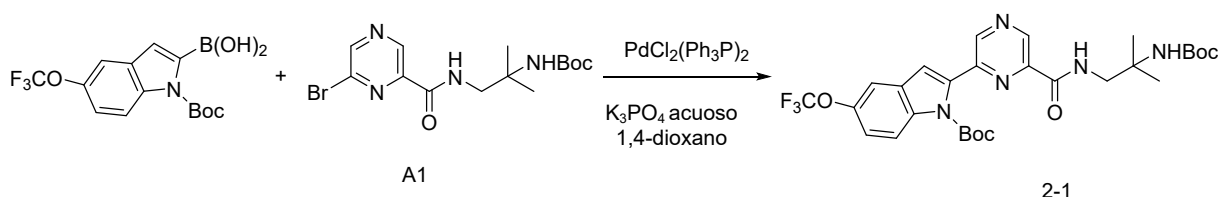
ambiente durante toda la noche. La misma reacción se repitió con otros dos lotes (167 mg, 0,29 mmol, y 1,618 g, 2,81 mmol). Estas mezclas de reacción se combinaron y se concentraron en vacío. El residuo se basificó con NaOH acuoso. La suspensión obtenida se sometió a ultrasonido y se agitó bien para completar la forma libre. A esta suspensión se añadió MeOH y la suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos (ocasionalmente se sometió a ultrasonido), luego se filtró y se lavó con agua, y se secó. El producto obtenido se suspendió en MeOH-CH₃CN, y la suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos (se sometió ocasionalmente a ultrasonido), luego se filtró, se lavó con MeOH-CH₃CN, y se secó para obtener el compuesto del título (2,17 g, rendimiento 89%) en forma de base libre. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,91 – 8,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 3,31 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,07 (s, 6H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,4. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₉ClFN₅O 375,1, hallado 376,2 (M+H)+.

2) Procedimiento con HCl: En un matraz de 100 ml de base redonda que contenía el Compuesto 1-1 (167 mg, 0,290 mmol) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml, 12,00 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 69 horas. Se recolectó el producto resultante mediante filtración, se lavó con CH₃CN, y se secó para obtener el compuesto del título (105 mg, rendimiento 86%) en forma de sal de HCl. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,33 (s, 1H), 9,59 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,5. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₉ClFN₅O 375,1, hallado 376,0 (M+H)+.

Ejemplo 2: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida

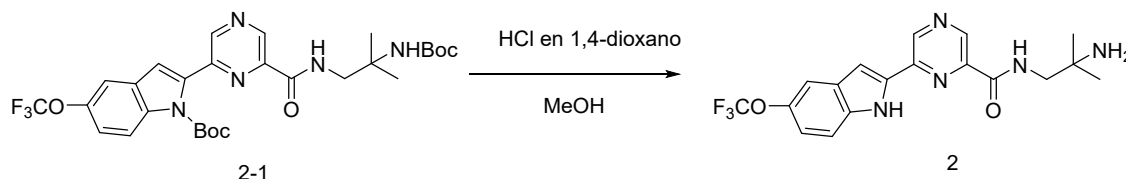


El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:



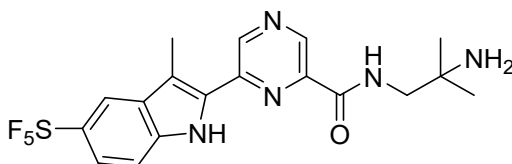
Se colocaron en un vial el Compuesto A1 (190 mg, 0,509 mmol), ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)borónico (211 mg, 0,611 mmol, CAS 1034566-16-9), y PdCl₂(Ph₃P)₂ (18 mg, 0,025 mmol). El vial se purgó con N₂, y se taponó. A esta mezcla se añadieron 1,4-dioxano (0,3 ml) y K₃PO₄ acuoso (0,76 ml, 1,527 mmol, 2 M). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se cargó

directamente en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener *tert*-butil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carboxilato (204 mg, rendimiento 68%). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₈H₃₄F₃N₅O₆ 593,3, hallado 594,3 (M+H)⁺.

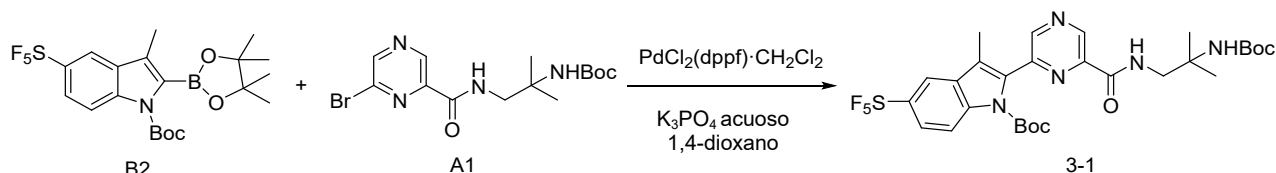


A una solución del Compuesto 2-1 (204 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 39 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se trituroó con MeOH-CH₃CN, se recolectó mediante filtración, se lavó con CH₃CN, y se secó para obtener el compuesto del título (144 mg, rendimiento 97%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s, 1H), 9,90 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 9,53 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 3H), 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 8,9, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56,9. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₈F₃N₅O₂ 393,1, hallado 394,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida

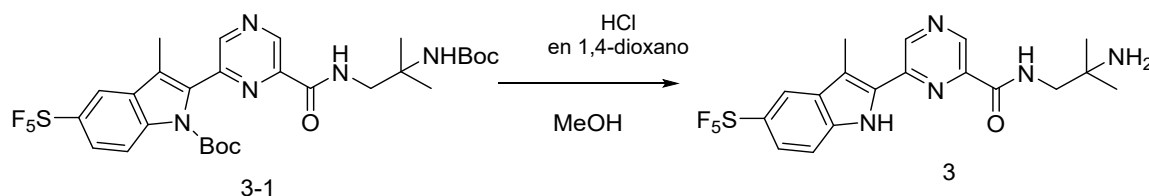


El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:



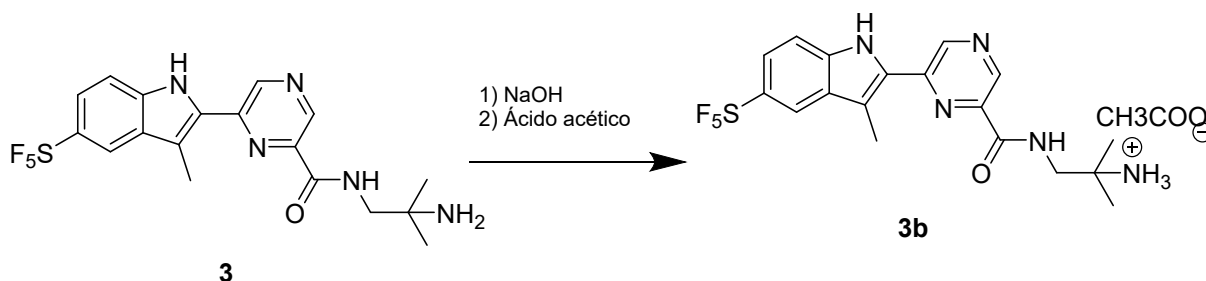
Se colocaron el Compuesto B2 (470 mg, 0,972 mmol), el Compuesto A1 (300 g, 0,804 mmol), y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,033 g, 0,040 mmol) en un matraz de 100 ml con base redonda. A esta mezcla se añadió 1,4-dioxano (2 ml) seguido de K₃PO₄ acuoso (1,2 ml, 2,4 mmol, 2 M). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con N₂, luego la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener *tert*-butil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-metil-5-(pentafluoro-

λ^6 -sulfaneil)-1*H*-indol-1-carboxilato (448 mg, rendimiento 84%). LCMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{28}H_{36}F_5N_5O_5S$ 649,2, hallado 650,3 ($M+H$)⁺.



A una suspensión de *tert*-butil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-

5 metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-metil-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)-1*H*-indol-1-carboxilato (155 mg, 0,239 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (6 ml, 24 mmol, 4 *M*). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 62 h y luego se concentró en vacío. El residuo se trituró con MeOH - CH_3CN , se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH - CH_3CN , y se secó para obtener el compuesto del título (89 mg, rendimiento 76%) en forma de sal de HCl. ¹H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,37 (s, 1H), 9,46 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 3H), 7,73 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹F RMN (470 MHz, $DMSO-d_6$) δ 66,9. LCMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{18}H_{20}F_5N_5OS$ 449,1 hallado 450,3 [$M+H$]⁺.



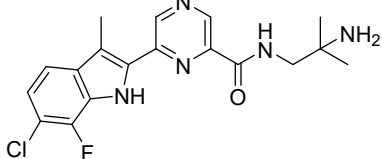
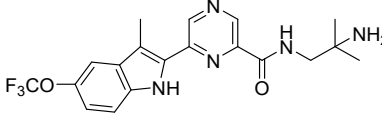
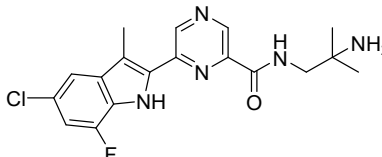
15 Paso 1: Un matraz de base redonda que contenía sal de HCl cruda (a partir de la desprotección de 50 g, 77 mmol de **3-1**) se cargó con agua (1,25 l) y la solución obtenida se llevó a un pH entre 9-14 mediante la adición de una solución de NaOH 10% (150 ml). La mezcla se agitó durante 5 horas y la suspensión obtenida se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida como una base libre (**3a**) (30,5 g, rendimiento 88%).

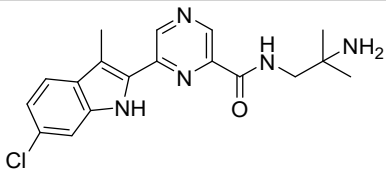
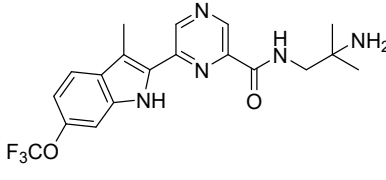
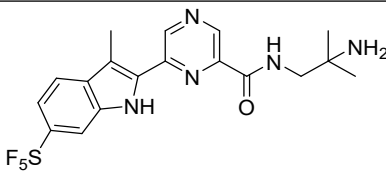
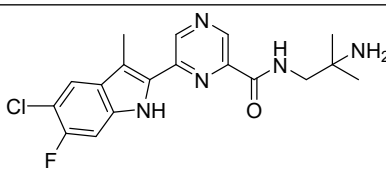
25 Paso 2: Se cargó un matraz con base redonda con *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida (**3a**) (50 g, 111 mmol) y se absorbió en EtOH (150 ml). La mezcla se calentó a 50 °C y se trató con resina Siliabond Tiol (5 g) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con carbón Jacobi (5 g) y se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró a 50 °C a través de celite, se lavó con EtOH caliente adicional y el filtrado se transfirió a un matraz con base redonda. El filtrado se diluyó con agua (50 ml), la mezcla se calentó a 50 °C y se trató con 5 ml de una solución de ácido acético 10% en etanol/agua (96:4). Se agitó durante 2 horas a 50 °C

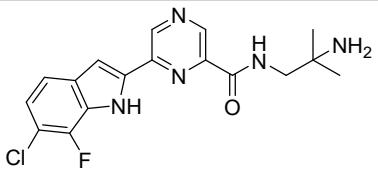
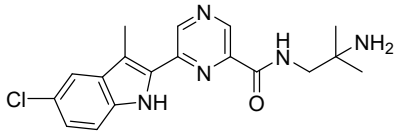
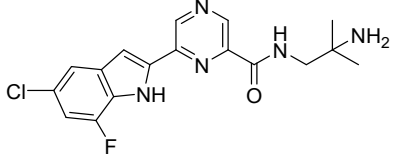
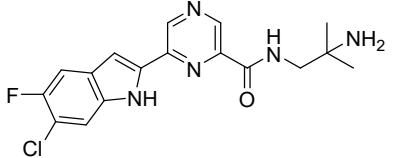
y se enfrió lentamente a 10 °C. La suspensión obtenida se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol húmedo (96:4) y se secó para dar acetato de *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida (**3b**) (48 g, rendimiento 85%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,83 (s, 1H), 9,60 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,49-3,33 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,16 (s, 6H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-*d*₆) δ 67,21, 90,85. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₂₀F₅N₅OS 449,1 hallado 450,14 [M+H]⁺.

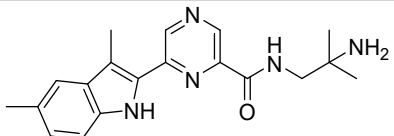
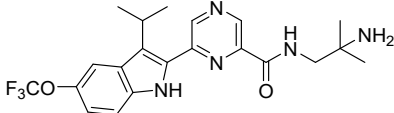
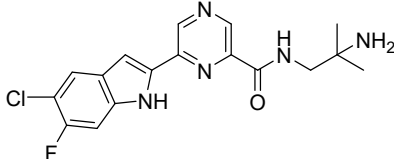
Los ejemplos 4 - 70 se prepararon a partir del ácido borónico o éster de borato apropiado y halo-pirazinamida de forma análoga a los Ejemplos 1-3.

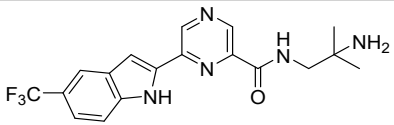
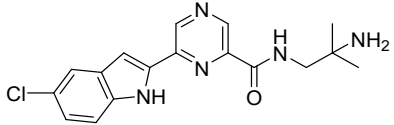
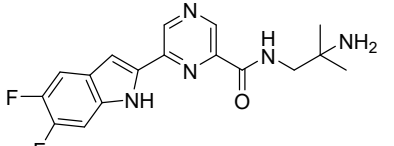
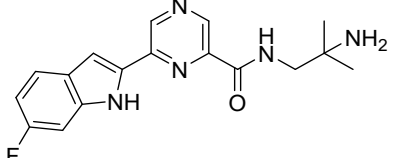
10

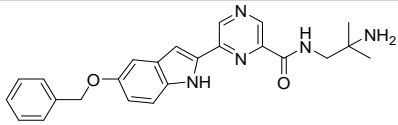
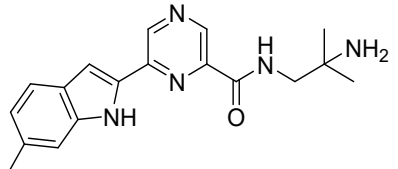
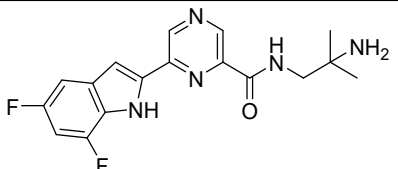
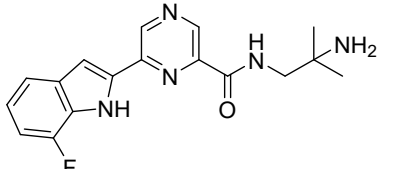
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
4	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-7-fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,23 (s, 1H), 9,58 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (470 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -134,2	MS <i>m/z</i> calculado para C ₁₈ H ₁₉ ClFN ₅ O 375,1 hallado 376,2 [M+H] ⁺
5	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,38 (s, 1H), 9,66 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,70 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (470 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -55,8	MS <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ 407,2 hallado 408,1 [M+H] ⁺
6	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-7-fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 10,9, 1,7 Hz, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -128,8	MS <i>m/z</i> calculado para C ₁₈ H ₁₉ ClFN ₅ O 375,1 hallado 376,1 [M+H] ⁺

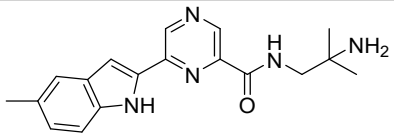
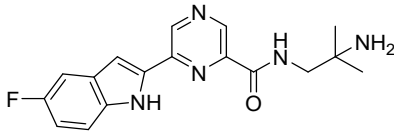
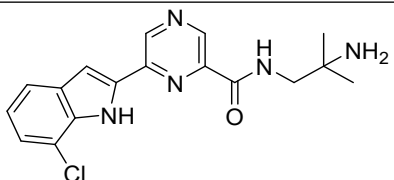
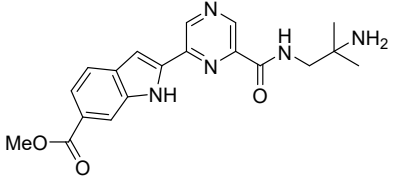
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
7	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,55 (s, 1H), 9,82 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,27 – 8,12 (m, 3H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O 357,1 hallado 358,3 [M+H] ⁺
8	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-6-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,95 (s, 1H), 9,38 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,91 (s, 3H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -56,8, -73,7 (TFA).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ 407,2 hallado 408,3 [M+H] ⁺
9	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-6-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,77 (s, 1H), 9,66 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 4H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ F ₅ N ₅ OS 449,1 hallado 450,1 [M+H] ⁺
10	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-6-fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,41 (s, 1H), 9,62 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (470 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121,1	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₉ ClFN ₅ O 375,1 hallado 376,2 [M+H] ⁺

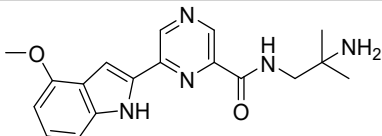
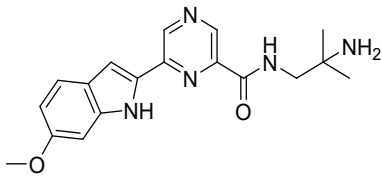
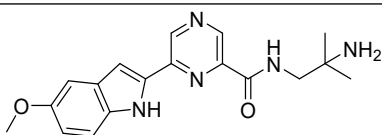
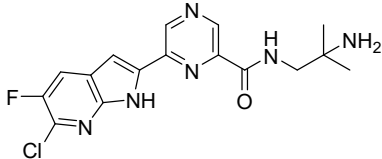
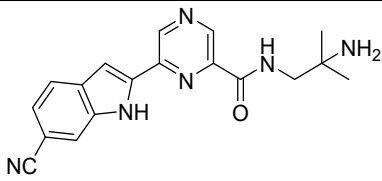
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
11	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-7-fluoro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,54 (s, 1H), 9,76 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,67 (t, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -133,5	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₅ O 361,1 hallado 362,1 [M+H] ⁺
12	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,52 (s, 1H), 9,81 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,21 (s, 3H), 7,75 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O 357,1 hallado 358,2 [M+H] ⁺
13	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-7-fluoro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,59 (s, 1H), 9,80 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,13 (s, 3H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 10,9, 1,7 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -127,7	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₅ O 361,1 hallado 362,2 [M+H] ⁺
14	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-5-fluoro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,86 (s, 1H), 9,79 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,69 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -127,0	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₅ O 361,1 hallado 362,1 [M+H] ⁺

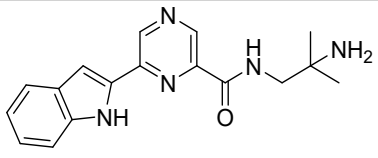
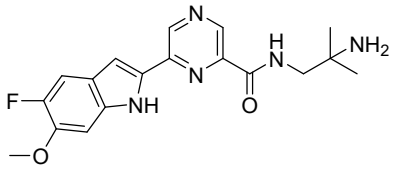
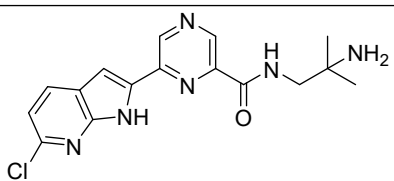
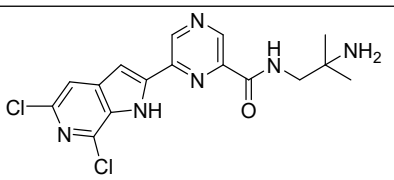
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
15	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3,5-dimetil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,63 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O 337,2 hallado 338,1 [M+H] ⁺
16	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-isopropil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,58 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,21 (s, 3H), 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (ddt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (470 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -56,9	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₂ 435,2 hallado 436,3 [M+H] ⁺
17	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-6-fluoro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,54 (s, 2H), 9,59 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 3,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -120,9	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₅ O 361,1 hallado 362,2 [M+H] ⁺

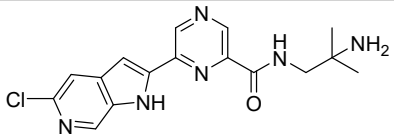
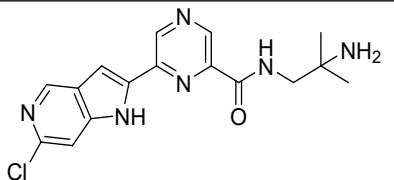
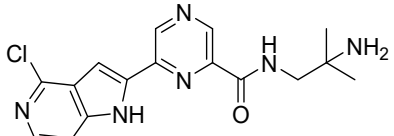
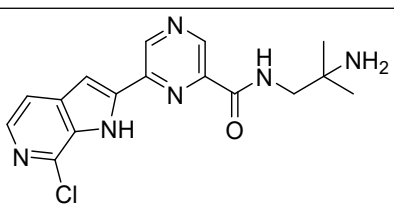
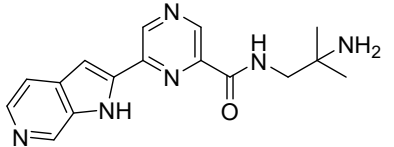
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
18	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(trifluorometil)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,88 (s, 1H), 9,77 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -58,8	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₅ O 377,2 hallado 378,1 [M+H] ⁺
19	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,65 (s, 1H), 9,76 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ ClN ₅ O 343,1 hallado 344,0 [M+H] ⁺
20	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5,6-difluoro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,66 (s, 1H), 9,71 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -141,6, -147,2	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₇ F ₂ N ₅ O 345,1 hallado 346,2 [M+H] ⁺
21	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-fluoro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,65 (s, 1H), 9,78 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,14 (s, 3H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (td, <i>J</i> = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -118,4	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ O 327,2 hallado 328,2 [M+H] ⁺

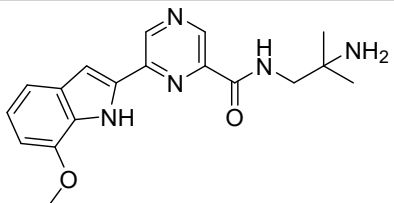
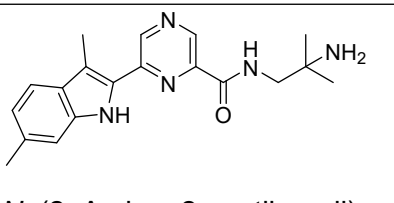
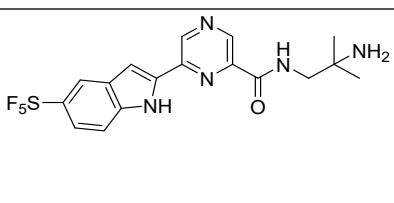
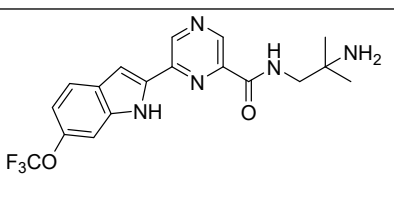
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
22	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(benziloxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,18 (s, 1H), 9,67 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,01 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 3H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 – 6,95 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₂ 415,2 hallado 416,1 [M+H] ⁺
23	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,21 (s, 1H), 9,75 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,11 (s, 3H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O 323,2 hallado 324,0 [M+H] ⁺
24	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,80 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,15 (s, 3H), 7,63 (t, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121,1, -126,9	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₇ F ₂ N ₅ O 345,1 hallado 346,2 [M+H] ⁺
25	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(7-fluoro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,30 (s, 1H), 9,77 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,65 (t, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -131,0	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ O 327,2 hallado 328,1 [M+H] ⁺

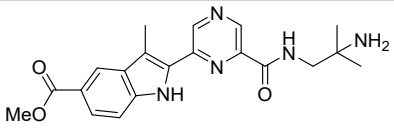
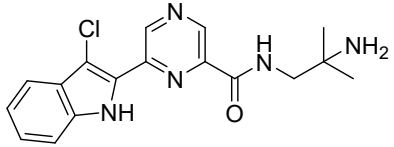
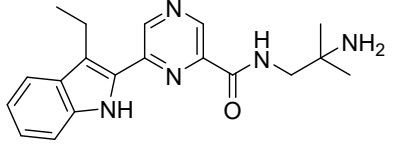
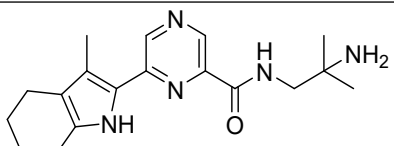
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
26	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,23 (s, 1H), 9,73 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,01 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,45 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O 323,2 hallado 324,0 [M+H] ⁺
27	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-fluoro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,53 (s, 1H), 9,74 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 7,10 (td, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (470 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -123,7	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ O 327,2 hallado 328,1 [M+H] ⁺
28	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(7-cloro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,83 (s, 1H), 9,74 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,58 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ ClN ₅ O 343,1 hallado 344,2 [M+H] ⁺
29	 Metil 2-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-1<i>H</i>-indol-6-carboxilato	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,89 (s, 1H), 9,79 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ 367,2 hallado 368,2 [M+H] ⁺

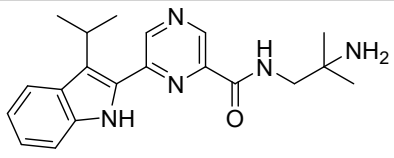
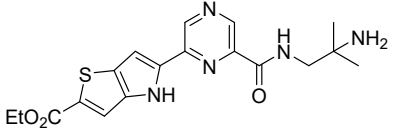
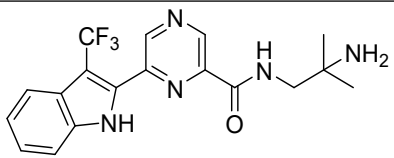
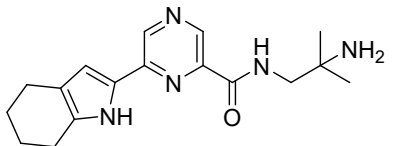
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
30	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(4-metoxi-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,32 (s, 1H), 9,72 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,57 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₂ 339,2 hallado 340,1 [M+H] ⁺
31	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-metoxi-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,15 (s, 1H), 9,68 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₂ 339,2 hallado 340,1 [M+H] ⁺
32	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-metoxi-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,22 (s, 1H), 9,71 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₂ 339,2 hallado 340,1 [M+H] ⁺
33	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-5-fluoro-1<i>H</i>-pirrol[2,3-<i>b</i>]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,96 (s, 1H), 9,65 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 3,55 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -131,0	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₆ ClFN ₆ O 362,1 hallado 363,1 [M+H] ⁺
34	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-ciano-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,56 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,50 (br, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 – 7,66 (br, 3H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O 334,2 hallado 335,3 [M+H] ⁺

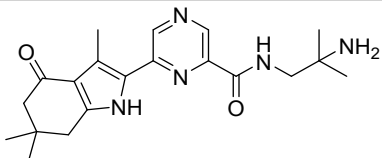
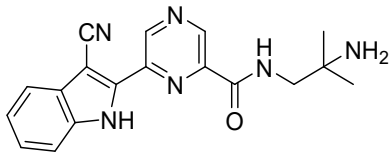
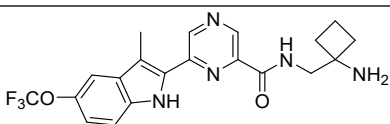
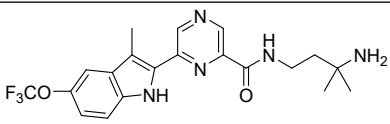
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
35	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,41 (s, 1H), 9,77 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,13 (s, 3H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,24 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 6,9, 1,0 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O 309,2 hallado 310,0 [M+H] ⁺
36	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-fluoro-6-metoxi-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,14 (s, 2H), 9,57 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,47 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 3,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -142,5	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ FN ₅ O ₂ 357,2 hallado 358,1 [M+H] ⁺
37	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-1<i>H</i>-pirrol-2-il)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,86 (s, 1H), 9,64 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 3,56 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O 344,1 hallado 345,3 [M+H] ⁺
38	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5,7-dicloro-1<i>H</i>-pirrol-2-il)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,67 (s, 1H), 9,77 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ O 378,1 hallado 379,2 [M+H] ⁺

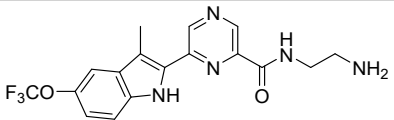
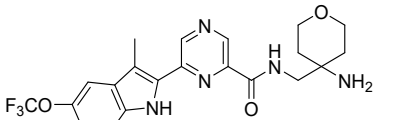
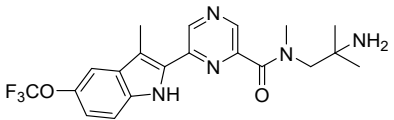
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
39	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-cloro-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>c</i>]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,66 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,50 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,77 (t, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 3H), 7,79 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O 344,1 hallado 345,3 [M+H] ⁺
40	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-cloro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>c</i>]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,55 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,46 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O 344,1 hallado 345,1 [M+H] ⁺
41	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(4-cloro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>c</i>]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,74 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,46 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 3H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O 344,1 hallado 345,3 [M+H] ⁺
42	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(7-cloro-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>c</i>]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,37 (s, 1H), 9,72 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,00 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O 344,1 hallado 345,1 [M+H] ⁺
43	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>c</i>]piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14,78 (s, 1H), 10,01 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 3H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 3,63 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O 310,2 hallado 311,0 [M+H] ⁺

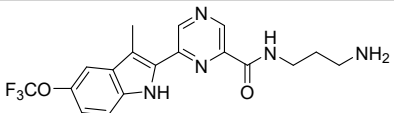
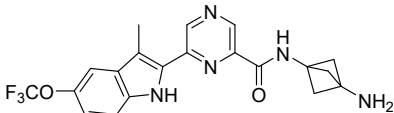
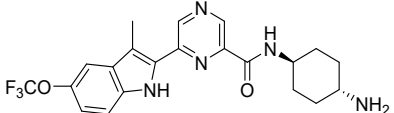
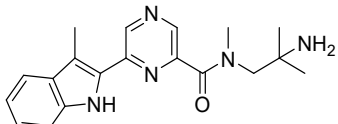
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
44	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(7-metoxi-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,75 (s, 1H), 9,71 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,99 (s, 3H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS <i>m/z</i> calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₂ 339,2 hallado 340,1 [M+H] ⁺
45	 <i>N</i>-(2-Amino-2-metilpropil)-6-(3,6-dimetil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,66 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).	MS <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O 337,2 hallado 338,2 [M+H] ⁺
46	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,95 (s, 1H), 9,75 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,73 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS <i>m/z</i> calculado para C ₁₇ H ₁₈ F ₅ N ₅ OS 435,1 hallado 436,1 [M+H] ⁺
47	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(6-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,3 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,50 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,92 (s, 3H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,10 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -56,8, -73,5 (TFA)	MS <i>m/z</i> calculado para C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₂ 393,1 hallado 394,3 [M+H] ⁺

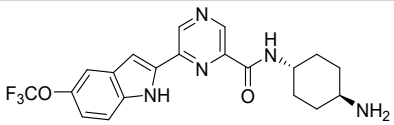
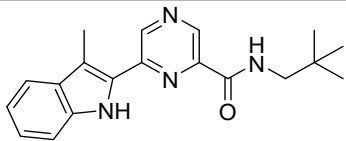
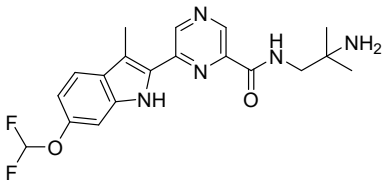
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
48	 Metil 2-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-metil-1H-indol-5-carboxilato	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,59 (s, 1H), 9,73 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₃ 381,2 hallado 382,0 [M+H] ⁺
49	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-cloro-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,82 (s, 1H), 9,87 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,12 (s, 3H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> = 7,9, 6,9, 0,9 Hz, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ ClN ₅ O 343,1 hallado 344,0 [M+H] ⁺
50	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-etil-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,00 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,26 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 9,06 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 3,19 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O 337,2 hallado 338,2 [M+H] ⁺
51	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,30 (s, 1H), 9,40 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,99 (s, 3H), 3,55 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,68 – 2,64 (m, 2H), 2,42 – 2,36 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,80 – 1,71 (m, 4H), 1,30 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O 327,2 hallado 328,1 [M+H] ⁺

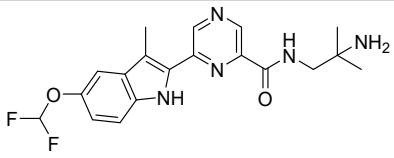
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
52	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-isopropil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,54 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,12 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 3H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,8, 1,0 Hz, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 3,80 (h, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 3,57 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,31 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O 351,2 hallado 352,3 [M+H] ⁺
53	 Etil 5-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-4<i>H</i>-tieno[3,2-<i>b</i>]pirrol-2-carboxilato	¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,89 (s, 1H), 9,66 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,32 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,33 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 9H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S 387,1 hallado 388,0 [M+H] ⁺
54	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-(trifluorometil)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13,18 (s, 1H), 9,47 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -51,2	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₅ O 377,2 hallado 378,0 [M+H] ⁺
55	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,56 (s, 1H), 9,51 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,02 (s, 3H), 6,83 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 3,54 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,68 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,49 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 1,83 – 1,75 (m, 2H), 1,74 – 1,69 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O 313,2 hallado 314,1 [M+H] ⁺

Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
56	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,35 (s, 1H), 9,57 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,00 (s, 3H), 3,57 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,29 (s, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,08 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₂ 369,2 hallado 370,3 [M+H] ⁺
57	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-ciano-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,15 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,00 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 3H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O 334,2 hallado 335,2 [M+H] ⁺
58	 <i>N</i>-((1-aminociclobutil)metil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,37 (s, 1H), 9,77 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,28 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 4H), 1,26 – 1,20 (m, 2H), ¹⁹ F RMN (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -56,9	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ 419,2 hallado 420,3 [M+H] ⁺
59	 <i>N</i>-(3-amino-3-metilbutil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,19 (s, 1H), 9,56 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,50 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,92 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -56,9	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ 421,1 hallado 422,2 [M+H] ⁺

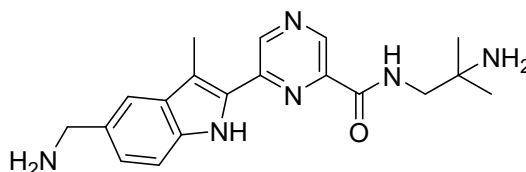
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
60	 <i>N</i>-(2-aminoetil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,81 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,68 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 3,69 (q, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,12 (q, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -56,9	MS m/z calculado para C₁₇H₁₆F₃N₅O₂ 379,1 hallado 380,1 [M+H]⁺
61	 <i>N</i>-((4-aminotetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,89 (s, 1H), 9,39 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,73 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 3,83 – 3,76 (m, 6H), 3,75 – 3,69 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,73 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -56,9, -74,0 (TFA)	MS m/z calculado para C₂₁H₂₂F₃N₅O₃ 449,2 hallado 450,1 [M+H]⁺
62	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-<i>N</i>-metil-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,85 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,65 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,38 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -56,9	MS m/z calculado para C₂₀H₂₂F₃N₅O₂ 421,2 hallado 422,2 [M+H]⁺

Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
63	 <i>N</i>-(3-aminopropil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,18 (s, 1H), 9,58 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,84 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,51 (q, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,91 (q, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,95 – 1,88 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -56,9	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₂ 393,1 hallado 392,1 [M+H] ⁺
64	 <i>N</i>-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,19 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,85 (s, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,45 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -56,9	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₂ 417,1 hallado 418,2 [M+H] ⁺
65	 <i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-aminociclohexil)-6-(3-metil-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,28 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,02 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3H), 7,69 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,09 – 1,92 (m, 4H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,56 – 1,43 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -56,9	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ 433,2 hallado 434,2 [M+H] ⁺
66	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-<i>N</i>-metil-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,57 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O 337,2 hallado 338,4 [M+H] ⁺

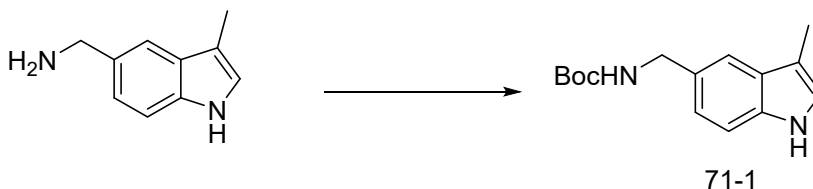
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
67	 <i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-aminociclohexil)-6-(5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,58 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,08 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 3,11 – 2,97 (m, 1H), 2,05 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 3H), 1,97 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 2H), 1,71 (q, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 1,49 (q, <i>J</i> = 12,6 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -56,9	MS <i>m/z</i> calculado para C₂₀H₂₀F₃N₅O₂ 419,2 hallado 420,1 [M+H]⁺
68	 6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)-<i>N</i>-neopentilpirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,75 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,98 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,27 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).	MS <i>m/z</i> calculado para C₁₉H₂₂N₄O 322,2 hallado 323,1 [M+H]⁺
69	 <i>N</i>-(2-Amino-2-metilpropil)-6-(6-(difluorometoxi)-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,05 (s, 1H), 9,46 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,95 (s, 3H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (t, <i>J</i>_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 3,57 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,31 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -80,9, -81,2	MS <i>m/z</i> calculado para C₁₉H₂₁F₂N₅O₂ 389,2 hallado 390,1 [M+H]⁺

Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
70	 <i>N</i>-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(difluorometoxi)-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,24 (s, 1H), 9,66 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> _{HF} = 75,0 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -80,4, -80,6	LCMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₂ 389,2 hallado 390,2 [M+H] ⁺

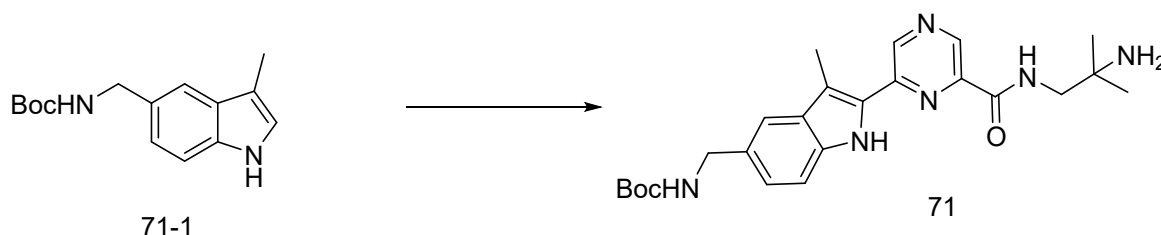
Ejemplo 71: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(aminometil)-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:

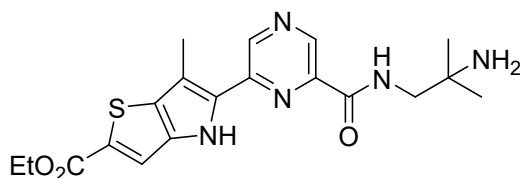


A una mezcla de (3-metil-1*H*-indol-5-il)metanamina (300 mg, 1,872 mmol, CAS 933735-99-0) en CH₃CN (2 ml) se añadió una solución de Boc₂O (409 mg, 1,872 mmol) en CH₃CN (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a ultrasonido para triturar la amina de partida, luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener el compuesto del título (517 mg, rendimiento 95%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,23 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H).

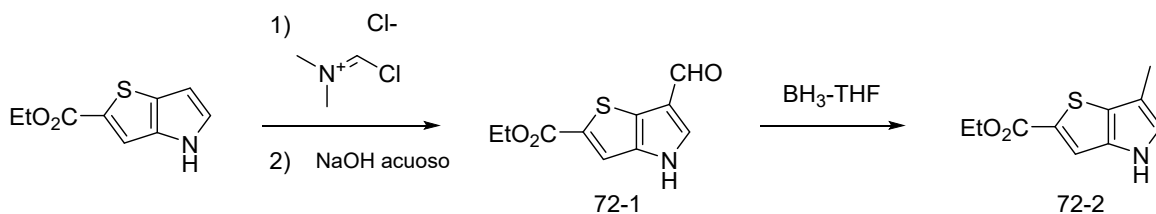


El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 71-1 de forma análoga al Ejemplo 45. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,35 (s, 1H), 9,78 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,22 (s, 3H), 8,15 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,62 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ 352,2 hallado 353,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72: Etil 5-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-6-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-carboxilato

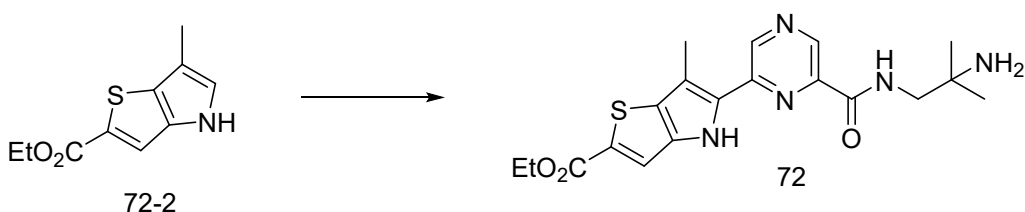


El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:



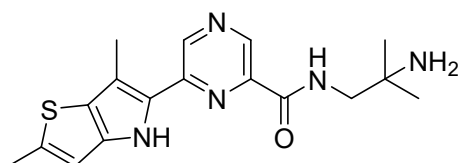
A una solución de etil 4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-carboxilato (300 mg, 1,537 mmol) en CH_3CN (1 ml) se añadió una suspensión de cloruro de *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (295 mg, 2,305 mmol) en CH_3CN (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió agua (1 ml), luego la mezcla de reacción se basificó con NaOH (2 M) acuoso hasta $\text{pH} > 6$, y se agitó a 100 °C durante 20 minutos. Después de que se concentró la mayor parte del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 100%) para obtener etil 6-formil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-carboxilato (227 mg). LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ 223,0, hallado 224,0 $(\text{M}+\text{H})^+$. A una solución del Compuesto 72-1 en THF (3 ml) se añadió $\text{BH}_3\text{-THF}$ (2 ml, 2 mmol, 1 M) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 30%) para obtener etil 6-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-2-carboxilato (46 mg, rendimiento 14% en 2 pasos). LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ 209,1, hallado 210,0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

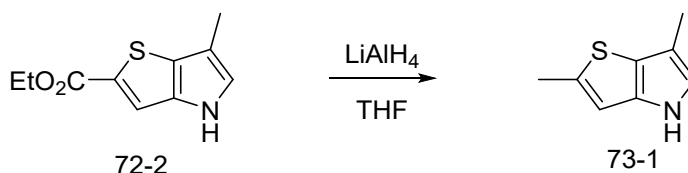


El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 72-2 de forma análoga al Ejemplo 45. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,58 (s, 1H), 9,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,02 (s, 3H), 7,74 (s, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₂₃N₅O₃S 401,2 hallado 402,1 [M+H]⁺

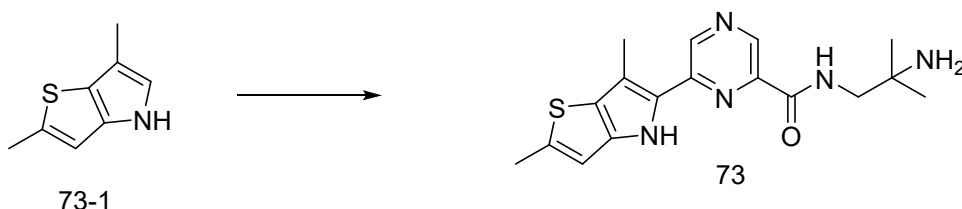
Ejemplo 73: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(2,6-dimetil-4H-tieno[3,2-*b*]pirrol-5-il)pirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:

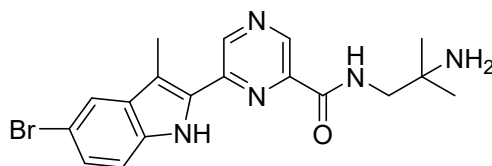


A una solución del Compuesto 72-2 (308 mg, 1,472 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiAlH₄ (3 ml, 6,90 mmol, 2,3 M en THF) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se extinguió con Na₂SO₄·10H₂O. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 20%) para obtener 2,6-dimetil-4H-tieno[3,2-*b*]pirrol (154 mg, rendimiento 69%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₈H₉NS 151,1, hallado 152,1 (M+H)⁺.

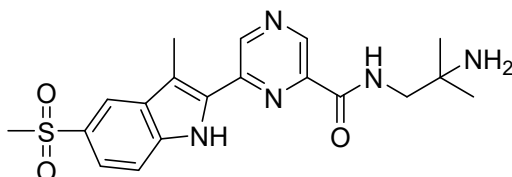


El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 73-1 de forma análoga al Ejemplo 45. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (s, 1H), 9,49 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,01 (s, 3H), 6,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,54 (s x 2, 6H), 1,31 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₂₁N₅OS 343,2 hallado 344,3 [M+H]⁺.

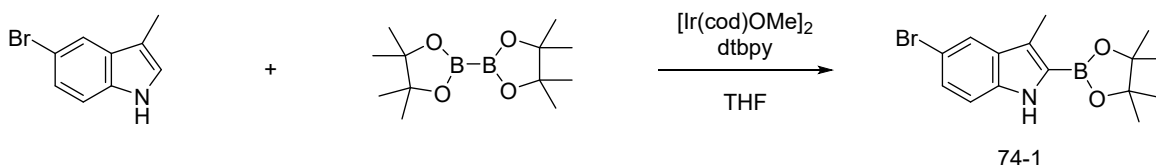
Ejemplo 74: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-(aminometil)-3-metil-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida



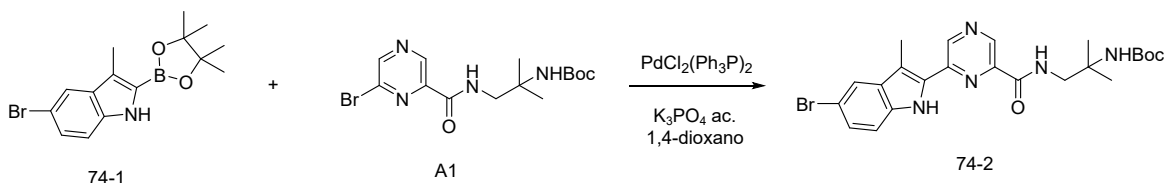
Ejemplo 75: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida



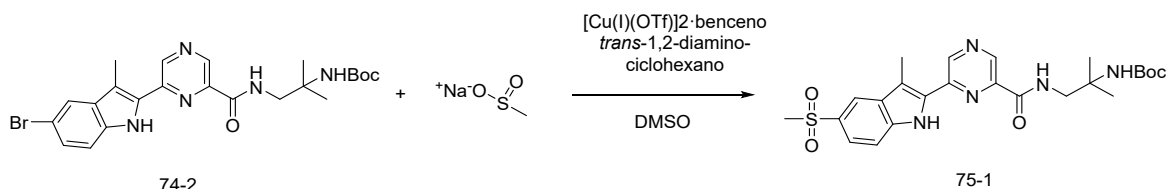
5 Los compuestos del título se prepararon de la siguiente manera:



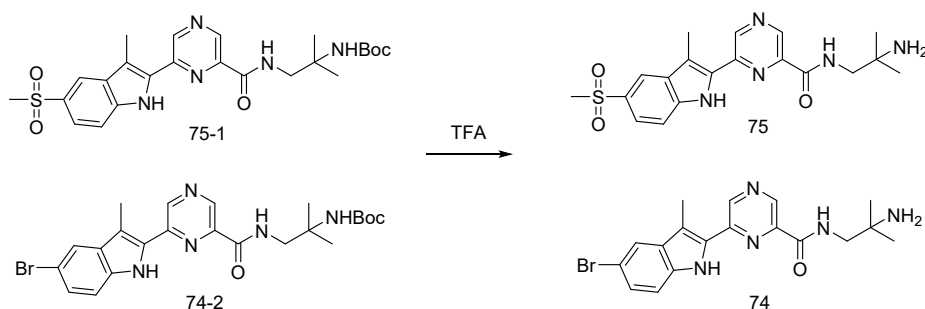
Se colocaron $B_2(Pin)_2$ (116 mg, 0,457 mmol), $[Ir(cod)OMe]_2$ (10,1 mg, 0,015 mmol), y dtbpy (8,2 mg, 0,030 mmol) en un vial de 8 ml y el vial se purgó con N_2 , luego se añadió THF (2,5 ml). Después de haberlo agitado a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió 5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol (160 mg, 0,762 mmol). Se burbujeó N_2 en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 13 h y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 40%) para obtener 5-bromo-3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (64 mg, rendimiento 25%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z calculado para $C_{15}H_{19}B^{79}BrNO_2$ 335,1, hallado 336,1 ($M+H$)⁺.



Se colocaron el Compuesto A1 (65 mg, 0,174 mmol), $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (6,1 mg, 0,0087 mmol), y K_3PO_4 acuoso (0,17 ml, 0,34 mmol, 2 M) en un vial de 8 ml. Se añadió una solución del Compuesto 74-1 (64 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (0,7 ml). El vial se taponó y se purgó con N_2 , luego la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener *tert*-butil (1-(6-(5-bromo-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamido)-2-metilpropan-2-il)carbamato (63 mg, rendimiento 72%). LCMS (ESI) m/z calculado para $C_{23}H_{28}^{81}BrN_5O_3$ 503,1, hallado 504,3 ($M+H$)⁺.



Se colocaron el Compuesto 74-2 (24 mg, 0,048 mmol) y metanosulfonato de sodio (9,8 mg, 0,096 mmol) en un vial de 8 ml. El vial se taponó y se purgó con N₂, y se añadió DMSO (0,3 ml). A esta mezcla se añadió *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,0023 ml, 0,019 mmol) seguido de [Cu(I)(OTf)]₂·benceno (2,4 mg, 0,0048 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 14 h. Después de la dilución con EtOAc, la mezcla se lavó con agua (x2) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 100%) para obtener *tert*-butil (2-metil-1-(6-(3-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamido)propan-2-il)carbamato (3,9 mg, pureza 67%, mezcla con el -Br sin reaccionar). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₄H₃₁N₅O₅S 501,2, hallado 502,3 (M+H)⁺.

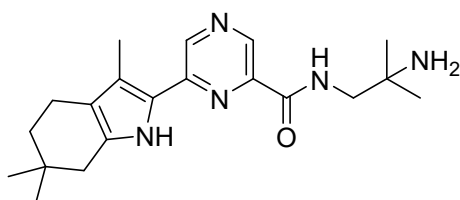


Una mezcla del Compuesto 75-1 y el Compuesto 74-2 (19 mg) en TFA (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener los compuestos del título.

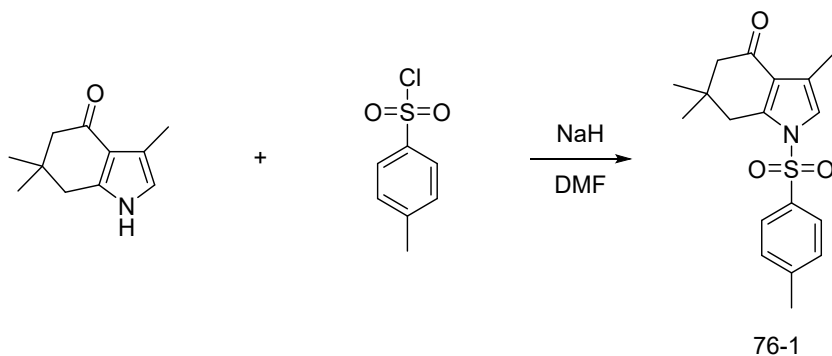
Ejemplo 74: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₂₀⁸¹BrN₅O 403,1 hallado 404,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 75: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,22 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,35 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,77 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₂₃N₅O₃S 401,2 hallado 402,3 [M+H]⁺.

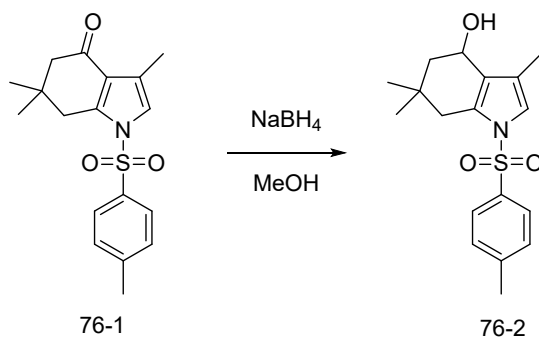
Ejemplo 76: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida



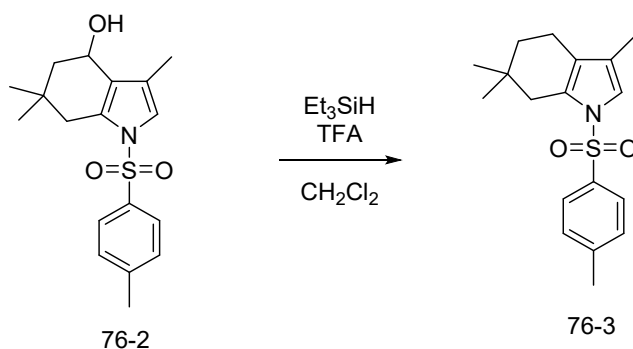
El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:



A una solución de 3,6,6-trimetil-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indol-4-ona (206 mg, 1,162 mmol) en DMF (3 ml) se añadió NaH (70 mg, 1,743 mmol, dispersión en aceite mineral 60%) a temperatura ambiente. Después de haberlo agitado a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (332 mg, 1,743 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Después de la dilución con EtOAc, la mezcla se lavó con KHSO₄ acuoso, agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío para obtener 3,6,6-trimetil-1-tosil-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indol-4-ona (409 mg, cuant.). El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₂₁NO₃S 331,1, hallado 332,3 (M+H)⁺.



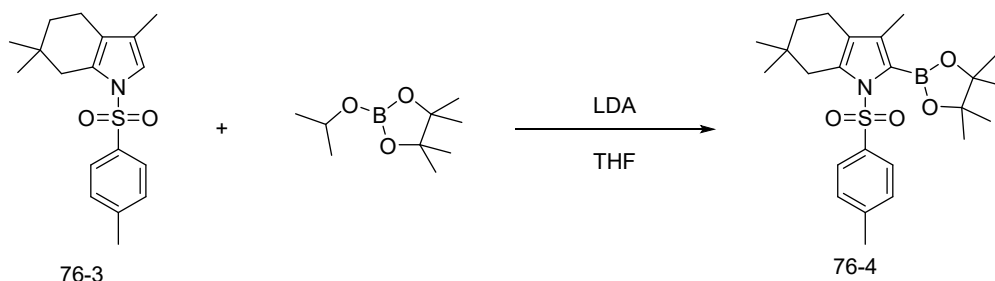
A una suspensión del Compuesto 76-1 (409 mg) en MeOH se añadió NaBH₄ (80 mg, 2,115 mmol) a 0 °C. Después de haberlo agitado a temperatura ambiente durante 40 minutos, se añadió NaBH₄ (40 mg, 1,058 mmol). Después de 5 minutos, se añadieron NaBH₄ (140 mg, 3,701 mmol) y THF (2 ml). Después de 40 minutos, se añadió NaBH₄ (170 mg, 4,494 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. La reacción se extinguió con KHSO₄ y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener 3,6,6-trimetil-1-tosil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ol (364 mg, rendimiento 88% en dos pasos). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 6,96 (q, J = 1,0 Hz, 1H), 2,53 – 2,49 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,10 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,82 (dd, J = 13,1, 5,9 Hz, 1H), 1,44 (dd, J = 13,2, 7,1 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).



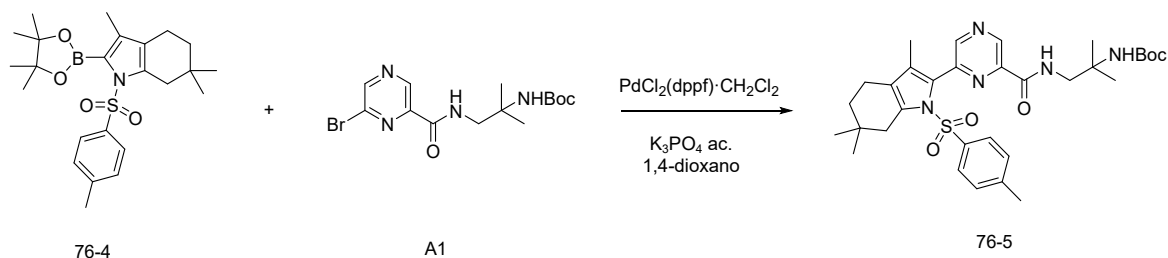
A una solución del Compuesto 76-2 (128 mg, 0,384 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió Et_3SiH (0,31 ml, 1,92 mmol) seguido de TFA (0,15 ml, 1,92 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos.

- 5 Se repitió la misma reacción con el Compuesto 76-2 (245 mg, 0,735 mmol), Et_3SiH (0,31 ml, 1,92 mmol), y TFA (0,15 ml, 1,92 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos.

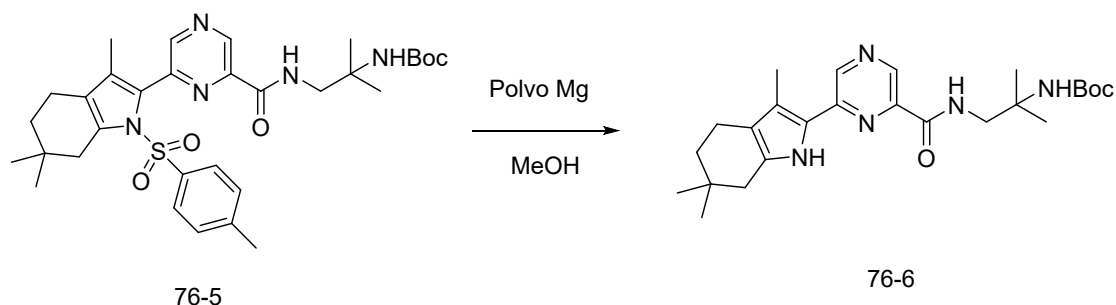
Ambas mezclas de reacción se combinaron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 20%) para obtener 3,6,6-trimetil-1-tosil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol (217 mg, rendimiento 63%). LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ 317,1, hallado 318,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



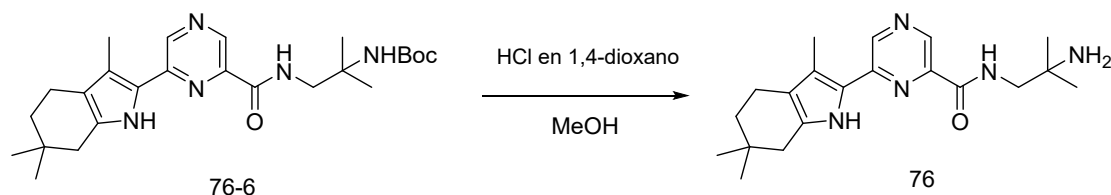
A una solución del Compuesto 76-3 (217 g, 0,684 mmol) en THF (2 ml) se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,28 ml, 1,367 mmol). Luego de enfriamiento a -78°C , se añadió a esta mezcla de reacción mediante una jeringa LDA (1 ml, 2,0 mmol, 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno). La mezcla de reacción se agitó a -78°C a -32°C durante 20 minutos. La reacción se extinguió con KHSO_4 acuoso, y la mezcla obtenida se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 10%) para obtener 3,6,6-trimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol (71 mg, rendimiento 23%) como un aceite de color púrpura. LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BNO}_4\text{S}$ 443,2, hallado 444,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



Se colocaron en un vial el Compuesto 76-4 (70 mg, 0,158 mmol), el Compuesto A1 (50 mg, 0,134 mmol), y $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5,5 mg, 0,0067 mmol). El vial se taponó y se purgó con N_2 . A esta mezcla se añadió 1,4-dioxano (0.4 ml) seguido de K_3PO_4 acuoso (0,32 ml, 0,64 mmol, 2 M). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 55 minutos y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 75%) para obtener *tert*-butil (2-metil-1-(6-(3,6,6-trimetil-1-tosil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamido)propan-2-il)carbamato (74 mg, rendimiento 91%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 609,3, hallado 610,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



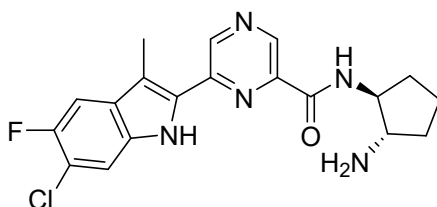
A una solución del Compuesto 76-5 (70 mg, 0,115 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió polvo de Mg (28 mg, 1,148 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos (EXP071-2), luego a 45 °C durante 30 minutos. La reacción se extinguió con KHSO_4 acuoso y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener *tert*-butil (2-metil-1-(6-(3,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamido)propan-2-il)carbamato (36 mg, pureza 80%, rendimiento 55%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 455,3, hallado 456,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



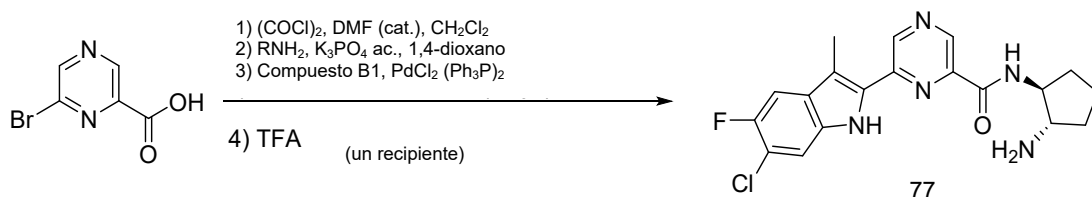
A una solución del Compuesto 76-6 (36 mg, 0,063 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 ml, 4 mmol, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se trituroó con

MeOH-CH₃CN, se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH-CH₃CN, y se secó para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 9,49 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 3H), 3,55 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,40 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,00 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₀H₂₉N₅O 355,2, hallado 356,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 77: *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida



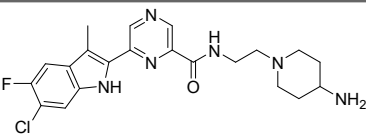
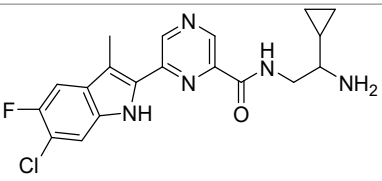
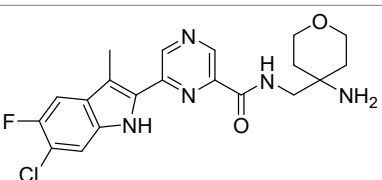
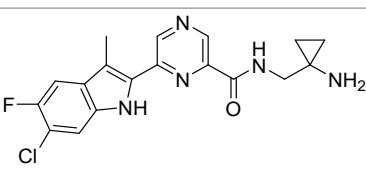
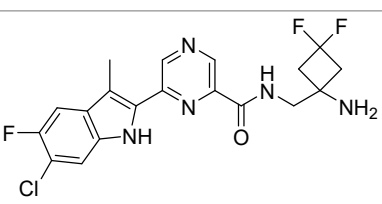
El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:



A una suspensión de ácido 6-bromopirazin-2-carboxílico (25 mg, 0,123 mmol) en CH₂Cl₂ (0,31 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,043 ml, 0,493 mmol) y una gota de DMF a 0 °C (reacción exotérmica). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 20 minutos y luego se concentró en vacío.

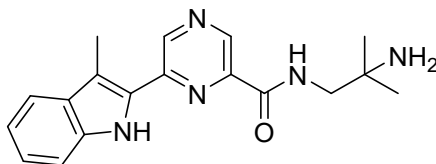
A una solución de *tert*-butil ((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil)carbamato (0,034 mg, 0,172 mmol, CAS 586961-34-4) y K₃PO₄ acuoso (0,31 ml, 0,62 mmol, 2M) en 1,4-dioxano (0,31 ml) se añadió la solución preparada del -COCl en 1,4-dioxano (0,31 ml) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de ser agitado durante 30 minutos, el recipiente de reacción se lavó con argón antes de añadir *tert*-butil 6-cloro-5-fluoro-3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato (76 mg, 0,185 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,3 mg, 6,16 μmol). La mezcla obtenida se agitó a 95 °C durante 2 h. La capa orgánica se filtró con un filtro de cartucho S-TMT para remover el Pd residual y luego se evaporó hasta sequedad. El material bruto obtenido luego se trató con TFA (0,25 ml) durante 2 horas hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (19,7 mg, rendimiento 31%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,75 (dd, J = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,38 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,13 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 3H), 1,69 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,3. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₁₉ClF₅N₅O 387,1 hallado 388,3 [M+H]⁺.

Los Ejemplos 78-82 se prepararon a partir de la amina apropiada en forma análoga al Ejemplo 77.

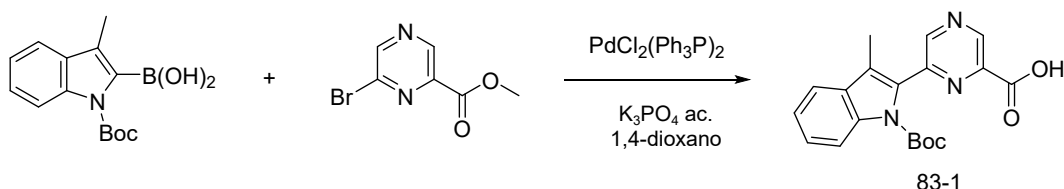
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
78	 <i>N</i>-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,48 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,12 (s, 3H), 7,72 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,34 (m, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,77 (m, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 73,8 (TFA), -127,4	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₄ ClFN ₆ O 430,2 hallado 431,4 [M+H] ⁺
79	 <i>N</i>-(2-amino-2-ciclopropiletíl)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,33 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 3,83 – 3,65 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 1,07 – 0,95 (m, 1H), 0,70 – 0,55 (m, 2H), 0,51 – 0,46 (m, 1H), 0,44 – 0,34 (m, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 73,5 (TFA), -127,4	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₁₉ ClFN ₅ O 387,1 hallado 388,3 [M+H] ⁺
80	 <i>N</i>-((4-aminotetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,84 (s, 1H), 9,34 (m, 2H), 9,11 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 6,3, 1,7 Hz, 1H), 3,82 – 3,75 (m, 6H), 3,74 – 3,66 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,79 – 1,70 (m, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 73,7 (TFA), -127,3	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₁ ClFN ₅ O ₂ 417,1 hallado 418,4 [M+H] ⁺
81	 <i>N</i>-((1-aminociclopropil)metil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,88 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,34 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,23 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 3,70 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,01 – 0,97 (m, 2H), 0,95 – 0,91 (m, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 73,5 (TFA), -127,4	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₇ ClFN ₅ O 373,1 hallado 374,3 [M+H] ⁺
82	 <i>N</i>-((1-amino-3,3-difluorociclobutil)metil)-6-(6-cloro-5-fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,82 (s, 1H), 9,53 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,46 (s, 3H), 7,73 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 3,84 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,17 – 3,10 (m, 2H), 2,99 – 2,92 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₁₇ ClF ₃ N ₅ O 423,1 hallado 424,4 [M+H] ⁺

	5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida		
--	--	--	--

Ejemplo 83: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-metil-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:

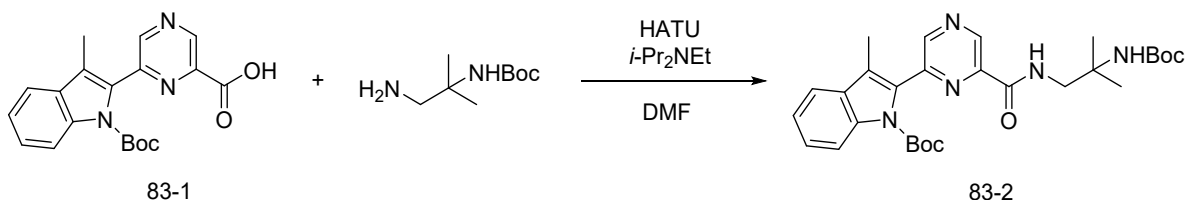


5

Una mezcla de ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-1H-indol-2-il)borónico (462 mg, 1,681 mmol, CAS 352359-20-7), metil 6-bromopirazin-2-carboxilato (304 mg, 1,401 mmol), y PdCl₂(Ph₃P)₂ (49 mg, 0,070 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) – K₃PO₄ acuoso (2,1 ml, 4,2 mmol, 2 M) se agitó a 120 °C durante 90 minutos en un vial de microondas. Se añadió NaOH (1 ml, 2 mmol 2 M) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador con agua y Et₂O, y se separó la capa acuosa. La capa acuosa se acidificó con KHSO₄ acuoso y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KHSO₄ acuoso y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se trituró con CH₃CN, y el producto precipitado se separó mediante filtración. El filtrado se concentró en vacío para obtener ácido 6-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxílico (315 mg, rendimiento 64%). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₁₉N₃O₄ 353,1, hallado 354,0 (M+H)⁺.

10

15



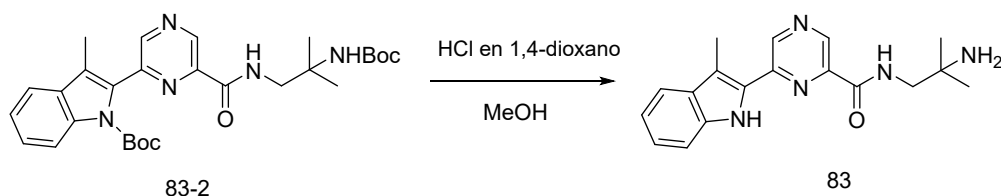
83-1

83-2

A una mezcla del Compuesto 83-1 (69 mg, 0,195 mmol) y *tert*-butil (1-amino-2-metilpropan-2-il)carbamoato (37 mg, 0,195 mmol) en DMF (0,6 ml) a temperatura ambiente se añadió *i*-Pr₂NEt (0,068 ml, 0,391 mmol) seguido de HATU (89 mg, 0,234 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de la dilución con EtOAc, la mezcla se lavó con KHSO₄ acuoso, agua, NaHCO₃ sat. ac., agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener *tert*-butil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-metil-1H-indol-1-

25

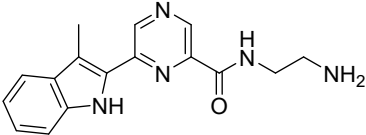
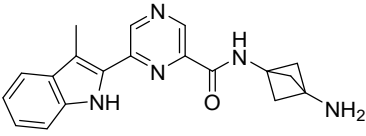
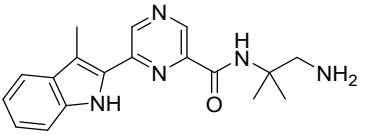
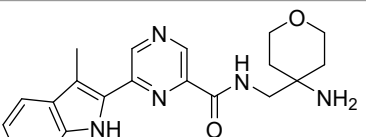
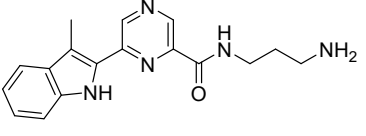
carboxilato (62 mg, rendimiento 60%). LCMS (ESI) m/z calculado para $C_{28}H_{37}N_5O_5$ 523,3, hallado 524,3 ($M+H$)⁺.

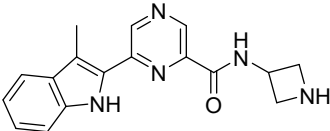
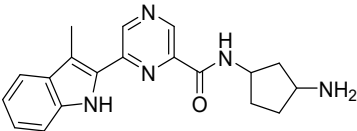
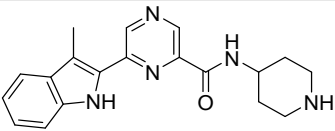
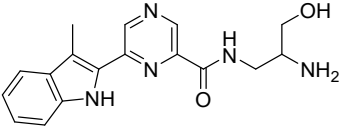


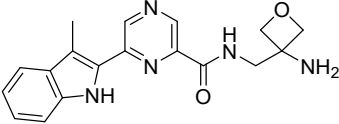
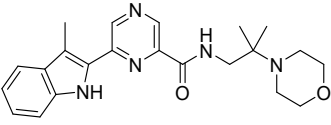
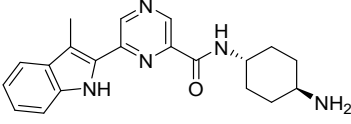
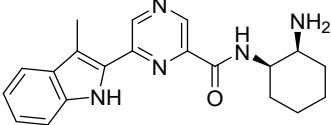
A una solución del Compuesto 83-2 (61 mg, 0,116 mmol) en MeOH (0,2 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 ml, 4 mmol, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se trituró con MeOH-CH₃CN, se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH-CH₃CN, y se secó para obtener el compuesto del título (31 mg, rendimiento 73%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,05 (s, 1H), 9,66 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 8,1, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 8,0, 6,9, 1,0 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{21}N_5O$ 323,2, hallado 324,0 [$M+H$]⁺.

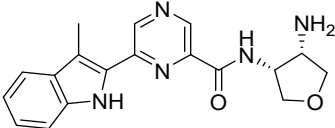
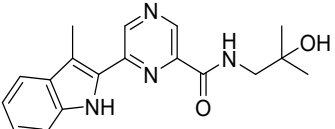
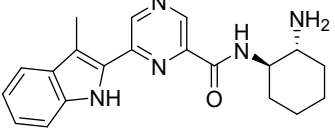
Los Ejemplos 84-101 se prepararon a partir de la amina apropiada en forma análoga al Ejemplo 83.

Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
84	<i>N</i>-((1-aminociclobutil)metil)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,64 (s, 1H), 9,50 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,14 (s, 3H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,27 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 6,9, 1,0 Hz, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,34 – 2,27 (m, 2H), 2,25 – 2,18 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 2H).	MS m/z calculado para $C_{19}H_{21}N_5O$ 335,2 hallado 336,3 [$M+H$] ⁺
85	<i>N</i>-(3-amino-3-metilbutil)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,98 (s, 1H), 9,65 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,15 (s, 3H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 3,52 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,94 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para $C_{19}H_{23}N_5O$ 337,2 hallado 338,2 [$M+H$] ⁺

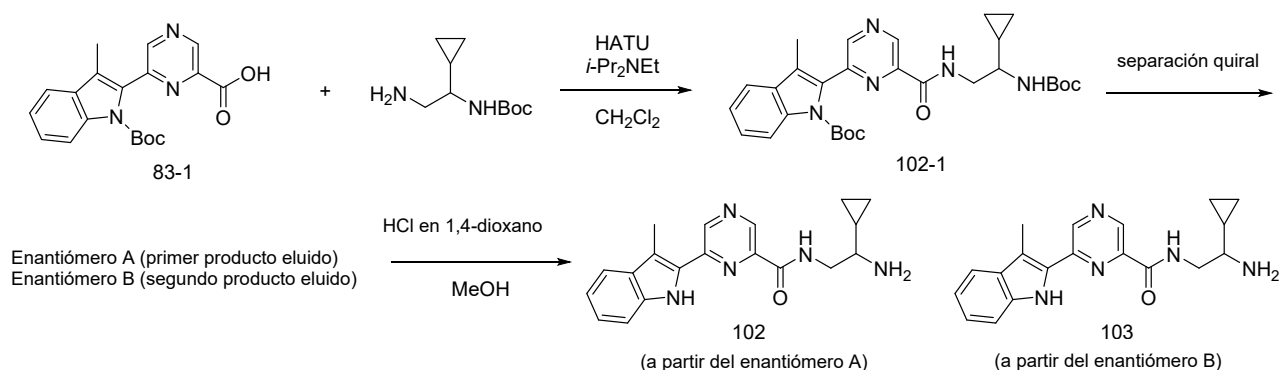
Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
86	 <i>N</i>-(2-aminoetil)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,03 (s, 1H), 9,70 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,70 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,12 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O 295,1 hallado 296,0 [M+H] ⁺
87	 <i>N</i>-(3-aminobicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,79 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,32 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 9,00 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,85 (s, 3H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,46 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O 333,2 hallado 334,1 [M+H] ⁺
88	 <i>N</i>-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,91 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (s, 3H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,37 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O 323,2 hallado 324,0 [M+H] ⁺
89	 <i>N</i>-((4-aminotetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,59 (s, 1H), 9,39 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 3,82 – 3,77 (m, 4H), 3,71 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 8,3, 3,4 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,86 (dt, <i>J</i> = 14,0, 4,3 Hz, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂ 365,2 hallado 366,3 [M+H] ⁺
90	 <i>N</i>-(3-aminopropil)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,59 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,86 (s, 3H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,59 – 3,44	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O 309,2 hallado 310,0 [M+H] ⁺

Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
		(m, 2H), 2,94 – 2,89 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,01 – 1,85 (m, 2H).	
91	 <i>N</i>-(azetidin-3-il)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,54 (s, 1H), 9,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 4,92 – 4,82 (m, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 4H), 2,69 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O 307,1 hallado 308,2 [M+H] ⁺
92	 <i>N</i>-(3-aminociclopentil)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,69 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,37 – 4,29 (m, 1H), 3,65 – 3,57 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,14 – 1,90 (m, 3H), 1,85 – 1,73 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O 335,2 hallado 336,3 [M+H] ⁺
93	 6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)-<i>N</i>-(piperidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,88 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,11 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,77 (br, 1H), 8,61 (br, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,25 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,9, 1,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 2H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 2H), 2,03 – 1,91 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O 335,2 hallado 336,0 [M+H] ⁺
94	 <i>N</i>-(2-amino-3-hidroxipropil)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,59 (s, 1H), 9,35 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,99 (s, 3H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,75 – 3,60 (m, 6H), 2,69 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₂ 325,2 hallado 326,3 [M+H] ⁺

Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
95	 <i>N</i>-((3-aminooxetan-3-yl)methyl)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,60 (s, 1H), 9,62 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,62 (s, 3H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,71 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 4,64 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 2,71 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ 337,2 hallado 338,3 [M+H] ⁺
96	 6-(3-Metil-1<i>H</i>-indol-2-il)-<i>N</i>-(2-metil-2-morfolinopropil)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,69 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,35 – 9,25 (m, 2H), 9,07 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 2H), 3,83 – 3,72 (m, 4H), 3,67 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂ 393,2 hallado 394,3 [M+H] ⁺
97	 <i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-aminociclohexil)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,88 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,95 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 3H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,92 – 3,80 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,08 – 2,03 (m, 2H), 2,02 – 1,96 (m, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O 349,2 hallado 350,1 [M+H] ⁺
98	 (<i>rac</i>)-<i>N</i>-((1<i>r</i>,2<i>s</i>)-2-aminociclohexil)-6-(3-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,11 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 3H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,91 – 1,60 (m, 5H), 1,56 – 1,43 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O 349,2 hallado 350,1 [M+H] ⁺

Ejemplo	Estructura	RMN	LC-MS
99	 (rac)-N-((3r,4s)-4-aminotetrahydrofuran-3-il)-6-(3-metil-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,23 (s, 1H), 9,55 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,54 (s, 3H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 5,02 (quint, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,16 – 4,11 (m, 3H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 2,69 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ 337,2 hallado 338,0 [M+H] ⁺
100	 N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(3-metil-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,78 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,49 (dt, <i>J</i> = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,25 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 6,9, 1,0 Hz, 1H), 3,40 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,17 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ 324,2 hallado 325,0 [M+H] ⁺
101	 (rac)-N-((1r,2r)-2-aminociclohexil)-6-(3-metil-1H-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,13 (s, 1H), 9,37 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,98 (s, 3H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,04 – 3,98 (s, 1H), 3,52 – 3,44 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,12 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,74 (m, 3H), 1,52 – 1,44 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O 349,2 hallado 350,1 [M+H] ⁺

Los Ejemplos 102 y 103 se prepararon de la siguiente manera:



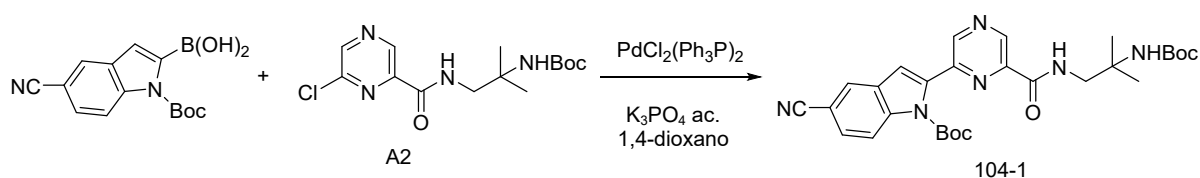
tert-butil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropiletil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Compuesto 105-1) se preparó de forma análoga al Ejemplo 83. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₉H₃₇N₅O₅ 535,3, hallado 536,4 (M+H)⁺.

La separación quiral del Compuesto racémico 102-1 se realizó mediante SFC quiral preparativa (fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 21 x 250 mm, 5 μm, fase móvil: A CO₂, B *i*-PrOH, método isocrático=20% B) para producir el enantiómero A como el primer producto eluido y el enantiómero B como el segundo producto eluido. Cada enantiómero se trató con HCl en 1,4-dioxano (1 ml, 4 M) en MeOH (1 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la concentración, el residuo se trituró con Et₂O, se recolectó por filtración, y se secó para obtener el Ejemplo 102 y 103 respectivamente.

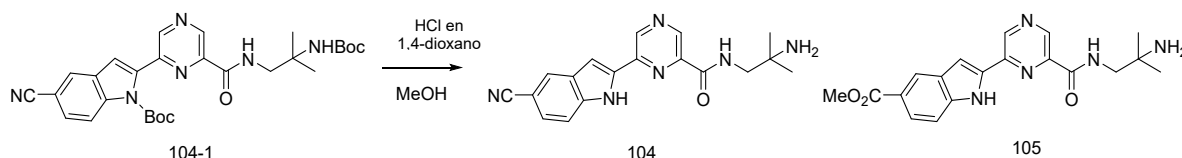
Ejemplo 102: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (s, 1H), 9,69 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,18 (s, 3H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 8,0, 6,9, 1,0 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,73 – 2,70 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,05 (tt, J = 8,9, 3,8 Hz, 1H), 0,67 – 0,54 (m, 2H), 0,51 – 0,46 (m, 1H), 0,43 – 0,38 (m, 1H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₂₁N₅O 335,2, hallado 336,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 103: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,95 (s, 1H), 9,66 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,16 (s, 3H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 8,0, 6,9, 1,0 Hz, 1H), 3,76 (td, J = 6,3, 5,8, 2,3 Hz, 2H), 2,73 – 2,70 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,11 – 1,00 (m, 1H), 0,66 – 0,54 (m, 2H), 0,51 – 0,46 (m, 1H), 0,43 – 0,37 (m, 1H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₂₁N₅O 335,2, hallado 336,2 [M+H]⁺.

Los Ejemplos 104 y 105 se prepararon de la siguiente manera:



Se colocó en un vial una mezcla de ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-ciano-1*H*-indol-2-il)borónico (57 mg, 0,199 mmol, CAS 475102-15-9), el Compuesto A2 (42 mg, 0,127 mmol), y PdCl₂(Ph₃P)₂ (4,4 mg, 0,0063 mmol). El vial se purgó con N₂, y se taponó. A esta mezcla se añadieron 1,4-dioxano (0,3 ml) y K₃PO₄ acuoso (0,19 ml, 0,38 mmol, 2 M). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 50%) para obtener *tert*-butil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-5-ciano-1*H*-indol-1-carboxilato (37 mg, rendimiento 54%). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₈H₃₄N₆O₅ 534,3, hallado 535,2 (M+H)⁺.

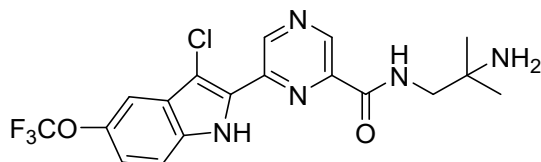


A una suspensión del Compuesto 104-1 (37 mg, 0,068 mmol) en MeOH (0,2 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (0,7 ml, 2,8 mmol, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de que se concentró la mezcla, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 104 (14,6 mg, rendimiento 47%) y el Ejemplo 105 (1,3 mg, rendimiento 3,6%).

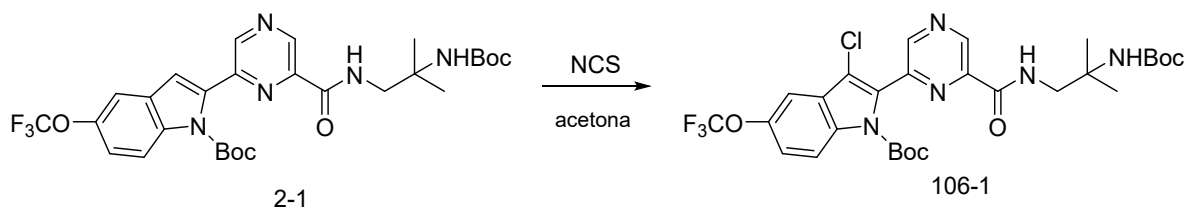
Ejemplo 104: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,47 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,31 – 8,27 (m, 1H), 7,89 (s, 3H), 7,76 – 7,73 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ 334,2 hallado 335,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 105: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,30 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,44 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ 367,2, hallado 368,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

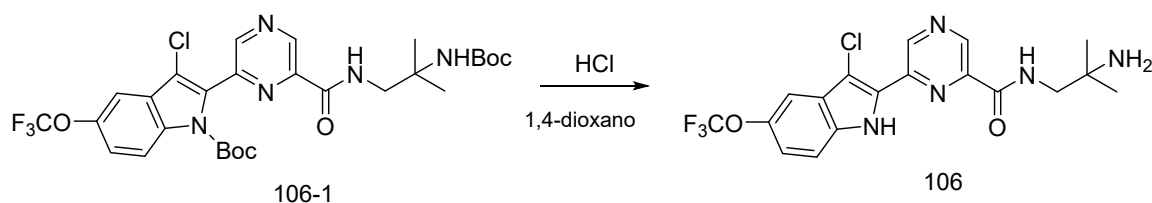
Ejemplo 106: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:

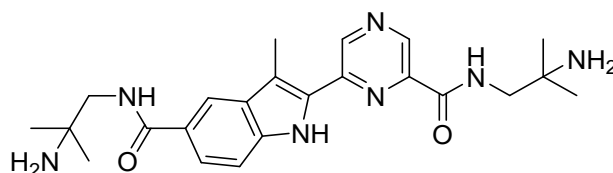


A una solución del Compuesto 2-1 (500 mg, 0,842 mmol) en acetona (5 ml) a 0 °C se añadió NCS (248 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió con NaHCO_3 saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / hexano gradiente 10 a 15%) para obtener *tert*-butil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-cloro-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-1-carboxilato (300 mg, rendimiento 57%). LCMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_6$ 627,2, hallado 628,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

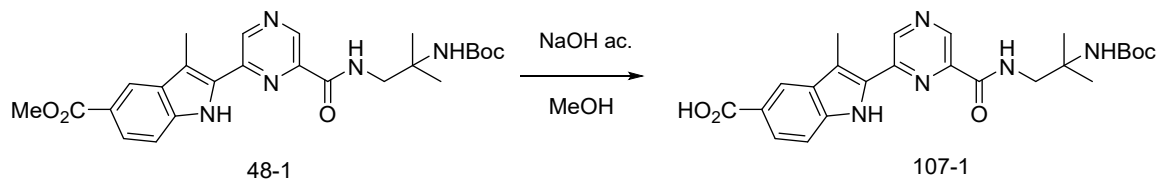


A una solución del Compuesto 106-1 (80 mg, 0,608 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 ml, 4 M) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se trituroó con dietil éter para dar el producto bruto, el cual se purificó ulteriormente mediante HPLC preparativa (columna; ZORBAX (150 mm x 21,2 mm), 5,0 μ), fase A: 0,1% HCl en agua, fase B: CH₃CN (%A: 0, 2, 10, %B: 30, 35, 55) para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento 37%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,34 (s, 1H), 9,97 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,18 (s, 3H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H). ¹⁹F RMN (470 MHz, DMSO-*d*₆) δ -57,0. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₇ClF₃N₅O₂ 427,1 hallado 428,3 [M+H]⁺.

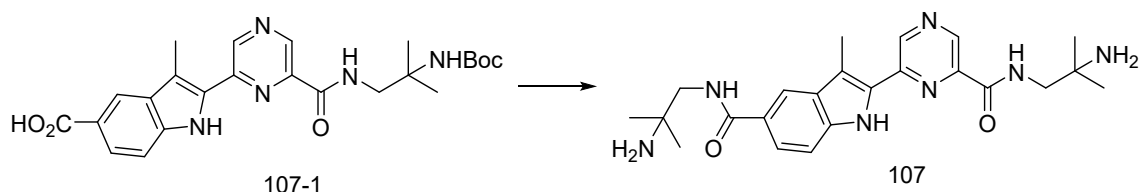
Ejemplo 107: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-2-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-metil-1*H*-indol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:

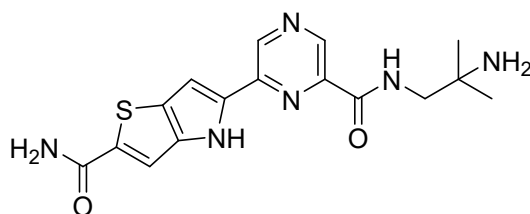


A una suspensión de metil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-metil-1*H*-indol-5-carboxilato (Compuesto 48-1) (68 mg, 0,141 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió NaOH acuoso (0,4 ml, 0,8 mmol, 2 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a 80 °C durante 1,5 h. Se añadió THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y Et₂O, y la mezcla obtenida se acidificó con KHSO₄ acuoso. El producto obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener ácido 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-3-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (65 mg, rendimiento 99%). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₄H₂₉N₅O₅ 467,2, hallado 468,1 (M+H)⁺.

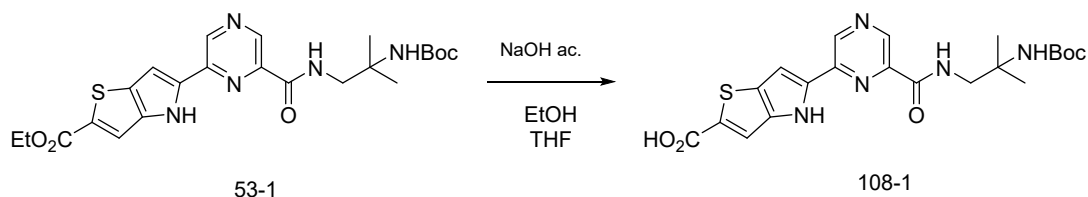


A una mezcla del Compuesto 107-1 (34 mg, 0,093 mmol) y *tert*-butil (1-amino-2-metilpropan-2-il)carbamato (21 mg, 0,111 mmol) en DMF (0,4 ml) se añadió *i*-Pr₂NEt (0,032 ml, 0,185 mmol) seguido de HATU (53 mg, 0,139 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Después de la dilución con EtOAc, la mezcla se lavó con KHSO₄ acuoso, agua, NaHCO₃ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc / heptano gradiente 0 a 80%) para obtener *tert*-butil (1-(6-(5-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)-3-metil-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamido)-2-metilpropan-2-il)carbamato (LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₃₃H₄₇N₇O₆ 637,4, hallado 638,4 (M+H)⁺), el cual se trató con HCl en 1,4-dioxano en MeOH a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la concentración, el residuo se trituró con MeOH-CH₃CN, se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH-CH₃CN, y se secó para obtener el compuesto del título (11,9 mg, rendimiento 25% en 2 pasos). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,80 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,76 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 3H), 7,90 (s, 3H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,34 (s, 6H), 1,30 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₃H₃₁N₇O₂ 437,3 hallado 438,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 108: 5-(6-((2-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-2-carboxamida

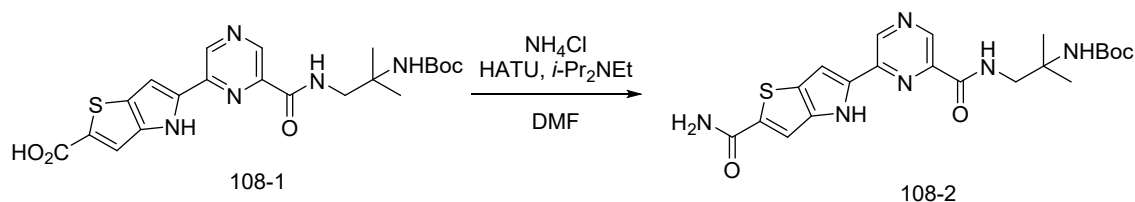


El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:

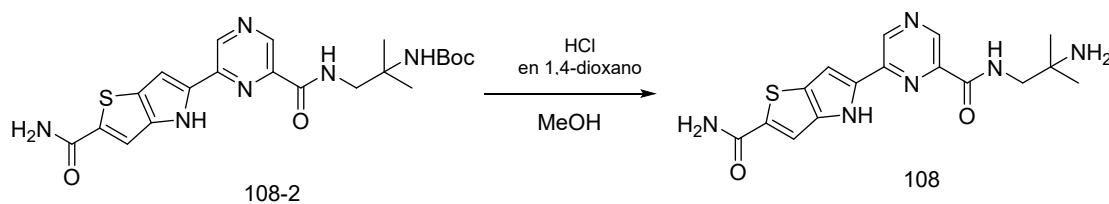


A una solución de etil 5-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-2-carboxilato (Compuesto 53-1) (60 mg, 0,123 mmol) en EtOH (0,2 ml) - THF (0,5 ml) se añadió NaOH acuoso (0,123 ml, 0,246 mmol, 2 M). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 13

horas, se añadieron KOH (51 mg en 0,13 ml de agua) y EtOH (0,23 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. La mezcla se transfirió a un embudo separador usando Et₂O y agua. Se separó la capa acuosa. Se extrajo con agua la capa de Et₂O. Las capas acuosas combinadas se lavaron nuevamente con Et₂O. La capa acuosa se acidificó con KHSO₄ acuoso y se extrajo con EtOAc (x2). El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío para obtener ácido 5-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-4H-tieno[3,2-*b*]pirrol-2-carboxílico (53 mg, rendimiento 93%). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₁H₂₅N₅O₅S 459,2, hallado 460,2 (M+H)⁺.

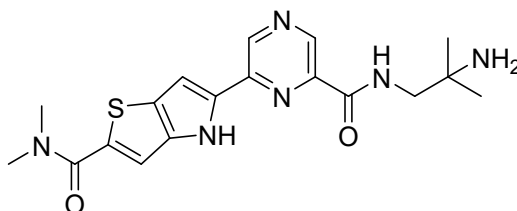


A una solución del Compuesto 108-1 (26 mg, 0,057 mmol) y cloruro de amonio (6,1 mg, 0,113 mmol) en DMF (0,2 ml) se añadió *i*-Pr₂NEt (0,039 ml, 0,226 mmol) seguido de HATU (32 mg, 0,085 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de diluirla con EtOAc, la mezcla se lavó con KHSO₄ acuoso, agua, NaHCO₃ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con MeOH-CH₃CN, se recolectó mediante filtración, se lavó con CH₃CN, y se secó para obtener *tert*-butil (1-(6-(2-carbamoil-4H-tieno[3,2-*b*]pirrol-5-il)pirazin-2-carboxamido)-2-metilpropan-2-il)carbamoilato (23 mg, rendimiento 90%). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₁H₂₆N₆O₄S 458,2, hallado 459,3 (M+H)⁺.



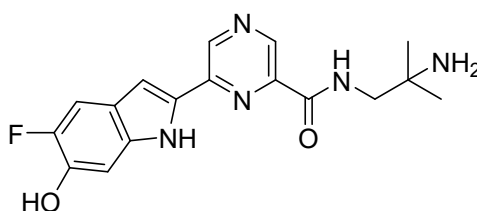
A una suspensión del Compuesto 108-2 (23 mg, 0,050 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 ml, 4 mmol, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se trituró con MeOH-CH₃CN, se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH-CH₃CN, y se secó para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,62 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,58 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₈N₆O₂S 358,1 hallado 359,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 109: 5-(6-((2-amino-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-N,N-dimetil-4H-tieno[3,2-*b*]pirrol-2-carboxamida.

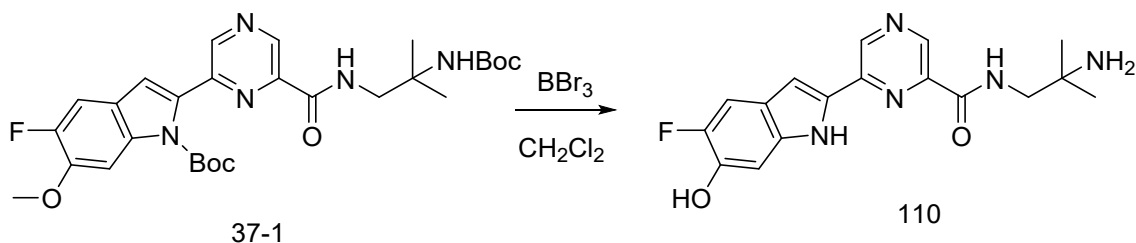


El Ejemplo 109 se preparó a partir de ácido 5-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-4*H*-tieno[3,2-*b*]pirrol-2-carboxílico de forma análoga al Ejemplo 108. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 9,57 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,58 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,18 (s, 6H), 1,33 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₂₂N₆O₂S 386,2 hallado 387,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 110: *N*-(2-amino-2-metilpropil)-6-(5-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)pirazin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la siguiente manera:



A una solución de *tert*-butil 2-(6-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)carbamoil)pirazin-2-il)-5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato (Compuesto 37-1) (60 mg, 0,131 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió BBr₃ (0,3 ml, 0,393 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó de -78 °C a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió con MeOH, y la mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: A = 0,1% HCOOH en agua B = CH₃CN Columna: LUNA C18 (250 mm x 19 mm), 4,0 μ caudal: 15 ml/min) para obtener el compuesto del título. ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -142,8. LCMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₈FN₅O₂ 343,1, hallado 344,1 [M+H]⁺.

ENSAYOS Y DATOS BIOLÓGICOS

Mediante los siguientes métodos *in vitro* se puede evaluar la actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, exhibe valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, según se indica en los ensayos que se brindan en las secciones a continuación, y por lo tanto, está indicado

para el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades relacionadas con un plasmodio, por ejemplo, malaria.

El siguiente ensayo que ilustra la invención no limita de manera alguna el alcance de la invención. Este ensayo de proliferación parasitaria mide el aumento del contenido de ADN parasitario usando un tinte de ADN intercalante, SYBR Green®.

Se cultiva la cepa *P. falciparum* 3D7 P en medio de cultivo completo hasta que la parasitemia alcanza 3% a 8% con eritrocitos humanos O+. Se dispensan 20 µl de medio de cribado en placas de ensayo de 384 pocillos. Luego, se transfieren 50 nl de compuestos de la invención (en DMSO), inclusive controles antimalaria (mefloquina, pirimetanina y artemisinina) a las placas de ensayo, como así también DMSO solo para servir como control negativo de la inhibición. Luego, se dispensan en las placas de ensayo 30 µl de una suspensión de eritrocitos infectados con *P. falciparum* 3D7 en medio de cribado de forma tal que el hematocrito final es 2,5% con una parasitemia final de 0,3%. Las placas se colocan en una incubadora a 37 °C durante 72 horas en un ambiente con bajo oxígeno que contiene una mezcla de gases conformada por 93% N₂, 4% CO₂ y 3% O₂. Se dispensa en las placas 10 µl de tampón de lisis (saponina, tritón-X, EDTA) que contiene una solución 10X de SYBR Green I® en medio RPMI. Las placas se tapan y se mantienen a temperatura ambiente durante toda la noche para la lisis de los eritrocitos infectados. La intensidad de la fluorescencia (excitación 425 nm, emisión 530 nm) se mide usando el sistema Envision™ (Perkin Elmer). Se calcula el porcentaje de inhibición de 50%, EC₅₀, de cada compuesto.

En la tabla a continuación se representa la actividad biológica para ciertos ejemplos: + >EC₅₀ 0,1 µM; EC₅₀ 0,1 µM > ++ >EC₅₀ 0,01 µM; +++ <EC₅₀ 0,01 µM.

Nro. de Ejemplo/Compuesto	Actividad Pf3D7
1	+++
2	++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	++

Nro. de Ejemplo/Compuesto	Actividad Pf3D7
12	++
13	++
14	++
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
22	++
23	++
24	++
25	++
26	++
27	++
28	++
29	++
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+

Nro. de Ejemplo/Compuesto	Actividad Pf3D7
42	+
43	+
44	+
45	+++
46	++
47	++
48	++
49	++
50	++
51	++
52	++
53	++
54	+
54	+
56	+
57	+
58	+++
59	+++
60	++
61	++
62	++
63	++
64	++
65	++
66	+
67	+
68	+
69	++
70	++
71	+

Nro. de Ejemplo/Compuesto	Actividad Pf3D7
72	+++
73	++
74	+++
75	+
76	++
77	+++
78	++
79	++
80	++
81	++
82	++
83	++
84	++
85	++
86	++
87	++
88	++
89	++
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+

Nro. de Ejemplo/Compuesto	Actividad Pf3D7
102	++
103	++
104	+
105	+
106	+++
107	+
108	+
109	+
110	+

Como se muestra en las Tablas precedentes, los compuestos de la invención tienen actividad sobre la diana. Los compuestos de la invención pueden retardar significativamente el aumento de la parasitemia.

- 5 Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritas en la presente tienen fines ilustrativos solamente y que a la luz de estas, diversas modificaciones y cambios se pondrán de manifiesto a los expertos en la técnica los cuales se han de incluir dentro del espíritu inherente a esta solicitud y del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente se incorporan a esta solicitud a modo
- 10 de referencia a todo efecto.