

AMIDAS BLOQUEADORAS DE NAV 1.7 Y/O NAV 1.8, SUS PROCESOS DE OBTENCIÓN, COMPOSICIONES, USOS, MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LOS MISMOS Y KITS

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a amidas bloqueantes de Nav 1.7 y/o Nav 1.8, sus procesos de obtención, composiciones que las contienen, usos, kits y métodos de tratamiento para tratar o prevenir patologías relacionadas con el dolor. La presente invención se encuentra en los campos de la química médica, la síntesis orgánica, así como en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el dolor.

Fundamentos de la Invención

[0002] El dolor fisiológico es un importante mecanismo de protección diseñado para alertar al organismo de lesiones reales o potenciales que pueden poner en riesgo su integridad. En términos generales, el dolor fisiológico se puede clasificar en dolor nociceptivo y dolor inflamatorio. El dolor nociceptivo se caracteriza por tener un umbral de activación elevado, que se mantiene hasta que se elimina el estímulo que lo generó. El dolor inflamatorio, que surge como respuesta al daño tisular, se caracteriza por un bajo umbral de activación y es consecuencia de la actividad de mediadores moleculares del proceso inflamatorio en la sensibilización de los nociceptores (Schaible. Langenbecks Arch. Surg. 2004, 389, 237). Cuando estos procesos nociceptivos permanecen en ausencia de estímulos nocivos o en respuesta a estímulos no nocivos perjudicial, el papel protector y reparador del dolor pierde su funcionalidad, configurando un cuadro desadaptativo de plasticidad neural y, como consecuencia, un estado patológico de dolor crónico. Entre los síndromes incluidos en esta clasificación, el dolor neuropático tiene una alta prevalencia e impacto en la actualidad (Smith. Pain. 2020, 161, 1:S127; Cavalli. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2019, 33:2058738419838383; Bouhassira. Rev Neurol (Paris). 2019, 175(1-2):16; Scholz. Nature Neurosci., 2002, 5,1062; Costigan. Annu. Rev. Neurosci., 2009, 32, 1).

[0003] El dolor neuropático es definido por la Asociación Internacional para el

Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) como el dolor iniciado o causado por una disfunción o lesión primaria en el sistema nervioso central y/o periférico (Dworkin. Clin. J. Pain, 2002, 18(6), 343). El dolor neuropático central proviene de lesiones de la médula espinal o enfermedades del sistema nervioso central como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson (Ducreux. Brain, 2006, 129, 963). El dolor neuropático periférico puede ser causado por traumatismos, trastornos metabólicos, neurotoxicidad química, infección o invasión tumoral, entre otros. Entre los síndromes de dolor neuropático más comunes se encuentran el dolor neuropático inducido por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada con infección viral, neuropatía secundaria a infiltración tumoral, neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia posquirúrgica. (paq. Curr. Pain Headache Rep., 2018, 22(2), 9).

[0004] Actualmente, no existe un tratamiento específico para el control de patologías relacionadas con el dolor neuropático, sin embargo, la alternativa de primera línea consiste en el uso de analgésicos opioides, y -como coadyuvantes- anestésicos locales, anticonvulsivos y antidepresivos. Sin embargo, los efectos adversos y la baja eficacia limitan drásticamente el uso de estos agentes en el control de diversas patologías relacionadas con el dolor (Kushnarev. Expert Opin. Investig. Drugs, 2020, 29(3), 259; Emery. Expert Opin. Ther. Targets, 2016, 20(8), 975).

[0005] Los canales de sodio dependientes de voltaje (Nav) juegan un papel clave en la transmisión de estímulos relacionados con el dolor. Estos canales se activan en respuesta a la despolarización de la membrana, lo que permite la generación y propagación de potenciales de acción en las neuronas (y otras células eléctricamente excitables) al controlar el flujo de iones de sodio a través de las membranas. Estructuralmente, los canales de sodio dependientes de voltaje son proteínas transmembrana heteroméricas que consisten en una subunidad α y dos subunidades β auxiliares. La subunidad α está organizada en cuatro dominios homólogos (I-IV) cada uno con seis segmentos transmembrana (S1-S6). El segmento S4 de cada dominio se caracteriza por tener una región conservada de residuos de arginina, que actúan como sensores del entorno eléctrico intra y extracelular de la neurona. Este mecanismo permite transformar

cambios en el campo eléctrico celular en cambios conformacionales específicos que, a su vez, regulan la activación, desactivación e inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje (Catterall. *Nat. Chem. Biol.*, 2020, 16, 1314; Wisedchaisri. *Cell.*, 2019, 178(4), 993; Clairfeuille. *Science*, 2019, 363, 1302).

[0006] En los mamíferos, se han identificado nueve subunidades α (Nav 1.1 – Nav 1.9) y cuatro subunidades β auxiliares ($\beta 1$ - $\beta 4$). Las subunidades α también pueden clasificarse según su susceptibilidad al bloqueo por tetrodotoxina (TTX), clasificándose en sensibles a tetrodotoxina (Nav 1.1, Nav 1.2, Nav 1.3, Nav 1.4, Nav 1.6 y Nav 1.7) o resistentes a tetrodotoxina (Nav 1.5, Nav 1.8 y Nav 1.9) (Lera-Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093; Bagal. *J. Med. Chem.*, 2013, 56(3), 593). Cada una de estas subunidades α tiene un perfil de expresión y función diferente, por lo que algunas de ellas son esenciales para el correcto funcionamiento de órganos como el corazón y/o el cerebro. De esta forma, el bloqueo no selectivo de estos canales se relaciona con varios tipos de efectos adversos, como migraña, epilepsia, parálisis y síndromes musculares y cardíacos, entre otros (Bagal. *J. Med. Chem.*, 2013, 56(3), 593; Bagal. *Channels*, 2015, 9(6), 360).

[0007] En términos generales, los canales de sodio se distribuyen principalmente en el sistema nervioso central y periférico, en las neuronas y la glía. Los canales de navegación 1.1, 1.2 y 1.3 se expresan principalmente en el cerebro. Los canales Nav 1.4 y Nav 1.5 se encuentran principalmente en los músculos esqueléticos y cardíacos, respectivamente. Los canales Nav 1.6 se expresan en los sistemas nerviosos central y periférico, mientras que los canales Nav 1.9 se expresan selectivamente en fibras nociceptivas de tipo C en el ganglio de la raíz dorsal. Por otro lado, los canales Nav 1.7 y Nav 1.8 se encuentran principalmente en el sistema nervioso periférico y están directamente relacionados con los procesos de transmisión del dolor (Ley. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(7), 1389; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera-Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093).

[0008] Los canales de sodio Nav 1.7 se expresan ampliamente en el epitelio olfativo, el ganglio simpático y el ganglio de la raíz dorsal, predominantemente en las fibras nociceptivas C y A δ . Una gran cantidad de evidencia respalda el importante papel de los canales de sodio Nav 1.7 en los procesos de transmisión

del dolor. Por ejemplo, las mutaciones relacionadas con la ganancia de función en el gen (SCN9A), que codifica el canal de sodio Nav 1.7, están asociadas con trastornos de dolor extremo, como insensibilidad al dolor congénita, trastorno de dolor extremo paroxístico y eritromelalgia primaria. Por otro lado, las mutaciones del gen de pérdida de función (SCN9A) están relacionadas con la insensibilidad congénita al dolor en individuos que, en términos generales, están libres de deterioro motor o cognitivo (Vetter. *Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 172, 73; Ahuja. *Science*, 2015, 350(6267), 1491; Kingwell. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18, 321; Safina. *J. Med. Chem.*, 2021, 64, 2953; Luo. *J. Med. Chem.*, 2019, 62, 831; Bankar. *Cell Reports*, 2018, 24, 3133).

[0009] Los canales de sodio Nav 1.8 se expresan más en el sistema nervioso periférico, en gran parte (pero no exclusivamente) en las fibras nociceptivas de tipo C en el ganglio de la raíz dorsal. Evidencias recientes que incluyen niveles elevados de expresión de Nav 1.8 en estados de dolor crónico, datos con animales Nav 1.8 *knockout* y actividad analgésica de oligodesoxinucleótidos desensibilizantes específicos para Nav 1.8, entre otros (Brown. *Bioorg. Med. Chem.*, 2019, 27(1), 230; Payne. *Br. J. Pharmacol.*, 2015, 172(10), 2654; Bagal. *Med. Chem. Lett.* 2015, 6(6) 650; Kort. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 407; Zhang. *Neuropharmacology*, 2010, 59, 201 y 207), avalan el papel del canal de sodio Nav 1.8 en el desarrollo y proceso de patologías relacionadas con el dolor (Kingwell. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18, 321; Lei. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(7), 1389; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera-Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093).

[0010] Por lo tanto, los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y Nav 1.8 se consideran objetivos terapéuticos prometedores para el tratamiento de trastornos relacionados con el dolor neuropático (Kornecook. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2017, 362, 146; Kingwell. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18, 321; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera-Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093; Deuis. *Neurofarmacology*, 2017, 127, 87 y 108; Kushnarev. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2020, 29(3), 259; McKerrall. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.*, 2018, 28, 3141; Emery. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2016, 20(8), 975; Bagal. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.*, 2014, 24, 3690).

[0011] Un gran número de compuestos han sido descritos en la literatura por su

capacidad para actuar como bloqueadores de los canales de sodio Nav 1.7 y 1.8, sin embargo, presentan una gran diversidad estructural, hecho que no permite establecer un grupo farmacofórico en común.

[0012] La literatura de patentes contiene varios ejemplos de compuestos que actúan como bloqueadores de los canales de sodio. En particular, los bloqueadores de los canales de sodio selectivos de Nav 1.7 se describen en los documentos US10550080, US9765029 y US10000475. Además, algunos documentos describen bloqueadores selectivos de canales de sodio Nav 1.8 como WO2020261114, WO2020092667, US9163042, WO2014120808, WO2014120815, WO2018213426, WO2019014352, WO2015006280 y US7928107. Estos documentos describen compuestos con estructuras distintas de la presente invención.

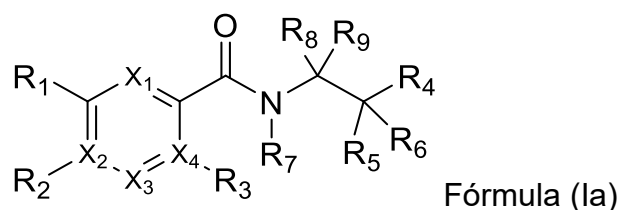
[0013] Además, existen documentos de patente que describen bloqueadores duales de Nav 1.7 y 1.8, incluidos WO2018235851, US8629149, JP2017001991 que describen, respectivamente, piridil aminas, derivados de oxopiperazina y benzoxazolonas. Sin embargo, todos estos documentos divulgan compuestos con estructuras y características fisicoquímicas distintas de la presente invención.

[0014] En este contexto, es ventajoso desarrollar nuevas alternativas de compuestos que puedan actuar como bloqueadores de Nav 1.7 y/o Nav 1.8 que tengan una acción farmacológica adecuada y, preferentemente, proporcionen efectos adversos mitigados. Por lo tanto, la presente invención se refiere a amidas como alternativa y/o complemento al tratamiento de enfermedades relacionadas con el dolor.

Sumario de la invención

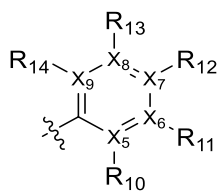
[0015] La presente invención describe amidas con actividad bloqueadora de los canales Nav 1.7 y/o 1.8 contra patologías relacionadas con el dolor, además de composiciones, usos, kits, métodos de tratamiento y procesos de preparación relacionados.

[0016] La presente invención se refiere a compuesto(s) de Fórmula (Ia):



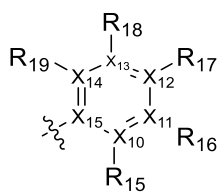
o una de sus sales, hidratos, solvatos, ésteres e isómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

- X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
- cuando al menos uno de los sustituyentes X₂, X₄ es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R₂, R₃) es nulo;
- cuando dos de los sustituyentes X₁, X₂, X₃ y X₄ son nitrógeno, los otros sustituyentes X₁, X₂, X₃ o X₄ deben ser carbono o CH;
- R₁ es:

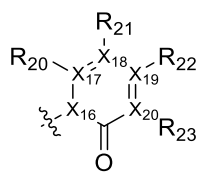


, donde:

- X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
- cuando al menos uno de los sustituyentes X₅, X₉ es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R₁₀, R₁₄) es nulo;
- R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, -OCD₂CD₃ o -OCD₃;
- R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, alcoxi C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆;
- R₄ es:



o



, en que

- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₅, X₁₆, X₁₇, X₁₈, X₁₉ y X₂₀ se seleccionan

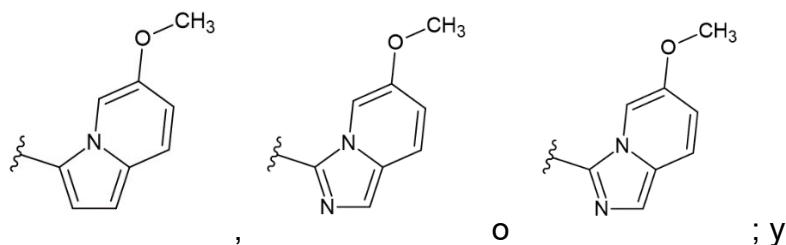
independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde
 - cuando al menos uno de los sustituyentes X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{17} , X_{18} , X_{19} o X_{20} es N o CH, el R correspondiente (R_{15} - R_{23}) es nulo;

- R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxígeno, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, $-OCD_2CD_3$ u $-OCD_3$;

- R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, carbonilo, amina, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, donde

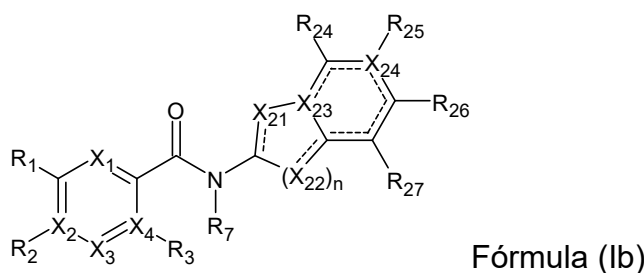
- cuando R_5 o R_6 sean carbonilo, el otro R será nulo;

- o R_4 , R_5 y R_6 forman juntos un de los siguientes bicíclos:



- R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado.

La presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (Ib):



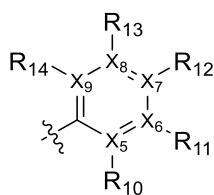
o una de sus sales, hidratos, solvatos, ésteres e isómeros farmacéuticamente aceptables, donde

- X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:

- cuando al menos uno de los sustituyentes X_2 , X_4 es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R_2 , R_3) es nulo;

- cuando dos de los sustituyentes X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son nitrógeno, los otros sustituyentes X_1 , X_2 , X_3 o X_4 deben ser carbono o CH;

- R₁ es:



, donde

- X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
 - cuando al menos uno de los sustituyentes X₅, X₉ es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R₁₀, R₁₄) es nulo;
- R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, -OCD₂CD₃ o -OCD₃;
- R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, alcoxi C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;
- R₇ se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado;
- X₂₁, X₂₂, X₂₃ y X₂₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH, nitrógeno, oxígeno o azufre o NCH₃, donde
 - cuando X₂₄ es nitrógeno o CH, R₂₅ es nulo;
- n es 1 o 2;
- R₂₄, R₂₅, R₂₆ y R₂₇ se seleccionan independientemente de los grupos que consisten en hidrógeno, halógeno y alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado.

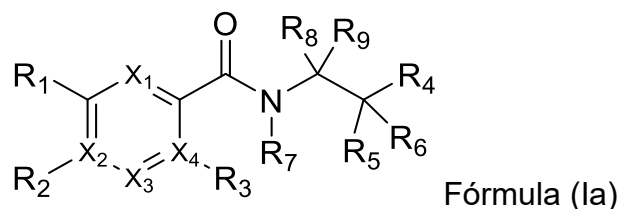
[0017] Además, la presente invención también se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) o una de sus sales, hidratos, solvatos e isómeros farmacéuticamente aceptables; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0018] Además, los kits según la presente invención pueden comprender tales composiciones y dispositivos de aplicación, que pueden incluir ampollas, jeringas y similares. Alternativamente, los kits de acuerdo con la presente invención comprenden más de un compuesto de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) dispuestos en una o más formas farmacéuticas, incluidos, entre otros, comprimidos, acompañados de instrucciones de administración.

[0019] La presente invención se refiere además a métodos para tratar, prevenir, aliviar, suprimir y/o controlar enfermedades relacionadas con el dolor neuropático. También se enseñan usos de compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) para preparar un medicamento para el tratamiento de afecciones relacionadas con el dolor neuropático. Finalmente, la presente invención enseña procesos para obtener compuesto(s) de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib).

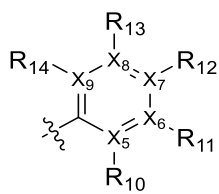
Descripción detallada de la invención

[0020] La presente invención presenta, en una primera modalidad, compuestos de Fórmula (Ia):



o una de sus sales, hidratos, solvatos, ésteres e isómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

- X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
- cuando al menos uno de los sustituyentes X₂, X₄ es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R₂, R₃) es nulo;
- cuando dos de los sustituyentes X₁, X₂, X₃ y X₄ son nitrógeno, los otros sustituyentes X₁, X₂, X₃ o X₄ deben ser carbono o CH;
- R₁ es:

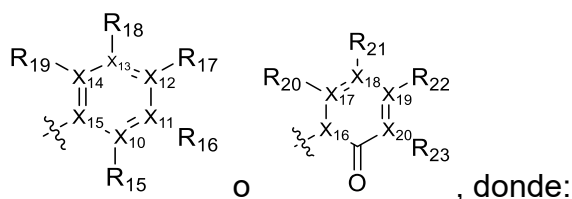


- X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
- cuando al menos uno de los sustituyentes X₅, X₉ es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R₁₀, R₁₄) es nulo; y
- R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que

consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, -OCD₂CD₃ o -OCD₃;

- R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

- R₄ es:

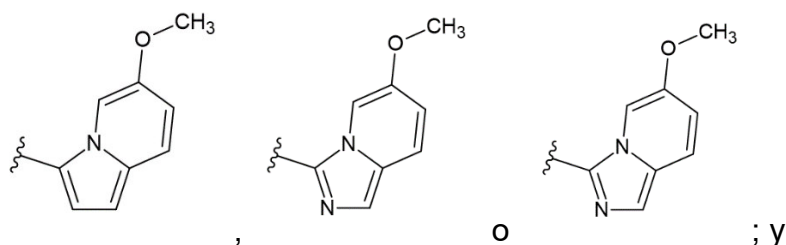


- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₅, X₁₆, X₁₇, X₁₈, X₁₉ y X₂₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde
- cuando al menos uno de los sustituyentes X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₇, X₁₈, X₁₉ o X₂₀ es N o CH, el R correspondiente (R₁₅-R₂₃) es nulo;

- R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxígeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, -OCD₂CD₃ u -OCD₃;

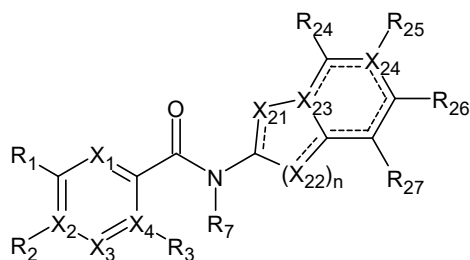
- R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, carbonilo, amina, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en donde cuando R₅ o R₆ son carbonilo, el otro R será nulo;

- o R₄, R₅ y R₆ forman juntos un de los siguientes biciclos:



- R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

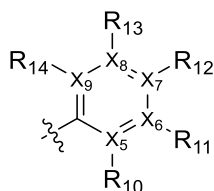
[0021] La presente invención presenta, en una segunda modalidad, compuestos de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

o una de sus sales, hidratos, solvatos, ésteres e isómeros farmacéuticamente aceptables, donde:

- X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
- cuando al menos uno de los sustituyentes X_2 , X_4 es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R_2 , R_3) es nulo;
- cuando dos de los sustituyentes X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son nitrógeno, los otros sustituyentes X_1 , X_2 , X_3 o X_4 deben ser carbono o CH;
- R_1 es:



, donde

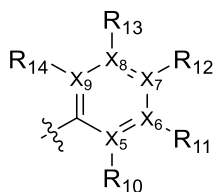
- X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
- cuando al menos uno de los sustituyentes X_5 , X_9 es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R_{10} , R_{14}) es nulo;
- R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C_1 - C_4 , haloalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, - OCD_2CD_3 o - OCD_3 ;
- R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, alcoxi C_1 - C_6 y alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado;
- R_7 se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado;

- X_{21} , X_{22} , X_{23} y X_{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH, CH_2 nitrógeno, oxígeno o azufre, donde
- cuando X_{24} es nitrógeno o CH, o R_{25} es nulo;
- n es 1 o 2;
- R_{24} , R_{25} , R_{26} y R_{27} se seleccionan independientemente de los grupos que consisten en hidrógeno, halógeno y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado.

[0022] Tal como se describe en la presente, los compuestos de la presente invención comprenden múltiples grupos variables (R, X_1 , etc.). Como reconocerá un experto en la técnica, las combinaciones de grupos contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable" en este contexto se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en la presente. En algunas modalidades, un compuesto estable o un compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

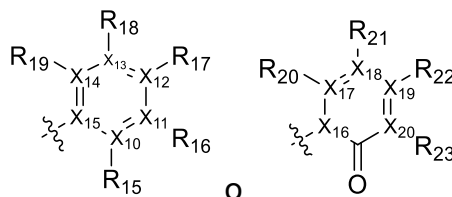
[0023] Además, se pretende que las estructuras químicas dibujadas en la presente se entiendan como entendería un experto en la técnica. Por ejemplo, con respecto a las Fórmulas III, IV, X, un experto en la técnica entendería que X_2 y X_3 están conectados por un enlace simple, aunque los enlaces entre estos grupos pueden estar ocultos por las etiquetas de los átomos en las estructuras químicas.

[0024] En una realización de la primera modalidad, X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en donde cuando al menos uno de los sustituyentes X_2 , X_4 es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R_2 , R_3) es nulo; y cuando dos de los sustituyentes X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son nitrógeno, los sustituyentes restantes X_1 , X_2 , X_3 o X_4 deben ser carbono



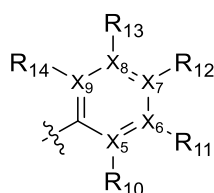
o CH. R_1 es $\text{X}_5, \text{X}_6, \text{X}_7, \text{X}_8$ y X_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en donde cuando al menos uno de los sustituyentes X_{5-9} es nitrógeno o CH, el R correspondiente ($R_{10}-R_{14}$) es nulo; $R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ y R_{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, -OCD₂CD₃ o -OCD₃;

[0025] En una realización, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;



[0026] En una realización, R_4 es: $\text{X}_{10}, \text{X}_{11}, \text{X}_{12}, \text{X}_{13}, \text{X}_{14}, \text{X}_{15}, \text{X}_{16}, \text{X}_{17}, \text{X}_{18}, \text{X}_{19}$ y X_{20} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en donde: cuando al menos uno de los sustituyentes $\text{X}_{10}, \text{X}_{11}, \text{X}_{12}, \text{X}_{13}, \text{X}_{14}, \text{X}_{17}, \text{X}_{18}, \text{X}_{19}$ o X_{20} es nitrógeno o CH, el R ($R_{15}-R_{23}$) correspondiente es nulo; y $R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxígeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, -OCD₂CD₃ u -OCD₃; R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, carbonilo, amina, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en donde: cuando R_5 o R_6 son carbonilo, el otro R sea nulo; y R_7, R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

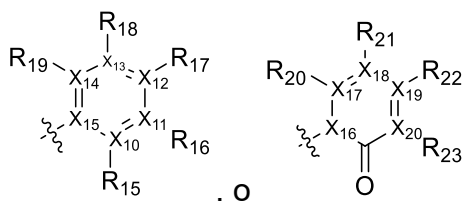
[0027] En una realización, $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$ y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono y nitrógeno.



En una realización, R_1 es: donde X_5 , X_6 , X_7 , X_8 y X_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono y nitrógeno. En una realización preferida, X_5 y X_8 son carbono o nitrógeno y X_6 , X_7 y X_9 son carbono.

[0028] En una modalidad, R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, hidroxilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, hidroximetilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ o $-\text{OCD}_3$. En una realización preferida, R_{10} es metilo, flúor o hidrógeno; R_{11} y R_{13} son hidrógeno; R_{12} es 1-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, metoxi, etoxilo, isopropoxi, difluorometoxi; R_{14} es metilo o hidrógeno.

[0029] Los R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amina, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxi. En una realización preferida, R_2 es hidrógeno o nulo cuando X_2 es nitrógeno; y R_3 es hidrógeno o nulo cuando X_4 es nitrógeno.



[0030] En una realización, R_4 es:

[0031] En una realización X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{15} , X_{16} , X_{17} , X_{18} , X_{19} y X_{20} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno. En una realización preferida, X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{15} , X_{17} , X_{18} , X_{19} y X_{20} son carbono o nitrógeno. En una realización preferida, X_{16} es nitrógeno.

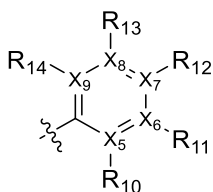
[0032] En una realización, R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, oxígeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-

hidroxietilo, 1-hidroxietilo, hidroximetilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ o $-\text{OCD}_3$. En una realización preferida, R_{15} es metilo, flúor, hidrógeno o nulo cuando X_{10} es nitrógeno; R_{16} es hidrógeno, metoxilo, $-\text{OCD}_3$ o nulo cuando X_{11} es nitrógeno; R_{17} es hidrógeno, metoxilo o nulo cuando X_{12} es nitrógeno; R_{18} es hidrógeno, 1-hidroxietilo, metoxilo, $-\text{OCD}_3$, o nulo cuando X_{13} es nitrógeno, R_{19} es hidrógeno, flúor o nulo cuando X_{14} es nitrógeno; R_{20} , R_{22} y R_{23} es hidrógeno; R_{21} es hidrógeno o metoxilo.

[0033] En una modalidad, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, carbonilo, amina, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo. En una modalidad preferida, R_5 y R_6 son hidrógeno, carbonilo, metilo, amina e hidroxilo, en donde cuando R_5 o R_6 son carbonilo, el otro R será nulo.

[0034] En una modalidad, R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. En una modalidad preferida, R_7 es hidrógeno, R_8 y R_9 son metilo o hidrógeno.

[0035] En una realización de la primera modalidad, X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en donde cuando al menos uno de los sustituyentes X_2 , X_4 es N o CH, el R correspondiente (R_2 , R_3) es nulo; y cuando dos de los sustituyentes X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son N, los sustituyentes restantes X_1 , X_2 , X_3 ou X_4 deben ser carbono o CH.



R_1 es: donde X_5 , X_6 , X_7 , X_8 y X_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono y nitrógeno. En una realización preferida, X_5 y X_8 son carbono o nitrógeno y X_6 , X_7 y X_9 son carbono.

[0036] En una modalidad, R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, hidroxilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, hidroximetilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ o $-\text{OCD}_3$. En una

realización preferida, R₁₀ es metilo, flúor o hidrógeno; R₁₁ y R₁₃ son hidrógeno; R₁₂ es 1-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, metoxi, etoxilo, isopropoxi, difluorometoxi; R₁₄ es metilo o hidrógeno.

[0037] En una realización, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amina, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxi. En una realización preferida, R₂ es hidrógeno o nulo cuando X₂ es nitrógeno; y R₃ es hidrógeno o nulo cuando X₄ es nitrógeno.

[0038] En una realización, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. En una realización preferida, hidrógeno o metilo.

[0039] En una realización, X₂₁, X₂₂, X₂₃ y X₂₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH, CH₂ nitrógeno, oxígeno o azufre. En una modalidad preferida, X₂₁ es CH, nitrógeno y oxígeno; X₂₂ es CH, CH₂, nitrógeno, oxígeno y azufre; X₂₃ es carbono o nitrógeno; X₂₄ es CH o nitrógeno.

[0040] En una realización, n es 1 o 2.

[0041] En una realización, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo o nulo cuando el respectivo X₂₁, X₂₂, X₂₃ o X₂₄ es CH, CH₂, nitrógeno, oxígeno o azufre. En una realización preferida, R₂₄ es hidrógeno, flúor, metoxilo; R₂₅ es hidrógeno, metoxilo, nulo cuando X₂₄ es CH o nitrógeno; R₂₆ es hidrógeno; R₂₇ es hidrógeno, metoxilo, fluoro.

[0042] En una realización preferida de la primera y segunda modalidades, el compuesto o compuestos de Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) se seleccionan del grupo o grupos que consisten en:

N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-isopropoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 1);

6-(4-(difluorometoxi)fenil)-*N*-(3,5-dimetoxifenetil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 2);

N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-etoxi-2-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 3);

N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-etoxi-2-metilfenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 4);

6-(4-etoxifenil)-*N*-(3-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 5);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-fluorofenetil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 6);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 7);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 8);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 9);
N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 10);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxoetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 11);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 12);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(3-(1-hidroxietil)fenetil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto
13);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)etil)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 14);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)fenetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 15);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 16);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-fluoro-5-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto
17);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 18);
6-(4-etoxifenil)-*N*-(5-metoxi-2-metilfenetil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto
19);
(*S*)-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)propan-2-il)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 20);
(*R*)-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)propan-2-il)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 21);
(*R*)-*N*-(2-(3,5-dimetoxifenil)propil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 22);

(*S*)-*N*-(2-(3,5-dimetoxifenil)propil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 23);

(*R*)-*N*-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 24);

(*S*)-*N*-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 25);

(*R*)-*N*-(2-amino-2-(3,5-dimetoxifenil)etil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 26);

(*S*)-*N*-(2-amino-2-(3,5-dimetoxifenil)etil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 27);

N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 28);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-(3,5-dimetoxifenetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 29);

N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 30);

N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 31);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 32);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 33);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 34);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-fluoro-5-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 35);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 36);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(5-metoxi-2-metilfenetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 37);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 38);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)pirazina-2-carboxamida

(Compuesto 39);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 40);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(3-(1-hidroxietil)fenetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 41);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)etil)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 42);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)fenetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 43);

N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto
44);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto
45);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-fluorofenetil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 46);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-(2-fluorofenetil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 47);

N-(2-fluorofenetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto
48);

N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto
49);

6-(4-(difluorometoxi)fenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 50);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 51);

N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 52);

N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 53);

(*S*)-6-(4-(difluorometoxi)fenil)-*N*-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 54);

(*S*)-*N*-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 55);

N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-

carboxamida (Compuesto 56);

N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 57);

N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 58);

N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(4-(1-hidroxietil)fenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 59);

6-(4-etoxifenil)-*N*-(4-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 60);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 61);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(7-fluoro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 62);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(5-fluoro-8-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 63);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 64);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 65);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(7-fluoro-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 66);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 67);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(8-fluoro-5-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 68);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 69);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 70);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-2-il)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 71);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(7-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 72);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida
(Composto 73);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(7-fluoro-4-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida
(Composto 74);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(7-fluoro-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-il)pirazina-2-
carboxamida (Composto 75);

6-(4-etoxifenil)-*N*-(4-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida
(Composto 76);

6-(4-etoxifenil)-*N*-(7-fluoro-4-metoxi-1*H*-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida
(Composto 77);

(*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(8-fluoro-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-
il)pirazina-2-carboxamida (Composto 78);

(*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(8-fluoro-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-
il)pirazina-2-carboxamida (Composto 79);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((6-metoxiindolizin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida
(Composto 80);

(*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)pirazina-
2-carboxamida (Composto 81);

(*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)pirazina-
2-carboxamida (Composto 82);

(*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-fluoro-4-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-
6-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 83);

(*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-fluoro-4-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-
ciclopenta[*c*]piridin-6-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 84);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((6-metoxiimidazo[1,5-*a*]piridin-3-il)metil)pirazina-2-
carboxamida (Composto 85);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((6-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil)pirazina-2-
carboxamida (Composto 86);

(*S*)-6-(6-(etoxi-*d*₅)piridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluorofenil)-2-idroxietyl)pirazina-2-
carboxamida (Composto 87);

(*R*)-6-(6-(etoxi-*d*₅)piridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluorofenil)-2-idroxietyl)pirazina-2-
carboxamida (Composto 88);

N-(2-fluorofenetyl)-6-(6-(metoxi-*d*₃)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida

(Composto 89);

N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(6-(metoxi-d3)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 90);

(*S*)-*N*-(2-(3,5-bis(metoxi-d3)fenil)-2-idroxi-etil)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 91);

(*S*)-*N*-(2-(3,5-bis(metoxi-d3)fenil)-2-idroxi-etil)-6-(6-(metoxi-d3)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 92);

(*S*)-*N*-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-idroxi-etil)-6-(4-(metoxi-d3)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 93);

N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(4-(metoxi-d3)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 94);

N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-(metoxi-d3)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 95);

(*S*)-*N*-(2-(3,5-bis(metoxi-d3)fenil)-2-idroxi-etil)-6-(4-(difluorometoxi)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 96);

(*S*)-6-(4-(etoxi-d5)fenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-(metoxi-d3)piridin-3-il)-2-idroxi-etil)pirazina-2-carboxamida (Composto 97);

(*R*)-6-(4-(etoxi-d5)fenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-(metoxi-d3)piridin-3-il)-2-idroxi-etil)pirazina-2-carboxamida (Composto 98);

(*S*)-*N*-(2-(3,5-bis(metoxi-d3)fenil)-2-idroxi-etil)-6-(4-(metoxi-d3)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 99);

6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)piridazina-4-carboxamida (Composto 100);

5-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)piridazina-3-carboxamida (Composto 101);

5-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)nicotinamida (Composto 102);

6-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)picolinamida (Composto 103);

2-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)isonicotinamida (Composto 104);

4-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)picolinamida (Composto 105);

2-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-4-carboxamida (Composto 106);

4-(4-etoxifenil)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-2-carboxamida (Composto 107);

6'-etoxi-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (Composto 108);

6'-etoxi-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida (Composto 109);

2-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-4-carboxamida (Composto 110);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)piridazina-4-carboxamida (Composto 111);

5-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)piridazina-3-carboxamida (Composto 112);

6'-etoxi-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida (Composto 113);

6-etoxi-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-[3,4'-bipiridina]-2'-carboxamida (Composto 114), y

4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-2-carboxamida (Composto 115).

[0043] En una realización de la primera modalidad y la segunda modalidad, los compuestos de Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) son bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y/o Nav 1.8. En una realización preferida de la primera modalidad, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) son bloqueadores duales de los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y Nav 1.8.

[0044] En una realización de la primera modalidad o segunda modalidad, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) pueden ser de naturaleza básica y, por consiguiente, las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener mediante la adición de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos no limitativos de ácidos orgánicos que se pueden utilizar son los ácidos fumárico, maleico, benzoico, láctico, entre otros. Entre los ácidos inorgánicos podemos mencionar

el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, entre otros.

[0045] En una realización de la primera modalidad o segunda modalidad, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) se pueden obtener en forma de cristales, que opcionalmente se pueden presentar como solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que el solvente se incorpora en proporciones estequiométricas o no a la red cristalina. En realizaciones adicionales, el solvente de la cristalización es agua, dando como resultado hidratos farmacéuticamente aceptables.

[0046] Finalmente, en una realización de la primera modalidad o segunda modalidad, los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) pueden exhibir más de un isómero, que incluye, entre otros, isomería espacial tal como isomería geométrica y óptica.

Definiciones:

[0047] Con el propósito de aclarar o dilucidar los términos usados en la presente invención, se presentan las siguientes definiciones, y el alcance no se limita a éstas.

[0048] El término "halógeno" se refiere a los elementos de la familia 7^a de la tabla periódica, que son: flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), astato (At) y teneso (Ts).

[0049] El término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pero no limitado a los mismos.

[0050] El término "alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a grupos alquilo unidos a un radical oxígeno tal como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, pero no limitado a los mismos.

[0051] El término "haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a grupos alquilo unidos a un oxígeno de raíz y al menos un halógeno tal como, por ejemplo, clorometoxilo, diclorometoxilo, triclorometoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo, pero no limitado a los mismos.

[0052] El término "hidroxialquilo C₂-C₄ lineal o ramificado" se refiere a grupos alquilo saturados, lineal o ramificados sustituidos con al menos un hidroxilo tal

como, por ejemplo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, isopropoxilo, pero no limitado a los mismos.

[0053] El término "-OCD₃" o "-OCD₂CD₃" se refiere a grupos alquilo unidos a un radical oxígeno en donde D se refiere a un átomo de deuterio.

[0054] El término "NCH₃" se refiere a un nitrógeno unido a un grupo alquilo C₁ (metil) a través de un enlace simple, en donde el nitrógeno se unirá a otros dos átomos del anillo a través de dos enlaces simples.

[0055] El término "carbonilo" se refiere al grupo funcional que consiste en un átomo de carbono unido a un átomo de oxígeno a través de un doble enlace.

[0056] En una tercera modalidad, la presente invención presenta una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto(s) de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) de la presente invención o una de sales, hidratos, solvatos y isómeros farmacéuticamente aceptables de estos; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0057] Se entiende por excipientes farmacéuticamente aceptables cualquier sustancia, distinta del principio activo farmacéutico, cuya seguridad se haya evaluado y que se añada intencionadamente a la forma de dosificación. Dichos excipientes se seleccionan de acuerdo con la forma de dosificación farmacéutica de interés, su vía de administración, compatibilidad fisicoquímica con el ingrediente activo y el efecto sobre la eficacia.

[0058] Además, dichos excipientes son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y se clasifican según su función, incluyendo sin limitación diluyentes, aglutinantes, disgregantes o disgregantes, lubricantes, suspensores, espesantes, solventes, tensioactivos, deslizantes, antiaglomerantes o agentes de flujo, agentes de recubrimiento, plastificantes, edulcorantes, dulcificantes, agentes de isotonicidad, tintes y pigmentos, conservantes, antioxidantes, agentes modificadores o controladores del pH, agentes complejantes, agentes quelantes, aromatizantes, flavorizantes, agentes modificadores de viscosidad, opacificantes, promotores de permeación, entre otros.

[0059] En una realización de la segunda modalidad, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por diversas vías, incluidas, entre otras, la oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular y rectal, pero no limitado a los mismos.

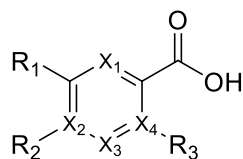
[0060] En una cuarta modalidad, la presente invención se caracteriza por el uso de compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) o una de sus sales, hidratos, solvatos y isómeros farmacéuticamente aceptables a preparar un fármaco para el tratamiento de patologías relacionadas con el dolor neuropático.

[0061] En una realización preferida de cuarta modalidad, dichas patologías se seleccionan del grupo que consiste en en dolor neuropático periférico, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada con infección viral, neuropatía secundaria a infiltración tumoral, neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia posquirúrgica.

[0062] En una quinta modalidad, la presente invención presenta un método para tratar, prevenir, aliviar, suprimir y/o controlar afecciones relacionadas con el dolor neuropático que comprende administrar una cantidad eficaz de compuesto(s) de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) o una sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida, el método es para tratar, prevenir, aliviar, suprimir y/o controlar el dolor neuropático periférico, la neuropatía inducida por quimioterapia, el dolor regional complejo, la neuropatía relacionada con una infección viral, la neuropatía secundaria a la infiltración tumoral, la neuropatía diabética, dolor del miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia posquirúrgica. En otra realización preferida, la administración de al menos un compuesto de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) se selecciona del grupo que comprende las vías oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular y rectal.

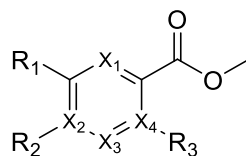
[0063] En una sexta modalidad de la invención, se proporcionan procesos para obtener compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) que comprenden los siguientes pasos:

(a) Formación del intermedio de Fórmula III:



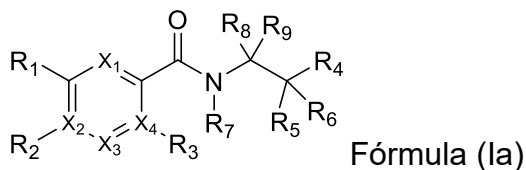
Fórmula III

a partir de la reacción de hidrólisis básica de un intermedio de Fórmula IV:

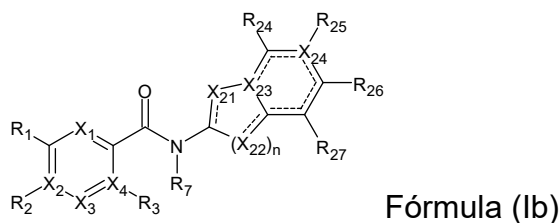


Fórmula IV

(b) obtención de compuestos de Fórmula Ia y Fórmula Ib:

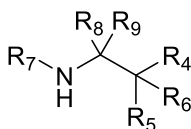


Fórmula (Ia)



Fórmula (Ib)

del acoplamiento de amida de los intermedios de Fórmula II:

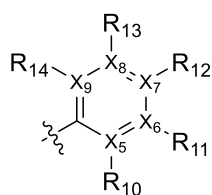


Fórmula II

y Fórmula III, con o sin la presencia de catalizador y un disolvente adecuado;

en que,

- X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
- cuando al menos uno de los sustituyentes X₂, X₄ es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R₂, R₃) es nulo;
- cuando dos de los sustituyentes X₁, X₂, X₃ y X₄ son nitrógeno, los otros sustituyentes X₁, X₂, X₃ o X₄ deben ser carbono o CH;
- R₁ es:

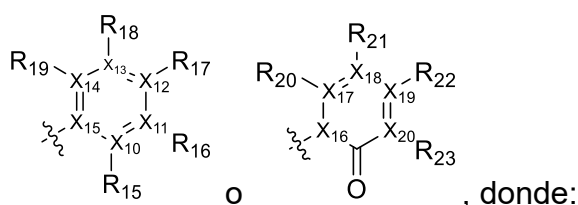


, donde:

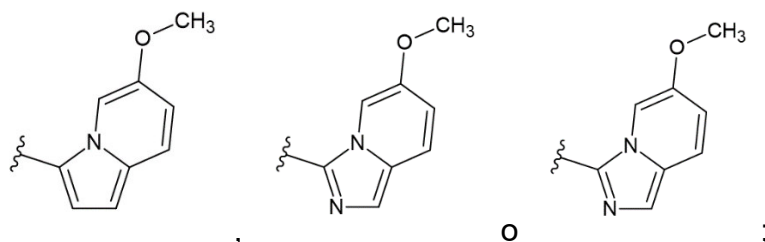
- X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste

en carbono, CH o nitrógeno, donde:

- cuando al menos uno de los sustituyentes X_5 , X_9 es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R_{10} , R_{14}) es nulo;
- R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxil, hidroxialquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, -OCD₂CD₃ o -OCD₃;
- R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, alcoxi C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆;
- R_4 es:



- X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{15} , X_{16} , X_{17} , X_{18} , X_{19} y X_{20} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde
- cuando al menos uno de los sustituyentes X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{17} , X_{18} , X_{19} o X_{20} es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R_{15} - R_{23}) es nulo;
- R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxígeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, -OCD₂CD₃ u -OCD₃;
- R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, carbonilo, amina, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, donde
- cuando R_5 o R_6 sean carbonilo, el otro R será nulo;
- o R_4 , R_5 y R_6 forman juntos un de los siguientes biciclos:



- X_{21} , X_{22} , X_{23} y X_{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH, CH₂, nitrógeno, oxígeno, azufre o NCH₃, donde

- cuando X_{24} es nitrógeno o CH, R_{25} es nulo;
- n es 1 o 2; y
- R_{24} , R_{25} , R_{26} y R_{27} se seleccionan independientemente de los grupos que consisten en hidrógeno, halógeno y alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, o nulo cuando el respectivo X_{21} , X_{22} , X_{23} o X_{24} es CH, CH_2 , nitrógeno, oxígeno o azufre.
- R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado.

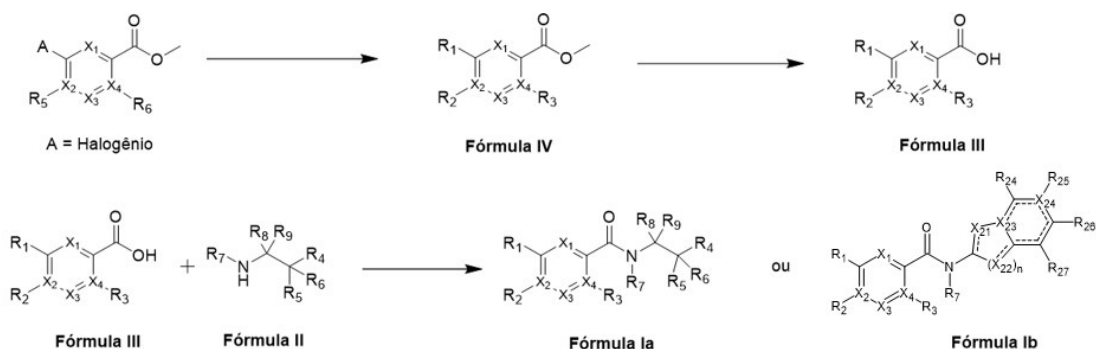
[0064] En una realización de la quinta modalidad, la etapa (a) dicha base se selecciona de hidróxido de sodio o hidróxido de litio y dicho solvente es prótico polar, seleccionado de alcoholes, agua o combinaciones de estos. En otra realización, en el paso (a) dicho solvente es una mezcla de metanol y agua.

[0065] En una realización de la quinta modalidad, el paso (b) el agente de acoplamiento se selecciona como combinación entre TCFH y NMI y dicho solvente seleccionado es diclorometano.

[0066] Los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) de la presente invención se prepararon a partir de la ruta sintética descrita en el Esquema General 1. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se pueden llevar a cabo detalles adicionales y/o modificaciones en la disposición de uno o más pasos sin apartarse de los procesos que se enseñan en este documento. Tales variaciones pueden ser, sin limitación, combinaciones de solventes y catalizadores, incluyendo estereoselectivos, grupos protectores, entre otros.

[0067] En el siguiente Esquema General 1, se describe la formación de los intermedios de Fórmula II, III y IV, además de la formación del compuesto o compuestos de Fórmula (I).

[0068]



Esquema General 1

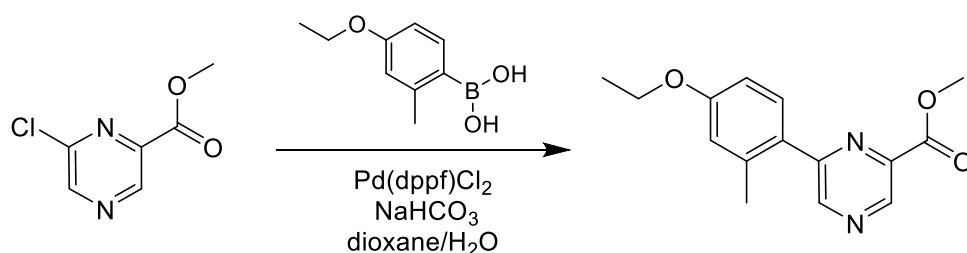
[0069] Como se ilustra en el Esquema General 1, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de reacciones de acoplamiento de amida entre intermedios de Fórmula III e intermedios de Fórmula II en presencia de agentes de acoplamiento en disolventes adecuados tales como DCM u otros disolventes apróticos tales como DMF. A su vez, los intermedios de Fórmula III se pueden preparar mediante reacción de hidrólisis a partir de los ésteres correspondientes (Fórmula IV) obtenidos siguiendo los diversos métodos. Los intermedios de la Fórmula II se pueden preparar a partir de los reactivos correspondientes siguiendo los diversos métodos, algunos de los cuales se pueden obtener comercialmente. Los productos intermedios obtenidos mediante dichas metodologías se describen a continuación.

Intermedios de Fórmula IV:

[0070] Siguiendo el Esquema General 1, se presentan intermedios de Fórmula IV, pero dichos métodos no son limitantes.

Método IV-A

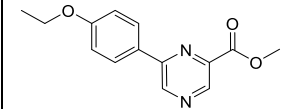
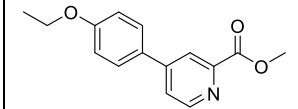
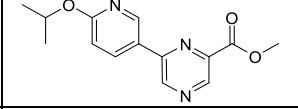
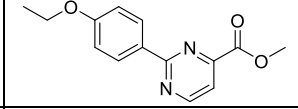
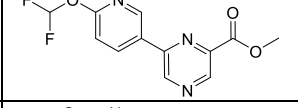
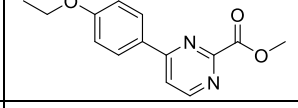
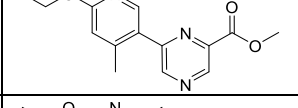
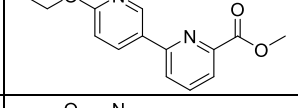
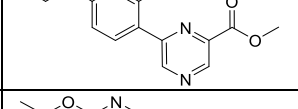
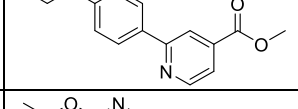
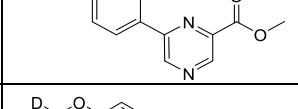
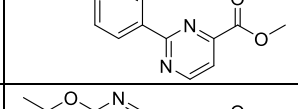
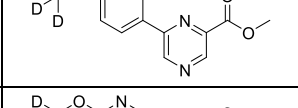
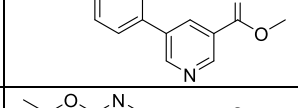
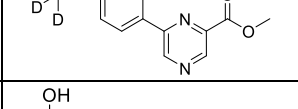
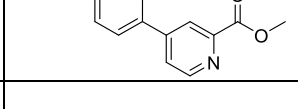
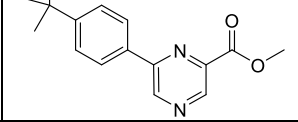
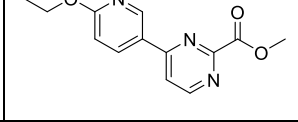
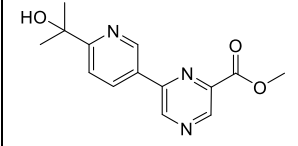
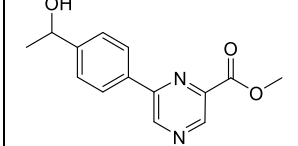
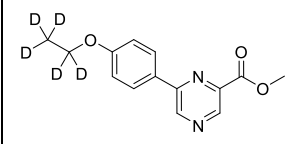
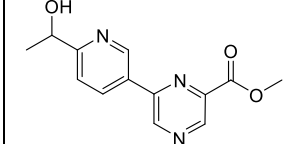
Intermedios IV-1 a IV-30:



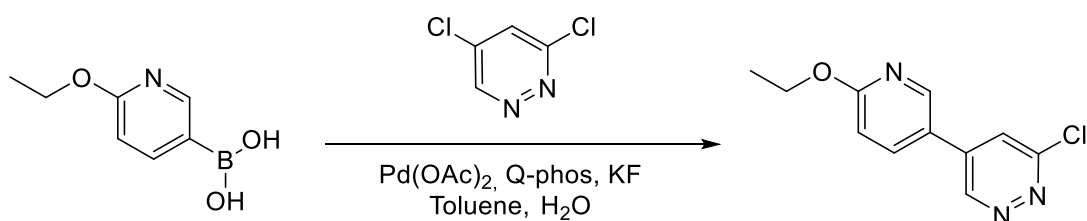
[0071] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (26.1 mmol), NaHCO_3 (39.1 mmol) y ácido (4-etoxi-2-metilfenil)borónico (27.4 mmol) en dioxano (50.0 mL) y H_2O (10.0 mL), se añadió Pd(dppf)Cl_2 (1.30 mmol) en atmósfera de N_2 . Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas en atmósfera de H_2 . Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS y CCD), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para la eliminación del disolvente. El residuo obtenido se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (50.0 mL), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc:10/10/1). Se obtuvieron 5,70 mg (80,2% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco.

Tabla 1. Intermedios de Fórmula IV obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el Método IV-A.

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
IV-1		IV-16	
IV-2		IV-17	
IV-3		IV-18	
IV-4		IV-19	

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
IV-5		IV-20	
IV-6		IV-21	
IV-7		IV-22	
IV-8		IV-23	
IV-9		IV-24	
IV-10		IV-25	
IV-11		IV-26	
IV-12		IV-27	
IV-13		IV-28	
IV-14		IV-29	
IV-15		IV-30	

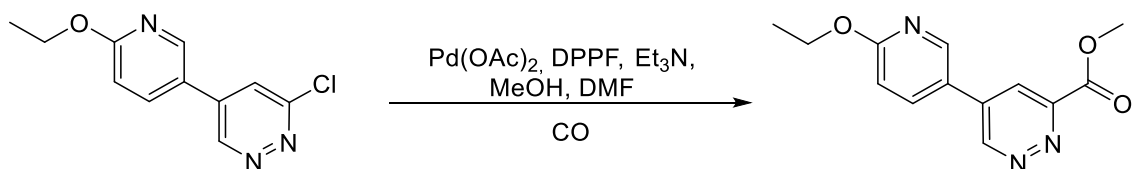
Método IV-B**Paso IV-B-i:***Precursores IV-31i y IV-32i:*



[0072] En un matraz de fondo redondo que contenía 3,5-dicloropiridazina (13,4 mmol) en tolueno (20 mL) y H_2O (5 mL), se añadieron KF (33,6 mmol) y ácido (6-etoxipiridin-3-il)borónico (14,8 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se purgó con N_2 durante 15 minutos y luego se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,671 mmol) y Q-phos (0,671 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . Posteriormente, la mezcla se purgó de nuevo con N_2 durante 5 minutos, se calentó a 70 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con celite. El residuo sólido se lavó con AcOEt (50 mL) y el filtrado se diluyó con H_2O (50 mL), seguido de extracción con AcOEt (100 mL x 2). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (100 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/AcOEt:70/30). Se obtuvieron 1,10 g (35% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Paso IV-B-ii:

Intermedios IV-31 y IV-32:



[0073] Se colocó una solución de 3-cloro-5-(6-etoxipiridin-3-il)piridazina (4,24 mmol) y Et_3N (6,36 mmol) en MeOH (20 mL) y DMF (20 mL) en un reactor Parr a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se purgó con N_2 y luego se añadieron DPPF (0,424 mmol) y Pd ($\text{OAc})_2$ (0,212 mmol) en atmósfera de N_2 .

Posteriormente, la mezcla se mantuvo en agitación en el reactor Parr en atmósfera de CO (50 psi) a 70 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con celite. El residuo sólido se lavó con AcOEt (30 mL) y el filtrado se diluyó con H₂O (50 mL), seguido de extracción con AcOEt (50 mL x 2). La fase orgánica se lavó con H₂O (50 mL x 2), solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (100 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/AcOEt:60/40). Se obtuvieron 700 mg (83% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco.

Tabla 2. Intermedios de Fórmula IV obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el Método IV-A.

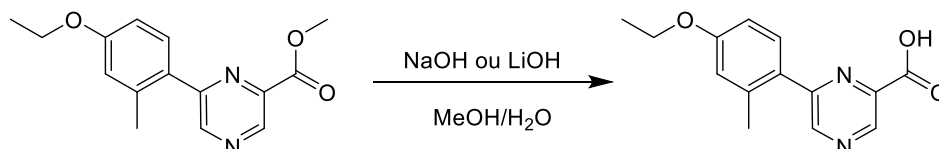
Intermedio	Estructura
IV-31	
IV-32	

Intermedios de Fórmula III:

[0074] Siguiendo el Esquema General 1, se presentan intermedios de Fórmula III, pero dichos métodos no son limitantes.

Método III-A

Intermedios III-1 a III-30:



[0075] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(4-etoxi-2-metilfenil)pirazina-2-carboxilato de metilo (11,0 mmol) en MeOH (15,0 mL) se

añadió NaOH (22,0 mmol) en H₂O (5 mL). Posteriormente, la mezcla se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió HCl (2 N) hasta pH = 5. Posteriormente, la mezcla se filtró y se lavó con H₂O (10,0 mL x 2). El residuo sólido se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 2,80 g (98,4% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

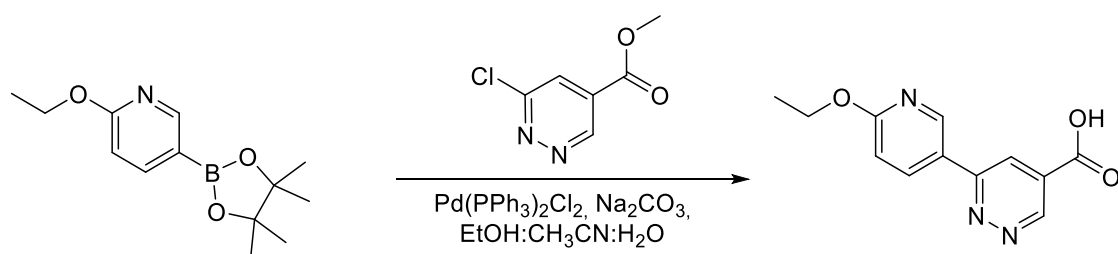
Tabla 3. Intermedios de Fórmula III obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el Método IV-A.

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
III-1		III-16	
III-2		III-17	
III-3		III-18	
III-4		III-19	
III-5		III-20	
III-6		III-21	
III-7		III-22	
III-8		III-23	
III-9		III-24	
III-10		III-25	

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
III-11		III-26	
III-12		III-27	
III-13		III-28	
III-14		III-29	
III-15		III-30	

Método III-B

Intermedios III-31 a III-34:



[0076] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-cloropiridazina-4-carboxilato de metilo (11,6 mmol) en EtOH (10 mL), MeCN (10 mL) y H₂O (10 mL), se añadieron Na₂CO₃ (11,6 mmol) y 2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (12,7 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se purgó con N₂ durante 15 minutos y luego se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,579 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Posteriormente, la mezcla se purgó de nuevo con N₂ durante 5 minutos, se calentó a 100 °C y se mantuvo en agitación durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y

se filtró con celite. El residuo sólido se lavó con H₂O (50 mL) y el filtrado se acidificó añadiendo HCl (1.0 N) hasta pH = 2-3, seguido de extracción con AcOEt (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (100 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se agitó con éter dietílico (30 mL) y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 1,75 g (61% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Tabla 4. Intermedios de Fórmula III obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el Método IV-B.

Intermedio	Estructura
III-31	
III-32	
III-33	
III-34	

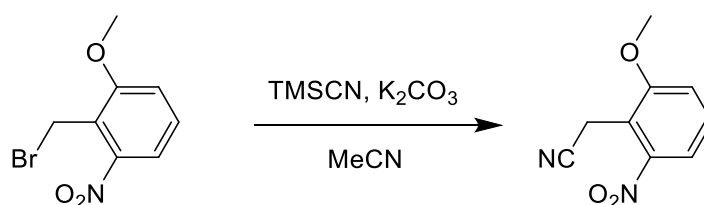
Intermedios de Fórmula II:

[0077] Siguiendo el Esquema General 1, se presentan intermedios de Fórmula III, pero dichos métodos no son limitantes.

Método II-A

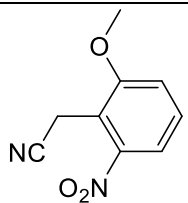
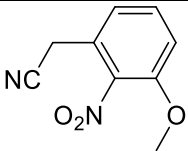
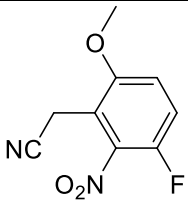
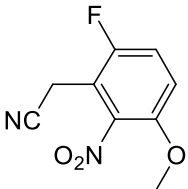
Paso II-A-i:

Precursores II-1i - II-4i:



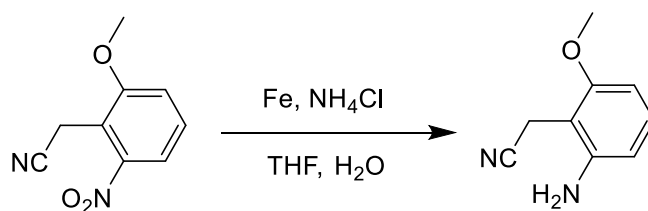
[0078] En un matraz de fondo redondo que contenía una solución de 2-(bromometil)-1-metoxi-3-nitrobenzoceno (1,0 eq.) en MeCN (9 mL), se añadieron K_2CO_3 (1,20 eq.) y TMSCN (1,5 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se mantuvo en agitación durante 4 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo obtenido se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con MTBE (5 mL x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen y el sólido marrón obtenido se filtró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Tabla 5. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso II-A-i*.

Precursor	Estructura
<i>II-1i</i>	
<i>II-2i</i>	
<i>II-3i</i>	
<i>II-4i</i>	

Paso II-A-ii:

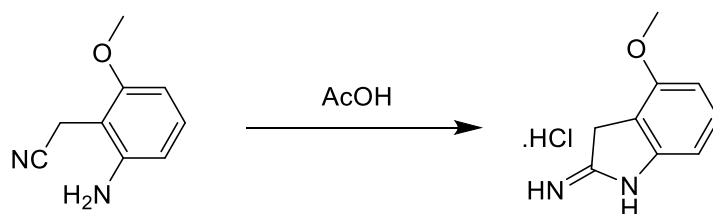
Precursores II-1ii - II-4ii:



[0079] En un matraz de fondo redondo que contenía una solución de 2-(2-metoxi-6-nitrofenil)acetonitrila (1,0 eq.) en THF (16 mL) y H₂O (16 mL), se añadió NH₄Cl (7,00 eq.). A continuación, se añadió Fe (5,0 eq.), la mezcla de reacción se calentó a 35 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se filtró y se diluyó en AcOEt (30 mL). El residuo obtenido se extrajo con AcOEt (10 mL x 3) y H₂O. La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:50/10/1). El producto obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Tabla 6. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso II-A-i*.

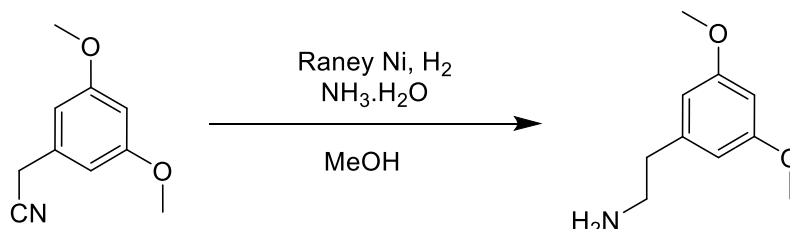
Precursor	Estructura
<i>II-1ii</i>	
<i>II-2ii</i>	
<i>II-3ii</i>	
<i>II-4ii</i>	

Paso II-A-iii:*Intermedios II-1 a II-4:*

[0080] En un matraz de fondo redondo, se diluyó 2-(2-amino-6-metoxifenil)acetonitrila (1,0 eq.) en AcOH (9 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se filtró y purificó por columna cromatográfica. El producto se obtuvo como un sólido blanco.

Tabla 7. Intermedios de Fórmula II obtenidos a partir de los reactivos correspondientes después del *paso II-A-iii*.

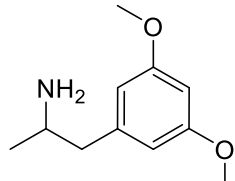
Intermedio	Estructura
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	

Método II-B*Intermedios II-5 a II-9:*

[0081] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-(3,5-dimetoxifenil)acetonitrila (11,3 mmol) en MeOH (10,0 mL), se añadió NH₃·H₂O (26,0 mmol) y Raney-Ni (23,3 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces. Posteriormente, se calentó a 60 °C y se dejó agitar durante 16 horas en atmósfera de H₂ (50 psi). Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se filtró, se lavó con MeOH (20,0 mL x 3) y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 2,00 g del producto de interés (97,7% de rendimiento) como un aceite incoloro, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Tabla 8. Intermedios de Fórmula III obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el Método IV-B.

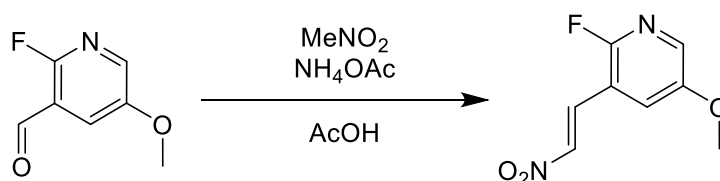
Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
II-5		II-8	
II-6		II-9	

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
II-7			

Método II-C

Paso II-C-i:

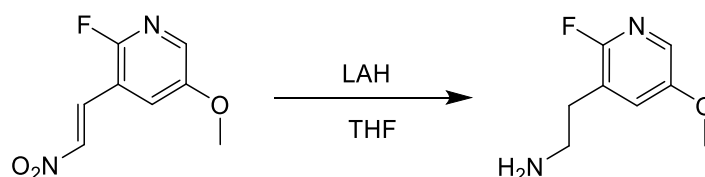
Precursor II-10i:



[0082] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-metoxinicotinaldeído (16,7 mmol) en AcOH (15,0 mL), se añadió CH₃NO₂ (207 mmol) y NH₄OAc (8,38 mmol). Posteriormente, la mezcla se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O (30,0 mL) y se extrajo con DCM (15,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (30,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:50/10/1). Se obtuvieron 1,70 g (51,1% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido amarillo.

Paso II-C-ii:

Intermedio II-10:



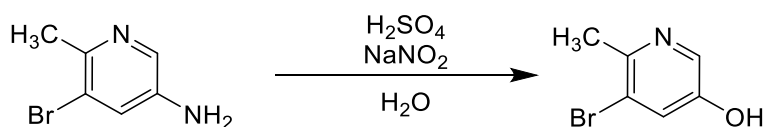
[0083] En un matraz de fondo redondo que contenía (*E*)-2-fluoro-5-metoxi-3-(2-nitrovinil)piridina (8,58 mmol) en THF (15,0 mL), se añadió LiAlH₄ (25,7 mmol) a

0 °C. Posteriormente, la mezcla se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1,50 g) a la mezcla de reacción a 0 °C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 800 mg (54,7% de rendimiento) del producto de interés (bruto) como un sólido amarillo, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método II-D

Paso II-D-i:

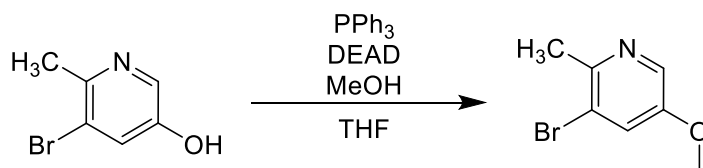
Precursores II-11i:



[0084] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (106 mmol), H_2SO_4 (534 mmol) en H_2O (190 mL), se añadió una solución de NaNO_2 (117 mmol) en H_2O (10,0 mL) a 0 °C durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió Na_2CO_3 hasta pH = 7. Luego, la mezcla se extrajo con AcOEt (100 mL x 3). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:50/10/1). Se obtuvieron 7,60 g (37,6% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

Paso II-D-ii:

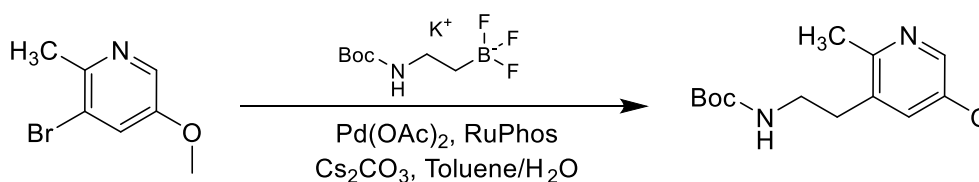
Precursor II-11ii:



En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-6-metilpiridin-3-ol (34,5 mmol) en THF (65,0 mL), se añadieron PPh_3 (51,8 mmol), MeOH (69,1 mmol) y DEAD (51,8 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50,0 mL) y se extrajo con AcOEt (20,0 mL x 3). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:50/10/1). Se obtuvieron 4,40 g (62,7% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

Paso II-D-iii:

Precursores II-11iii a II-13iii:



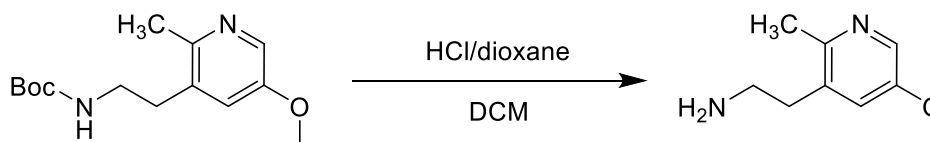
[0085] Un matraz de fondo redondo que contenía la mezcla de 3-bromo-5-metoxi-2-metilpiridina (9,90 mmol), (2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potasio (10,8 mmol), RuPhos (989 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (494 μmol) y Cs_2CO_3 (19,8 mmol) en tolueno (9,00 mL) y H_2O (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas en atmósfera de H_2 . Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCD), la mezcla se diluyó en H_2O (20,0 mL) y se extrajo con DCM (15,0 mL x 3). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa ($[\text{H}_2\text{O}(\text{HCl})/\text{ACN}]$ 5% $\rightarrow$ 35% B). Se obtuvieron 1,60 g (60,2% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

Tabla 9. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso II-D-iii*.

Precursor	Estructura
<i>II-11iii</i>	
<i>II-12iii</i>	
<i>II-13iii</i>	

Paso II-D-iii:

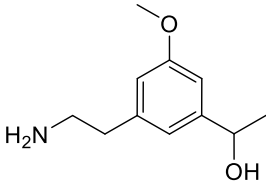
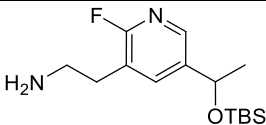
Intermedios II-11a II-13:



[0086] En un matraz de fondo redondo que contenía (2-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (6,01 mmol) en DCM (4,00 mL), se añadió HCl/dioxano (4 M, 4,00 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 30 minutos. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1,20 g (98,4% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Tabla 10. Intermedios de Fórmula II obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el Método II-D.

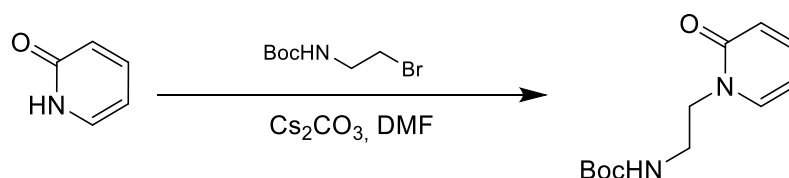
Intermedio	Estructura
II-11	

Intermedio	Estructura
II-12	
II-13	

Método II-E

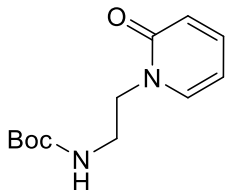
Paso II-E-i:

Precursores II-14i y II-15i:



[0087] En un matraz de fondo redondo que contenía piridin-2(1*H*)-ona (18,9 mmol) en DMF (20,0 mL), se añadió (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (20,8 mmol) y Cs₂CO₃ (28,3 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O (20,0 mL) y se extrajo con AcOEt (20,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio *salmuera*) (50,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc:10/10/1). Se obtuvieron 3,37 g (72,9% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Tabla 11 Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso II-A-i*.

Precursor	Estructura
II-14i	

Precursor	Estructura
<i>II-15i</i>	

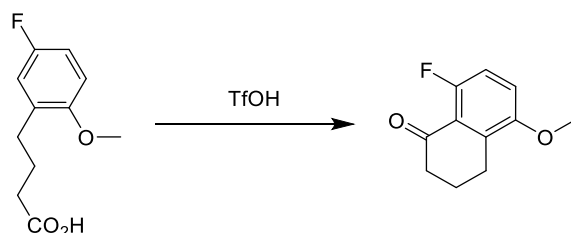
Paso II-E-ii:*Intermedios II-14 y II-15:*

[0088] En un matraz de fondo redondo que contenía (2- (2-oxopiridin-1(2*H*)-il) etil)carbamato de *terc*-butilo (14,1 mmol), se añadió TFA (18,0 mL) y DCM (6,00 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 6,00 mg (84,1% de rendimiento) del producto de interés (bruto) como un aceite amarillo, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

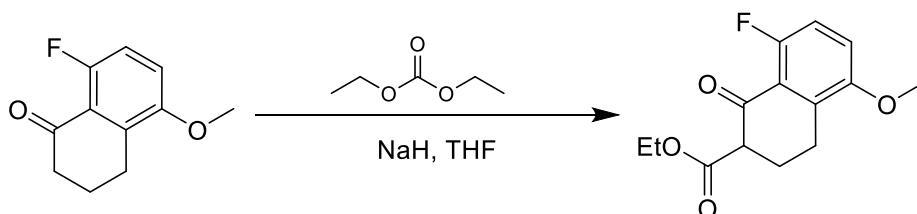
Tabla 12 Intermedios obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso II-E-ii*.

Intermedio	Estructura
II-14	
II-15	

Método II-F**Paso II-F-i:**

Precursor II-16i:

[0089] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)butanoico (42,4 mmol), se añadió TfOH (100 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se mantuvo en agitación durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó en H₂O refrigerada (100 ml) y se extrajo con DCM (100 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (200 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:10/1 → 0/1). Se obtuvieron 6,43 g (77,7% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

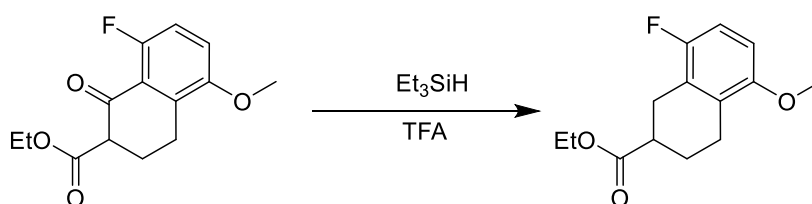
Paso II-F-ii:**Precursor II-16ii:**

[0090] En un matraz de fondo redondo que contenía una suspensión de NaH (43,2 mmol) en THF (30,0 mL), se añadió carbonato de dietilo (32,4 mmol) y luego se añadió gota a gota 8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1 (2*H*)-ona (21,6 mmol) en THF (10,0 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se mantuvo en agitación durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y HPLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido cítrico (2 M). Luego, la mezcla se diluyó en H₂O (40,0 mL) y se extrajo con AcOEt (40,0 mL x 3). La fase orgánica

se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (80,0 mL) y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 6,13 g (91,5% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-F-iii:

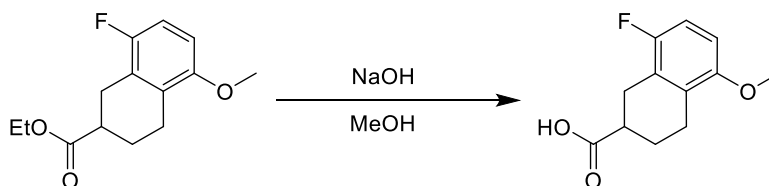
Precursor II-16iii:



[0091] En un matraz de fondo redondo que contenía 8-fluoro-5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo (19,8 mmol) en TFA (60,0 mL), se añadió Et_3SiH (59,4 mmol) gota a gota a 10-15 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo a 10-15 °C con agitación durante 30 minutos. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se eliminó la mayor parte del TFA, la mezcla resultante se diluyó en H_2O (40,0 mL) y se extrajo con AcOEt (40,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (80,0 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/ AcOEt :10/1 $\rightarrow$ 0/1). Se obtuvieron 4,36 g (84,6% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

Paso II-F-iv:

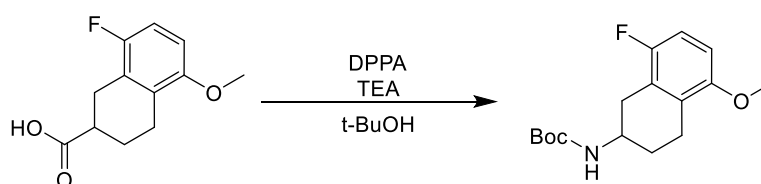
Precursor II-16iv:



[0092] En un matraz de fondo redondo que contenía 8-fluoro-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de etilo (17,2 mmol) en MeOH (45,0 mL), se añadió NaOH (1 M, 51,8 mL) gota a gota. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo a 20 °C con agitación durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. Luego se añadió HCl (2 M) hasta pH = 1-2 y la mezcla se filtró. El residuo se lavó con H₂O (60,0 mL) y se secó al vacío. Se obtuvieron 3,20 g (78,4% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-F-v:

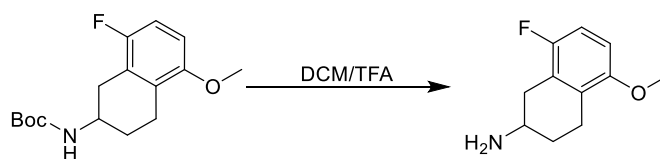
Precursor II-16v:



[0093] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 8-fluoro-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (9,69 mmol) y TEA (19,3 mmol) en t-BuOH (20,0 mL), se añadió DPPA (11,6 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo a 90 °C con agitación durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), el disolvente se evaporó a presión reducida. Luego, el residuo se diluyó en H₂O (20,0 mL) y se extrajo con AcOEt (20,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (40,0 mL) y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 3,13 g (71,1% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo, que se envió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-F-vi:

Intermedio II-16:

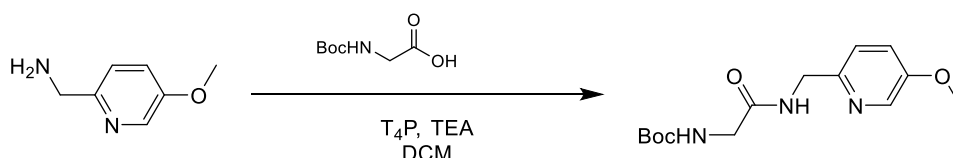


[0094] En un matraz de fondo redondo que contenía (8-fluoro-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *tert*-butilo (6,88 mmol), se añadió TFA (7,00 mL) y DCM (21,0 mL). Posteriormente, la mezcla se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó en H₂O (60,0 mL) y se extrajo con AcOEt (30,0 mL x 3). A la fase acuosa se le añadió una solución de Na₂CO₃ hasta pH = 10, la mezcla se diluyó en H₂O (60,0 mL) y se extrajo con AcOEt (60,0 mL x 3). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 1,28 g (92,1% de rendimiento) del producto de interés (bruto) como un aceite amarillo, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método II-G

Paso II-G-i:

Precursor II-17i:

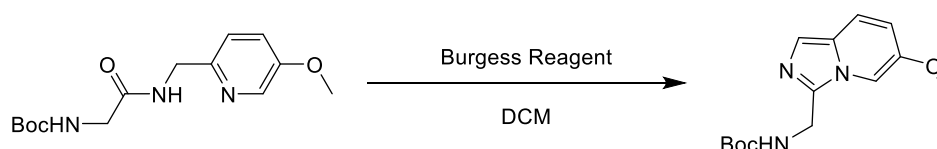


[0095] En un matraz de fondo redondo que contenía (5-metoxipiridin-2-il)metanamina (15,5 mmol) en DCM (50 mL), se añadió (*tert*-butoxicarbonil)glicina (15,5 mmol), T₄P (23,3 mmol) y Tea (31,1 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con DCM (150 mL). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se

obtuvieron 4,00 g (87,0% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

Paso II-G-ii:

Precursor II-17ii:



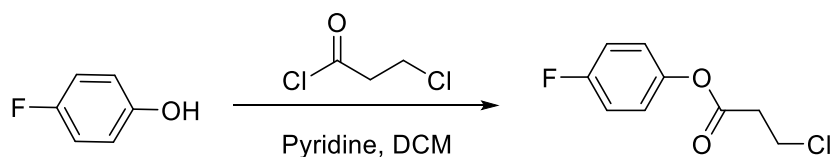
[0096] En un matraz de fondo redondo que contenía (2- (((5-metoxipiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (13,5 mmol) en DCM (50 mL) se añadió reactivo de Burgess (135 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0-25 °C durante 5 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con DCM (300 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa ([H₂O(NH₄HCO₃) / ACN] 30% → 60% B). Se obtuvieron 1,10 g (29,2% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Paso II-G-iii:

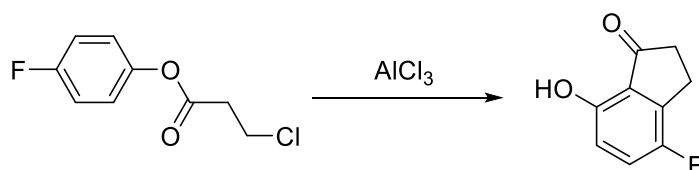
Intermedio II-17:



[0097] En un matraz de fondo redondo que contenía ((6-metoxiimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (3,61 mmol) en DCM (1 mL), se añadió TFA (5,36 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1,00 g (95,2% de rendimiento) del producto de interés (bruto) como un sólido blanco.

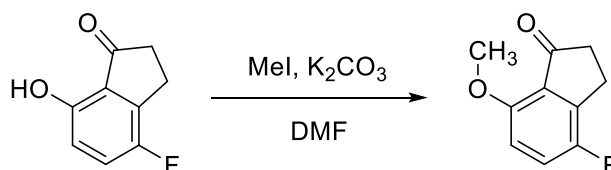
Método II-H**Paso II-H-i:***Precursor II-18i:*

[0098] En un matraz de fondo redondo que contenía 4-fluorofenol (44,64 mmol) en DCM (50 mL), se añadió piridina (6,0 mL) y cloruro de 3-cloropropanoilo (44,64 mmol) gota a gota a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt: 9/1 → 8/2). Se obtuvieron 2,0 g (22% de rendimiento) del producto de interés.

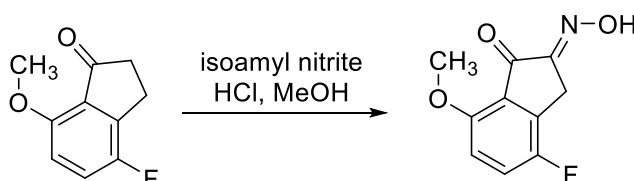
Paso II-H-ii:*Precursor II-18ii:*

[0099] En un matraz de fondo redondo que contenía 4-fluorofenil 3-cloropropanoato (24,10 mmol) en AlCl₃ (72,27 mmol) se calentó a 180 °C y se mantuvo en agitación durante 3 horas. Después del consumo total del reactivo de partida, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt: 10/0 → 80/20). Se obtuvieron 2,0 g (49,96% de rendimiento) del producto de interés.

Paso II-H-iii:

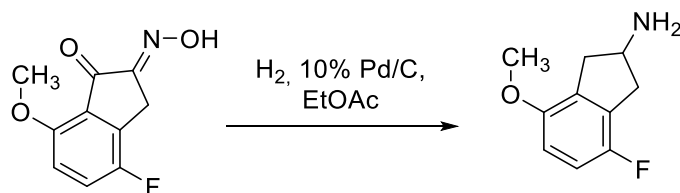
Precursor II-18iii:

[0100] En un matraz de fondo redondo que contenía 4-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (12,05 mmol) en DMF (20 mL), se añadió K₂CO₃ (24,09 mmol) y yoduro de metilo (60,23 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt: 100/0 → 50/50). Se obtuvo 1,0 g (46% de rendimiento) del producto de interés.

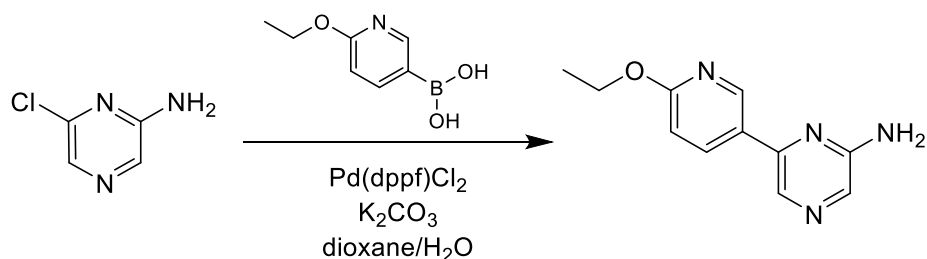
Paso II-H-iv:*Precursor II-18 iv:*

[0101] En un matraz de fondo redondo que contenía 4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5,55 mmol) en MeOH (10 mL), se añadieron nitrito de isoamilo (1,2mL) y HCl concentrado (0,75 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se mantuvo en agitación durante 2 horas. Luego se añadieron MeOH (5 mL) y nitrito de isoamilo (0,5 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 16 horas adicionales. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla de reacción se filtró y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 500 mg (43% de rendimiento) del producto de interés.

Paso II-H-v:

Intermedio II-18vi:

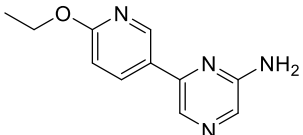
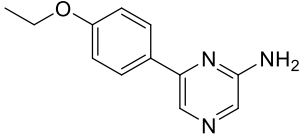
[0102] En un matraz de fondo redondo que contenía (*E*)-4-fluoro-2-(hidroxiimino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (7,18 mmol) en AcOH (7,5 mL), se añadieron H₂SO₄ (0,5 mL) y Pd/C al 10% (700 mg). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de H₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla de reacción se filtró y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 700 mg (53,84% de rendimiento) del producto de interés.

Método II-I**Paso II-I-iv:***Intermedios II-19 y II-20i:*

[0103] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-cloropirazin-2-amino (7,72 mmol) y ácido (6-etoxipiridin-3-il)borónico en dioxano (6,00 mL), se añadió Pd(dppf)Cl₂ (463 μ mol) a 25 °C y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos. Luego se añadió K₂CO₃ (25,7 mmol) en H₂O (4,00 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas en atmósfera de H₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt

(300 mL) y se extrajo con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (100 mL x 3). La mezcla se filtró y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (100 ml x 3). Las fases orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 100/1 → 5/1). Se obtuvieron 1,30 g (77,8% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido amarillo.

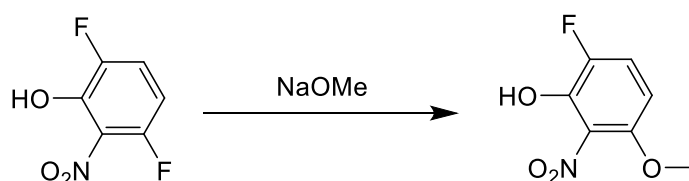
Tabla 13 Intermedios de Fórmula II obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el Método II-D.

Intermedio	Estructura
II-19	
II-20	

Método II-J

Paso II-J-i:

Precursores II-21i a II-24i:



[0104] En un matraz de fondo redondo que contenía 3,6-difluoro-2-nitrofenol (5,14 mmol), se añadió NaOMe (25,7 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se mantuvo en agitación durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10,0 mL) y se extrajo con AcOEt (7,00 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 930

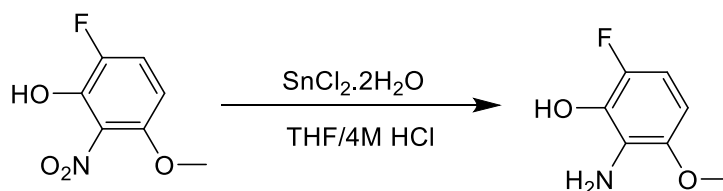
mg (96,6% de rendimiento) del producto de interés (bruto) como un sólido amarillo, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Tabla 14 Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso II-J-i*.

Precursor	Estructura
<i>II-21i</i>	
<i>II-22i</i>	
<i>II-23i</i>	
<i>I-24i</i>	

Paso II-J-ii:

Precursores II-21ii a II-23ii:



[0105] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-fluoro-3-metoxi-2-nitrofenol (4,97 mmol) en THF (9,30 mL), se añadieron $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (14,9 mmol) y HCl (4,00 M, 9,30 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se mantuvo en agitación durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10,0 mL) contando el exceso de NaHCO_3 y EtOAc (10,0 mL). Luego,

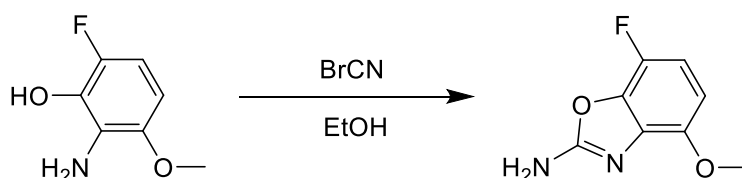
la mezcla se filtró y se extrajo con AcOEt (8,00 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 710 mg (90,9% de rendimiento) del producto de interés (bruto) como un sólido amarillo, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Tabla 15. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso II-J-i*.

Precursor	Estructura
<i>II-21ii</i>	
<i>II-22ii</i>	
<i>II-23ii</i>	
<i>I-24ii</i>	

Paso II-J-iii:

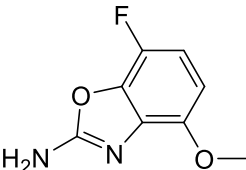
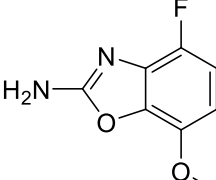
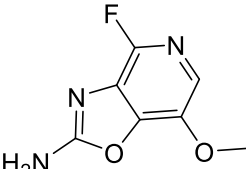
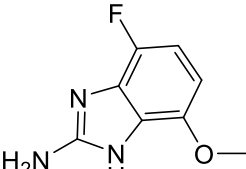
Intermedios II-21iii a II-24iii:



[0106] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-amino-6-fluoro-3-metoxifenol (3,63 mmol) en EtOH (5,70 mL), se añadió BrCN (8,69 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo en

agitación durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), se añadió una solución de NaHCO₃ (10,0%) hasta pH = 7. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 480 mg (72,6% de rendimiento) del producto de interés (bruto) como un sólido amarillo, que se remitió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

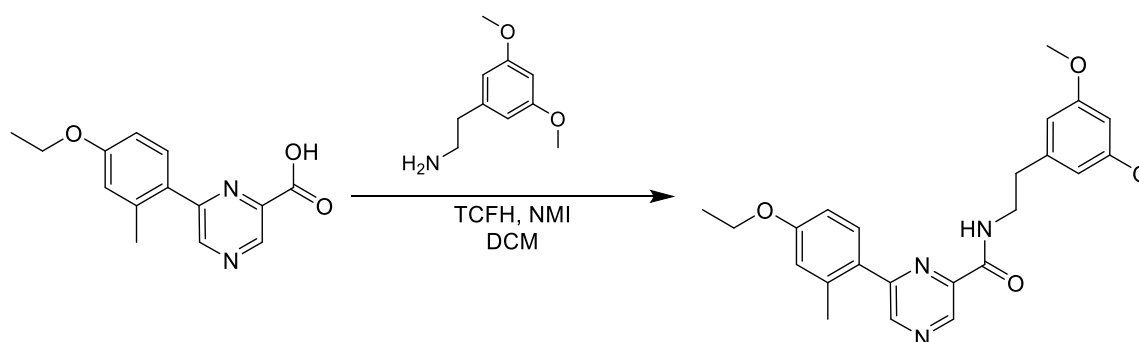
Tabla 16. Intermedios obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso IV-J-iii*.

Intermedio	Estructura
II-21	
II-22	
II-23	
I-24	

Ejemplos

[0107] Los siguientes ejemplos, descritos en detalle, sirven para ilustrar realizaciones de la presente invención sin, sin embargo, tener ningún carácter limitativo del alcance de la protección de la misma.

Ejemplo 1: *N*-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-etoxi-2-metilfenil)pirazina-2-carboxamida.



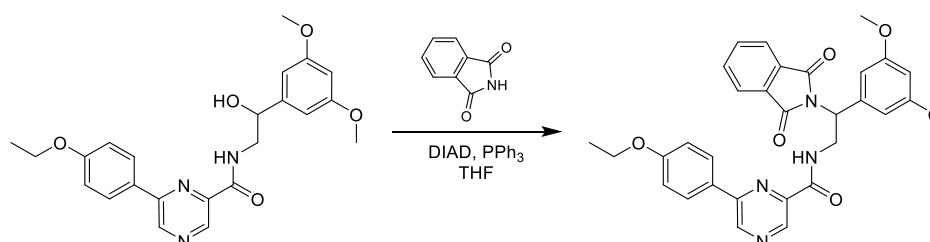
[0108] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 6-(4-etoxi-2-metilfenil)pirazina-2-carboxílico (1,16 mmol), 2-(3,5-dimetoxifenil)etanamina (1,39 mmol) y NMI (2,44 mmol) en DCM (10,0 mL), se añadió TCFH (1,74 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (10,0 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se colocó bajo agitación con MeOH (5 mL) a 20 °C durante 30 minutos. Se obtuvieron 400 mg (80,0% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco.

Los compuestos 1-25, 28-53, 61-64, 70-71, 74-78, 83-84, 88-90, 93, 96-104 y 107-109, según la Tabla 17, se obtienen mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 cambiando los intermedios II y III correspondientes.

Ejemplo 2: (S)-N-(2-amino-2-(3,5-dimetoxifenil)etil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida.

Paso I-2-i:

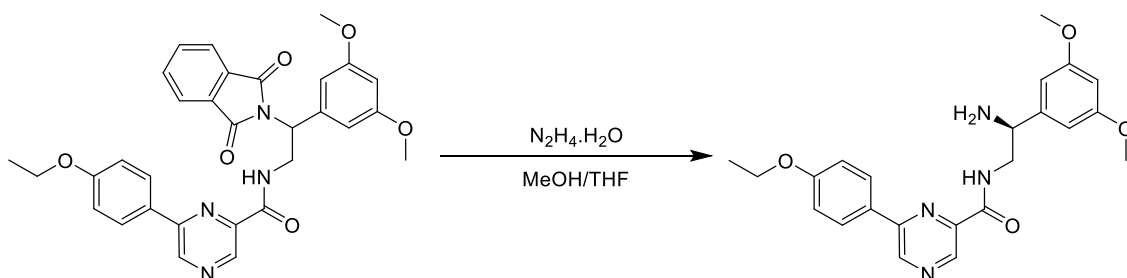
Precursor I-2i:



[0109] En un matraz de fondo redondo que contenía *N*-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (1,65 mmol) en THF (10 mL) y PPh_3 (4,96 mmol) a 25 °C se añadió DIAD (20,2 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente, se diluyó en H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 100/1 $\rightarrow$ 0/1). Se obtuvieron 630 mg (68,9% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco.

Paso I-2-ii:

Compuesto de Fórmula I:

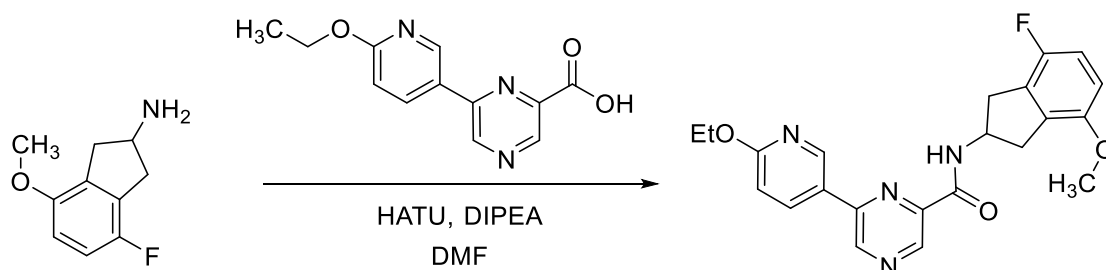


[0110] En un matraz de fondo redondo que contenía *N*-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-6-(4-etoxifenil)pirazin-2-carboxamida (361 μmol) en MeOH (12 mL) y THF (12 mL), se añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3,62 mmol) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se mantuvo en agitación durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por HPLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, se diluyó en H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM/MeOH 10:1 (50 mL x 8). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC

preparativa ([H₂O(FA 0,2%) / ACN] 15% → 45% B). Se obtuvieron 186 mg del isómero (*S*) y 189 mg del isómero (*R*), ambos como un sólido blanco.

[0111] Los compuestos 26 y 27 según la Tabla 17 se obtienen mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 cambiando los intermedios II y III correspondientes.

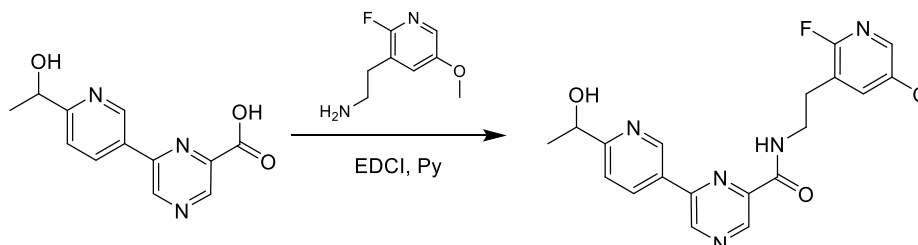
Ejemplo 3: 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)pirazina-2-carboxamida.



[0112] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazin-2-carboxílico (3,86 mmol) en DMF (7 mL) y EDC·HCl (5,8 mmol), se añadió HOBT (5,8 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió 4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amina (3,87 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 16 horas adicionales. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con AcOEt 10:1 (50 mL x 8). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna. La mezcla racémica obtenida se separó mediante HPLC quiral. Se obtuvieron 140 mg (9%) y 150 mg (10%) de los isómeros separados.

[0113] Los compuestos 56, 60, 68, 81-84 según la Tabla 17 se obtienen mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 cambiando los intermedios II y III correspondientes.

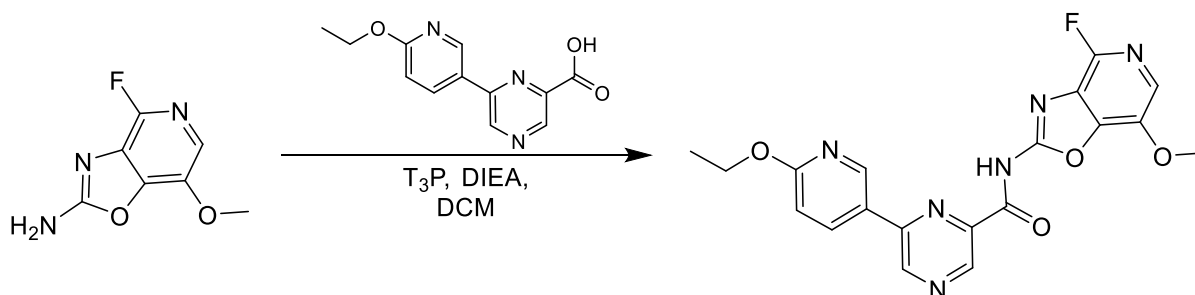
Ejemplo 4: *N*-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida.



[0114] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)pirazina-2-carboxílico (815 μmol) en piridina (2,00 mL), se añadieron EDCI (1,63 mmol) y 2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etan-1-amina (1,22 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se filtró y el residuo se purificó por cromatografía en columna HPLC preparativa ($[\text{H}_2\text{O}(10 \text{ mM } \text{NH}_4\text{HCO}_3) / \text{ACN}]$ 15% $\rightarrow$ 45% B). Se obtuvieron 200 mg (61,0% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

[0115] Los compuestos 57, 58 y 59 según la Tabla 17 se obtienen mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 cambiando los intermedios II y III correspondientes.

Ejemplo 5: 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(4-fluoro-7-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida.

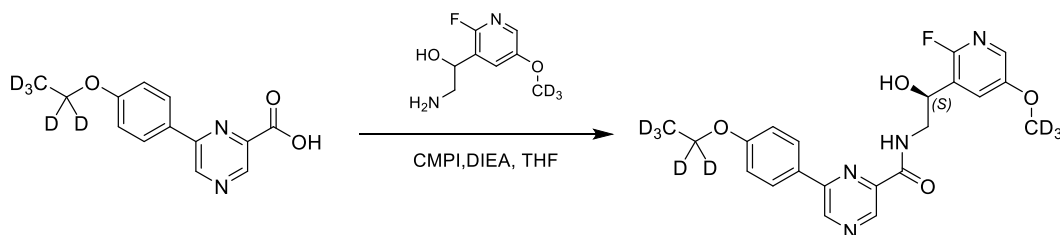


[0116] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxílico (834 μmol) en DCM (1,40 mL), se añadieron 4-fluoro-7-

metoxioxazolo [4,5-c]piridin-2-amina (876 μmol), DIEA (2,50 mmol) y T₃P (3,03 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla se diluyó con H₂O (5,00 mL) y se extrajo con DCM (2,00 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se colocó bajo agitación con AcOEt (2,00 mL) a 25 °C durante 10 minutos. Se obtuvieron 180 mg (51,0% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

[0117] Los compuestos 62, 67, 69-71 y 74-75 según la Tabla 17 se obtienen mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 cambiando los intermedios II y III correspondientes.

Ejemplo 6: (S)-6-(4-(etoxi-d₅)fenil)-N-(2-(2-fluoro-5-(metoxi-d₃)piridin-3-il)-2-hidroxietil)pirazina-2-carboxamida.

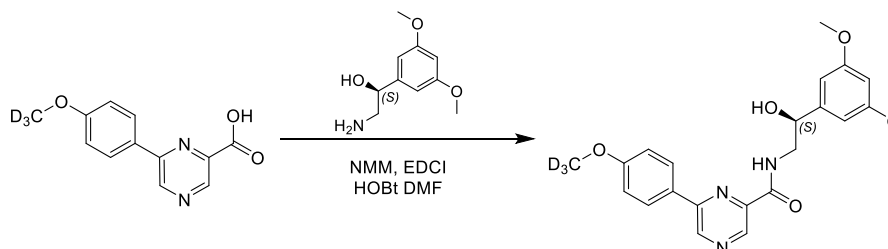


[0118] Un matraz de fondo redondo que contenía ácido 6-(4-(etoxi-d₅)fenil)pirazina-2-carboxílico (3,21 mmol), 2-amino-1-(2-fluoro-5-(metoxi-d₃)piridin-3-il)etan-1-ol (3,21 mmol), DIEA (4,81 mmol), CMPI (4,81 mmol) en THF (10 mL) se desgasificó y la mezcla se mantuvo en agitación a 25 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCD de preparación (éter de petróleo/AcOEt: 5/1). Se obtuvieron 450 mg (36,07% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco.

[0119] Los compuestos 87, 88, 97 y 98 según la Tabla 17 se obtienen mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 cambiando los intermedios II y III

correspondientes.

Ejemplo 7: (S)-N-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietyl)-6-(4-(metoxi-d₃)fenil)pirazina-2-carboxamida.

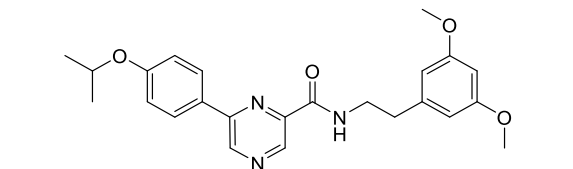
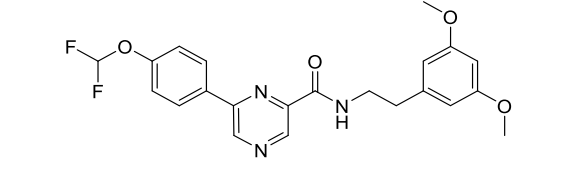
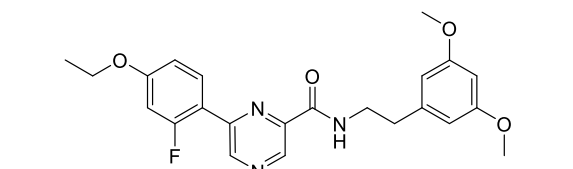
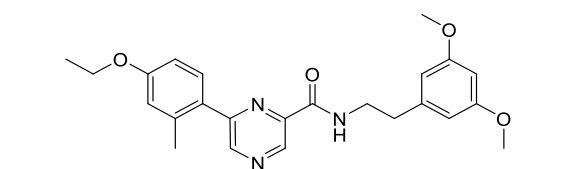


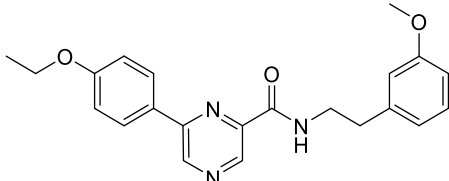
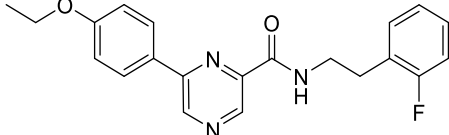
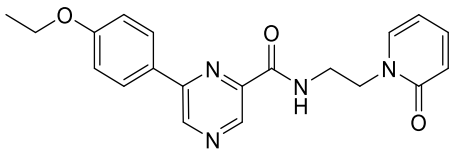
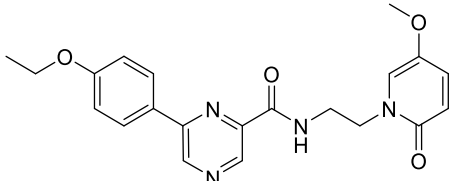
[0120] A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 6-(4-(metoxi-d₃)fenil)pirazina-2-carboxílico (943 µmol) y (S)-2-amino-1-(3,5-dimetoxifenil)etan-1-ol (1.13 mmol) en DMF (2.20 mL), se le añadieron NMM (1.88 mmol), EDCI (1.13 mmol) y HOBt (1.13 mmol) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla se mantuvo en agitación a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se purificó por HPLC preparativa (condición neutra). Se obtuvieron 304 mg (72,2% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco.

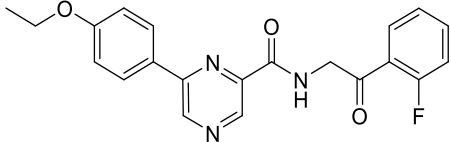
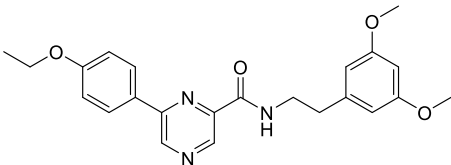
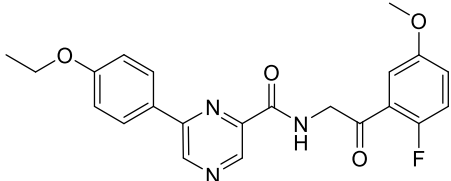
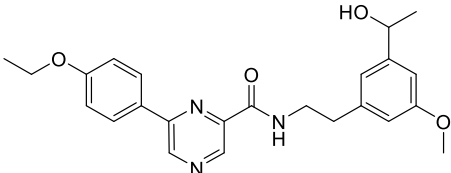
[0121] Los compuestos 54, 55, 93, 100-101 y 111-112 según la Tabla 17 se obtienen mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 cambiando los intermedios II y III correspondientes.

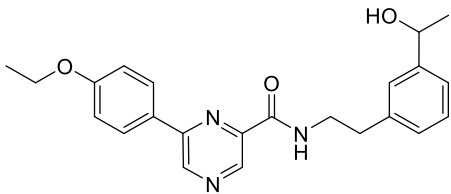
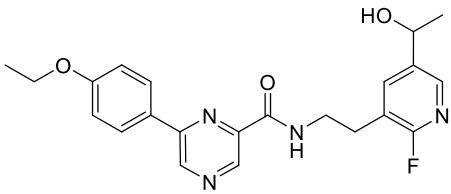
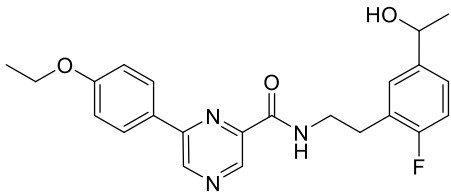
[0122] El o los compuestos de Fórmula general I de la presente invención se obtuvieron a partir de la condensación de los intermedios de Fórmula III con aldehídos comerciales o con los intermedios de Fórmula II descritos anteriormente, sintetizados según las diferentes metodologías, descritas anteriormente y reseñadas en General. Esquema 1, pero no limitado a estos.

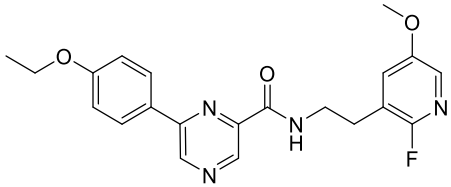
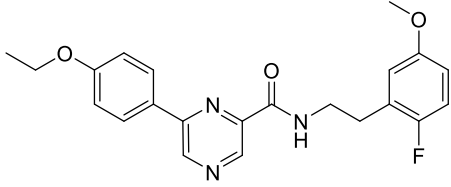
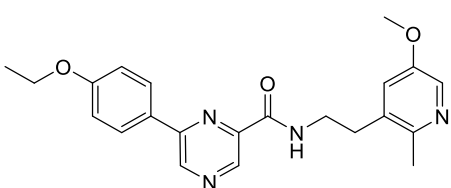
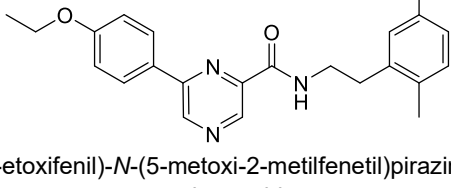
Tabla 17. Compuestos obtenidos, del Esquema 1.

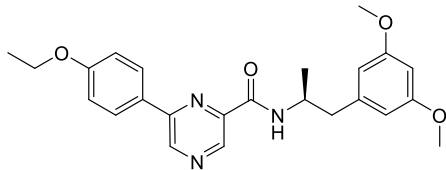
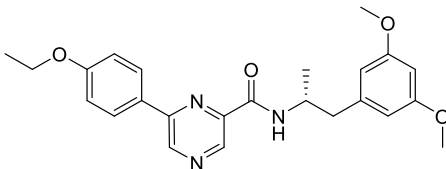
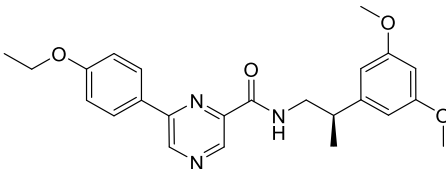
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
1	 <i>N</i>-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-isopropoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,40 (s, 1H), 9,05 - 8,95 (m, 2H), 8,34 - 8,27 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,45 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,36 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,77 (quin, J = 6,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 422,5.
2	 6-(4-(difluorometoxi)fenil)-<i>N</i>-(3,5-dimetoxifenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,48 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,09 - 9,04 (m, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 2H), 7,62 - 7,22 (m, 3H), 6,45 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,36 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 430,4.
3	 <i>N</i>-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-etoxi-2-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,98 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 - 6,94 (m, 2H), 6,44 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,35 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 426,5.
4	 <i>N</i>-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-etoxi-2-metilfenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,08 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,73 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,34 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,57 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 422,4.

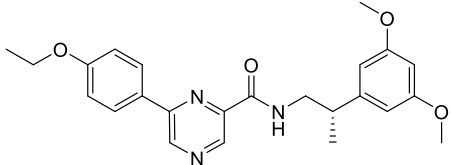
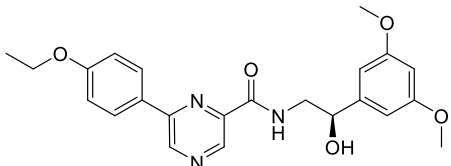
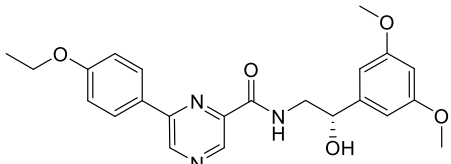
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
5	 6-(4-etoxifenil)-N-(3-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,41 (s, 1H), 9,08 - 8,96 (m, 2H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 - 6,76 (m, 3H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 378,4.
6	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-fluorofenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,41 (s, 1H), 9,13 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 2H), 7,22 - 7,04 (m, 4H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 2,96 (br t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 366,4.
7	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 3,66 (q, J=5,80 Hz, 2 H) 4,08 - 4,21 (m, 4 H) 6,15 (td, J=6,63, 1,13 Hz, 1 H) 6,41 (d, J=9,13 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 7,40 (ddd, J=8,97, 6,72, 2,06 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=6,69, 1,81 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 8,97 (s, 1 H) 9,18 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 364,0.
8	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 3,68 (q, J=5,75 Hz, 2 H) 4,09 - 4,19 (m, 4 H) 6,39 (d, J=9,63 Hz, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,21 - 7,31 (m, 2 H) 8,33 - 8,40 (m, 2 H) 8,98 (s, 1 H) 9,19 (t, J=5,63 Hz, 1 H) 9,41 (s, 1 H).

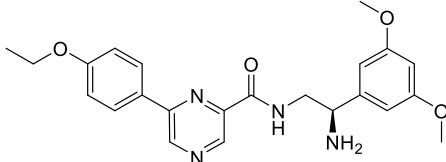
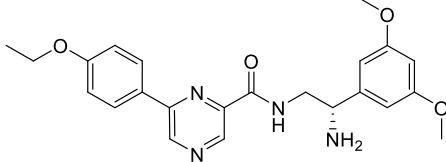
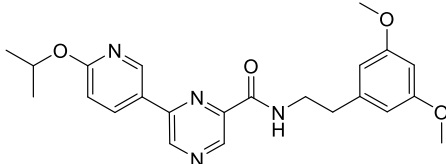
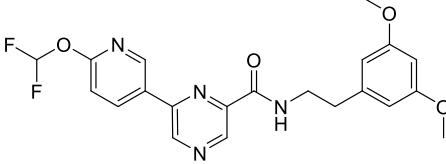
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 394,0.
9	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 4,14 (q, J=6,96 Hz, 2 H) 4,77 (dd, J=5,69, 2,56 Hz, 2 H) 7,08 - 7,16 (m, 2 H) 7,35 - 7,48 (m, 2 H) 7,68 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 (td, J=7,57, 1,75 Hz, 1 H) 8,31 - 8,41 (m, 2 H) 9,05 (s, 1 H) 9,34 (t, J=5,69 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 379,0.
10	 N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 10,24 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 - 7,08 (m, 3H), 4,15 (s, 2H), 3,26 (br t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (br t, J = 5,7 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 408,1.
11	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxoetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,14 (q, J=6,88 Hz, 2 H) 4,75 (dd, J=5,69, 2,69 Hz, 2 H) 7,12 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 7,23 - 7,43 (m, 3 H) 8,35 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 9,05 (s, 1 H) 9,33 (t, J=5,69 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 409,0.
12	 6-(4-etoxifenil)-N-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,40 (s, 1H), 9,07 - 8,99 (m, 2H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,10 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 4,4, 6,3 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H),

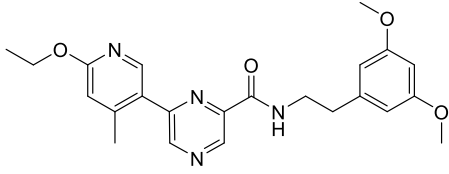
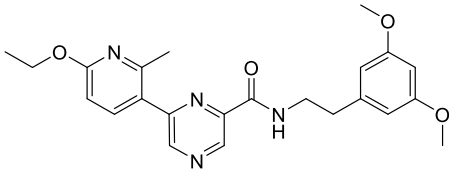
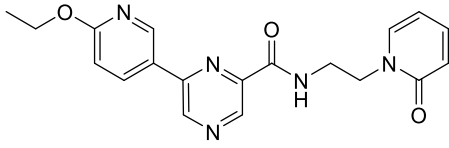
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H). [M+Na] ⁺ : 444,2.
13	 6-(4-etoxifenil)-N-(3-(1-hidroxietil)fenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, Metanol-d ₄ δ = 9,21 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 2H), 7,38 - 7,13 (m, 4H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,72 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+Na] ⁺ : 414,5.
14	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-(1-hidroxi)etil)piridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,39 (s, 1H), 9,14 (br t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 2,3, 9,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 5,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,61 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,3.
15	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-fluoro-5-(1-hidroxi)etil)fenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,41 (s, 1H), 9,13 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,39 - 8,29 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 2,0, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 2,2, 5,4, 8,1 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 3H), 5,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,67 (br dd, J = 4,1, 6,2 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H). [M+Na] ⁺ : 432,2.

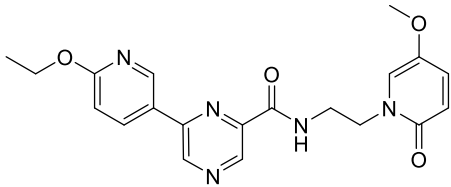
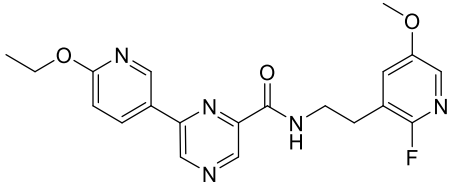
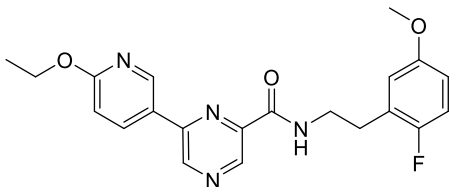
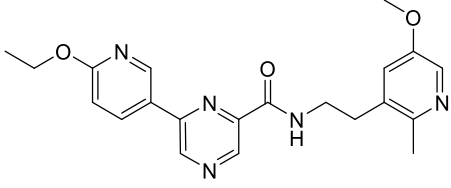
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
16	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,40 (s, 1H), 9,12 (br t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 3,1, 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,5.
17	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-fluoro-5-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 2,91 (br t, J=7,32 Hz, 2 H) 3,54 - 3,63 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,14 (q, J=6,88 Hz, 2 H) 6,80 (dt, J=8,91, 3,61 Hz, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 1 H) 7,02 - 7,13 (m, 3 H) 8,29 - 8,35 (m, 2 H) 9,00 (s, 1 H) 9,08 (br t, J=5,82 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 396,4.
18	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,91 (t, J=7,38 Hz, 2 H) 3,52 - 3,64 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,14 (q, J=6,96 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=2,88 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=2,88 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 9,01 (s, 1 H) 9,12 (br t, J=5,94 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 393,4.
19	 6-(4-etoxifenil)-N-(5-metoxi-2-metilfenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,38 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,82 - 2,90 (m, 2 H) 3,49 - 3,58 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,14 (q, J=6,96 Hz, 2 H) 6,70 (dd, J=8,25, 2,75 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,04 - 7,13 (m,

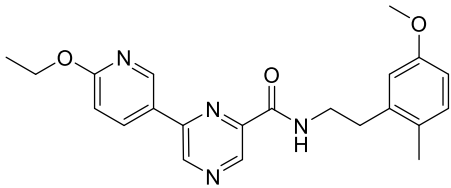
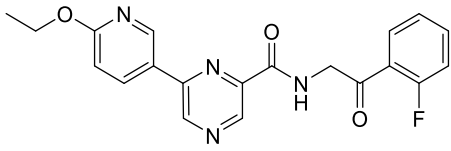
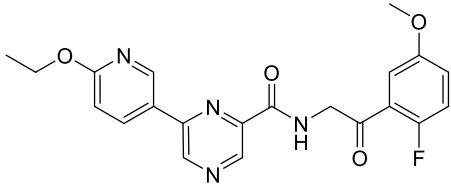
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		3 H) 8,31 - 8,36 (m, 2 H) 9,03 (s, 1 H) 9,10 (t, J=6,13 Hz, 1 H) 9,41 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 392,1.
20	 (S)-N-(1-(3,5-dimetoxifenil)propan-2-il)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,38 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,31 - 8,29 (m, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 6,45 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,30 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,95 (dd, J = 8,0, 13,4 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 6,2, 13,3 Hz, 1H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 422,4.
21	 (R)-N-(1-(3,5-dimetoxifenil)propan-2-il)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,38 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,30 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,95 (dd, J = 8,1, 13,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 422,4.
22	 (R)-N-(2-(3,5-dimetoxifenil)propil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,39 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,37 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,08 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,37 (t, J = 7,0

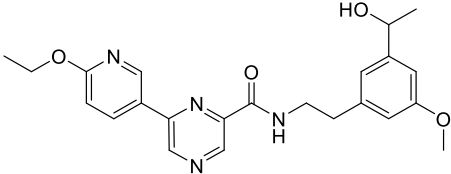
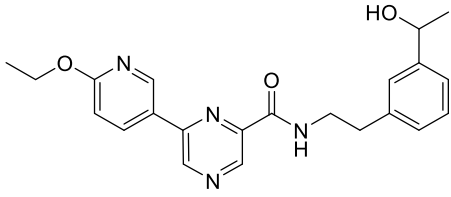
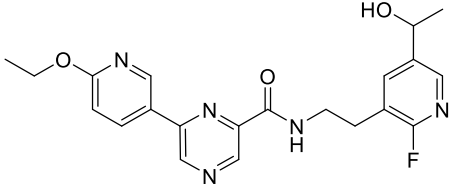
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 422,2.
23	 (S)-N-(2-(3,5-dimetoxifenil)propil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,39 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,78 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,37 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,08 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 422,2.
24	 (R)-N-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietyl)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,43 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,40 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,64 (br s, 1H), 4,80 (dd, J = 4,4, 7,6 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 424,1.
25	 (S)-N-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietyl)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,43 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,41 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 424,1.

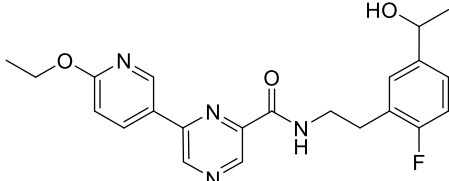
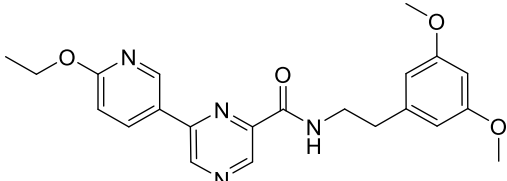
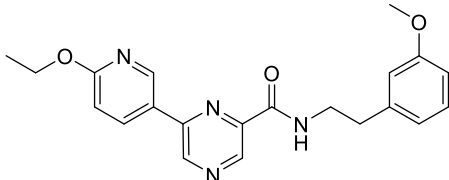
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
26	 (R)-N-(2-amino-2-(3,5-dimetoxifenil)etil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, Cloroformo-d δ = 9,25 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,19 (br t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,61 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,44 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,22 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,76 - 3,59 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 423,2.
27	 (S)-N-(2-amino-2-(3,5-dimetoxifenil)etil)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, Cloroformo-d δ = 9,26 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,20 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,45 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 1,52 - 1,49 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 423,2.
28	 N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,13 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,35 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,36 (td, J = 6,1, 12,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 423,5.
29	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-(3,5-dimetoxifenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,56 (s, 1H), 9,35 - 9,27 (m, 1H), 9,24 - 9,07 (m, 2H), 8,92 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 - 7,59 (m, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 1H), 6,52 - 6,31 (m, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 2H).

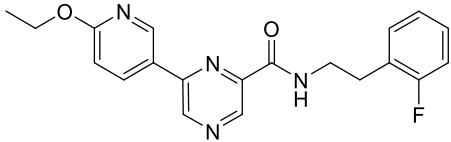
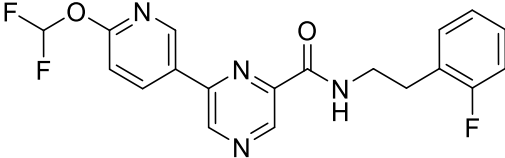
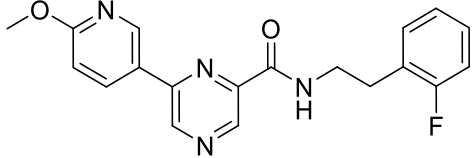
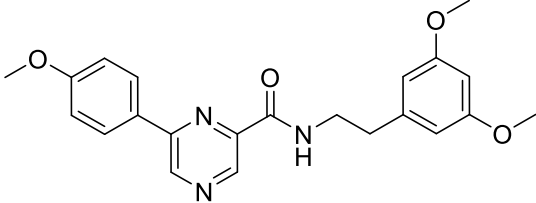
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		2H). [M+H] ⁺ : 431,4.
30	 <i>N</i>-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,14 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,80 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,40 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,36 - 6,29 (m, 1H), 4,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,57 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 423,4.
31	 <i>N</i>-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,57 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,53 (br s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 423,5.
32	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 3,66 (q, J=5,88 Hz, 2 H) 4,14 (t, J=5,94 Hz, 2 H) 4,41 (q, J=7,09 Hz, 2 H) 6,14 (td, J=6,66, 1,31 Hz, 1 H) 6,40 (d, J=8,63 Hz, 1 H) 6,99 (d, J=9,13 Hz, 1 H) 7,39 (ddd, J=8,97, 6,72, 2,06 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J=6,75, 1,75 Hz, 1 H) 8,71 (dd, J=8,75, 2,50 Hz, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 9,22 (d, J=2,00 Hz, 1 H) 9,26 (br t, J=5,63 Hz, 1 H) 9,47 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 365,0.

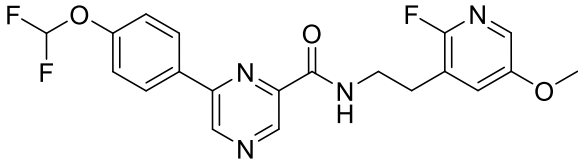
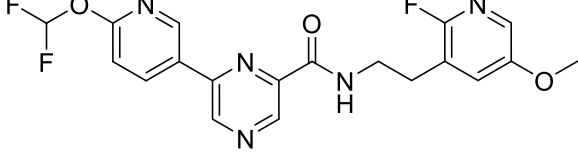
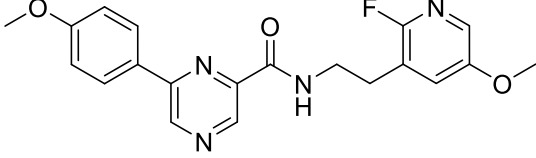
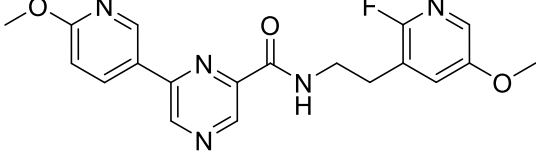
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
33	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-(2-(5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 3,47 (s, 3 H) 3,67 (br d, J=5,88 Hz, 2 H) 4,13 (t, J=5,82 Hz, 2 H) 4,41 (q, J=7,09 Hz, 2 H) 6,38 (d, J=9,63 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=8,75 Hz, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 8,73 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,24 (br d, J=2,00 Hz, 2 H) 9,48 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 395,0.
34	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,25 - 9,17 (m, 2H), 9,05 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,4.
35	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-(2-fluoro-5-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,36 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 2,91 (t, J=7,32 Hz, 2 H) 3,53 - 3,61 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,41 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 6,79 (dt, J=8,88, 3,63 Hz, 1 H) 6,88 (dd, J=6,07, 3,19 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=8,76 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=9,26 Hz, 1 H) 8,68 (dd, J=8,69, 2,56 Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,14 - 9,23 (m, 2 H) 9,46 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 397,4.
36	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-(2-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 2,96 - 3,11 (m, 2 H) 3,66 (q, J=6,67 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,36 - 4,47 (m, 2 H)

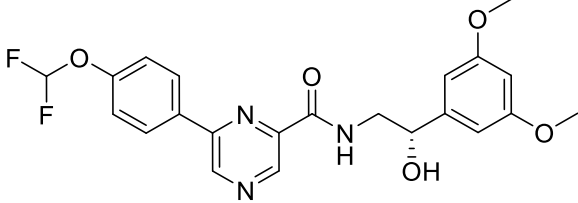
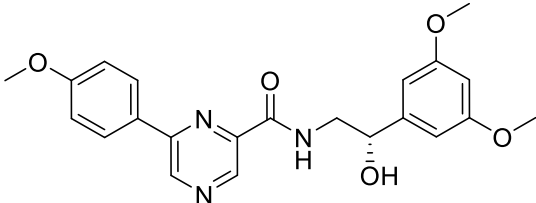
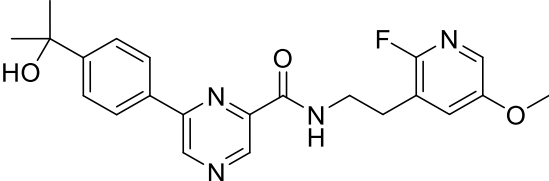
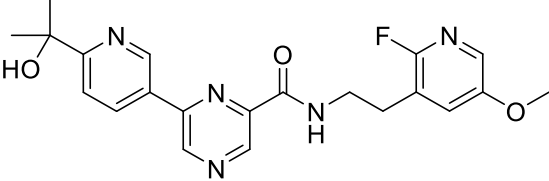
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	il)etil)pirazina-2-carboxamida	7,00 (d, J=8,76 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=2,00 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=2,63 Hz, 1 H) 8,66 (dd, J=8,69, 2,56 Hz, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 9,15 - 9,25 (m, 2 H) 9,48 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 394,4.
37	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-(5-metoxi-2-metilfenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,82 - 2,89 (m, 2 H) 3,48 - 3,57 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,41 (q, J=7,09 Hz, 2 H) 6,69 (dd, J=8,19, 2,69 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=2,63 Hz, 1 H) 6,99 (d, J=8,76 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 8,69 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 9,17 - 9,25 (m, 2 H) 9,47 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 393,4.
38	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-(2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 4,42 (q, J=7,09 Hz, 2 H) 4,76 (dd, J=5,75, 2,63 Hz, 2 H) 7,01 (d, J=8,76 Hz, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 2 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 7,93 (td, J=7,57, 1,75 Hz, 1 H) 8,71 (dd, J=8,75, 2,50 Hz, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,23 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 9,43 (t, J=5,75 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 380,0.
39	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxoetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 3,47 (s, 3 H) 3,67 (br d, J=5,88 Hz, 2 H) 4,13 (t, J=5,82 Hz, 2 H) 4,41 (q, J=7,09 Hz, 2 H) 6,38 (d, J=9,63 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=8,75 Hz, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 8,73 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,24 (br d, J=2,00 Hz, 2 H) 9,48 (s,

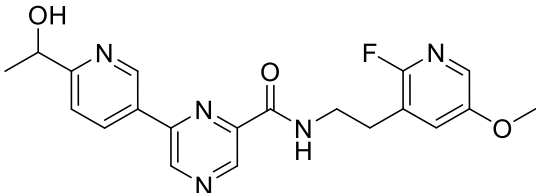
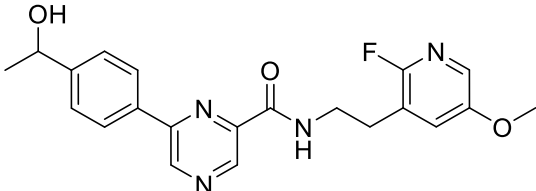
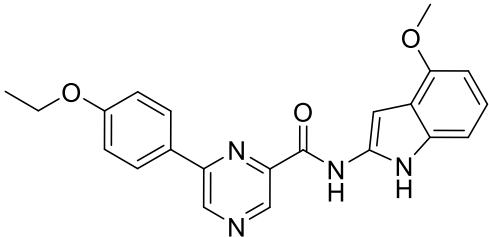
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		1 H). [M+H] ⁺ : 395,0.
40	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-(3-(1-hidroxietyl)-5-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,15 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,09 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,69 - 4,59 (m, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 2,86 (br t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 423,4.
41	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-(3-(1-hidroxietyl)fenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, Metanol-d ₄ δ = 9,27 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,10 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,79 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 393,4.
42	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-(2-(2-fluoro-5-(1-hidroxietyl)piridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,29 - 9,15 (m, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 2,1, 7,4 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 2,2, 5,4, 8,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,6, 9,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,73 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 2,93 (br t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ :

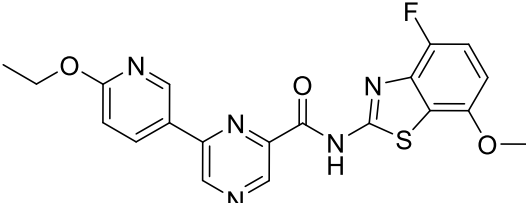
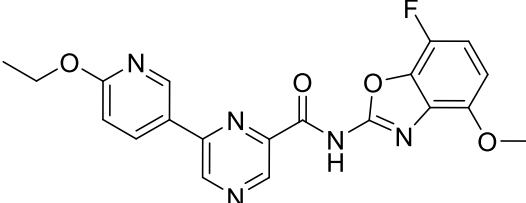
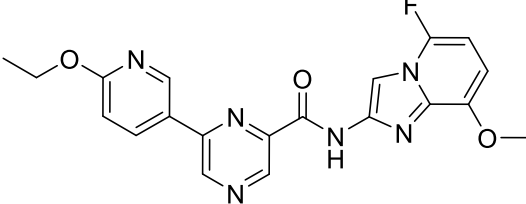
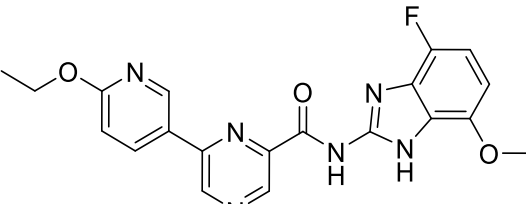
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		411,4.
43	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)fenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,29 - 9,15 (m, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 2,1, 7,4 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 2,2, 5,4, 8,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,6, 9,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,73 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 2,93 (br t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,4.
44	 N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,48 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,12 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,35 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 409,4.
45	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(3-metoxifenetil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,48 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,16 (br t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,75 (m, 3H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 379,4.

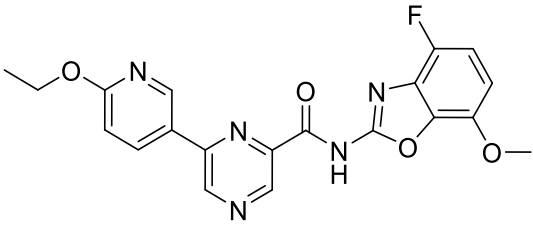
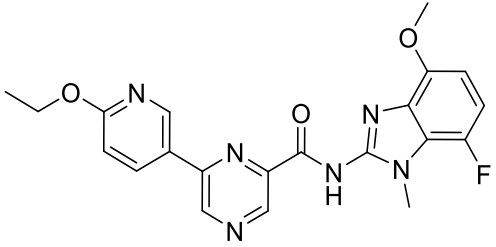
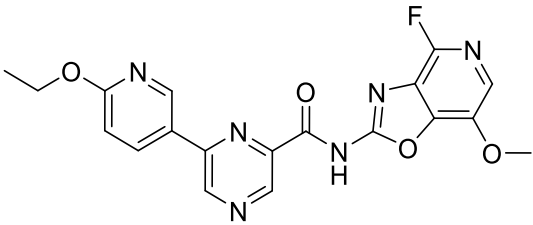
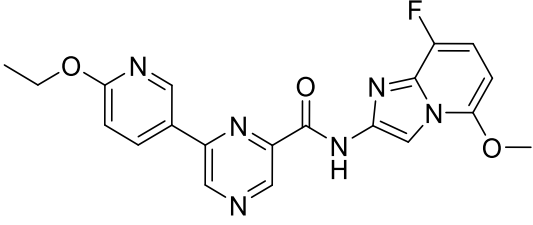
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
46	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-(2-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,53 (s, 1H), 9,33 - 9,25 (m, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,72 - 3,57 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 367,4.
47	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-(2-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,56 (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,28 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,03 - 7,63 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 389,1.
48	 N-(2-fluorofenil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,48 (s, 1H), 9,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,23 - 9,18 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 353,1.
49	 N-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,42 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,02 - 8,98 (m, 1H), 8,36 - 8,30 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 6,45 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,36 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 394,1.

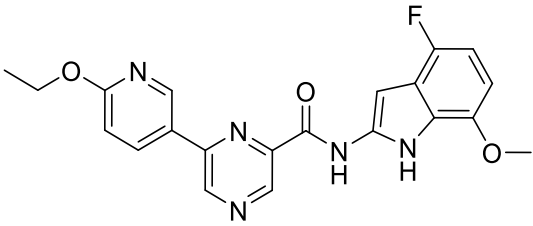
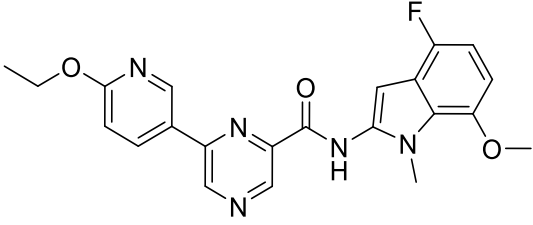
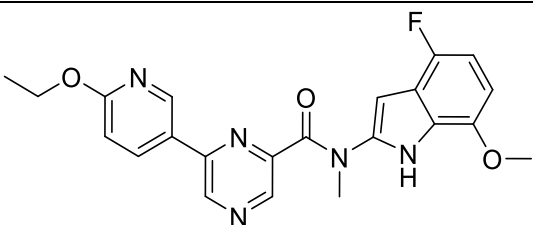
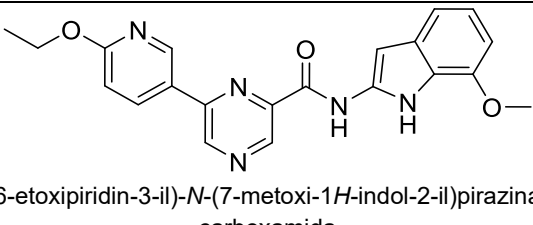
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
50	 6-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,17 (br t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,74 (br s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 2,8, 8,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,92 (br t, J = 6,9 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 419,1.
51	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,55 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,26 (br t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,04 - 7,62 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 420,1.
52	 N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,40 (s, 1H), 9,11 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 383,1.
53	 N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,25 - 9,17 (m, 2H), 9,05 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 2,9, 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

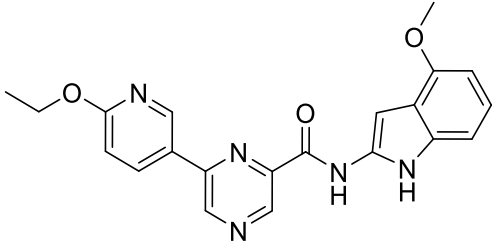
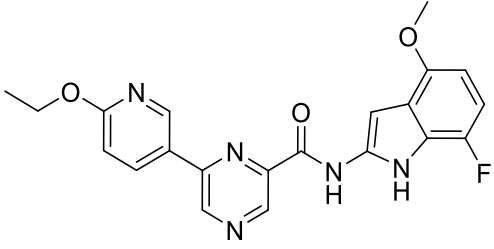
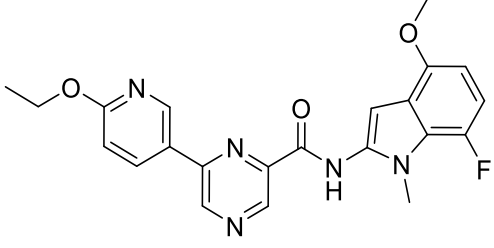
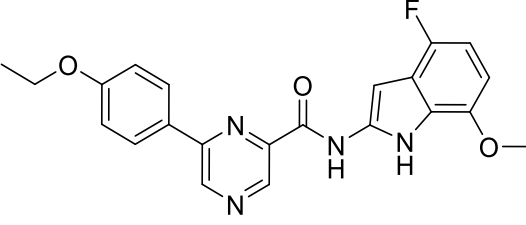
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 384,1.
54	 (S)-6-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,49 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,87 (t, J = 5,88 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,76 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,76 Hz, 3H), 6,57 (d, J = 2,25 Hz, 2H), 6,40 (t, J = 2,19 Hz, 1H), 5,63 (br s, 1H), 4,80 (br dd, J = 7,19, 4,57 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,46 (ddd, J = 13,35, 7,54, 5,88 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 446,1.
55	 (S)-N-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,42 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,81 (t, J = 5,82 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,01 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,88 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 2,25 Hz, 2H), 6,40 (t, J = 2,25 Hz, 1H), 5,79 - 5,48 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 7,63, 4,50 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 3,46 (ddd, J = 13,32, 7,57, 5,88 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 410,2.
56	 N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,43 (s, 1H), 9,10 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,27 (d J = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 411,1.
57		¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,52 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,4

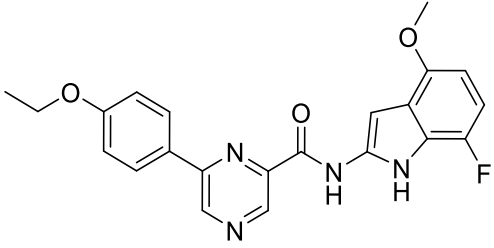
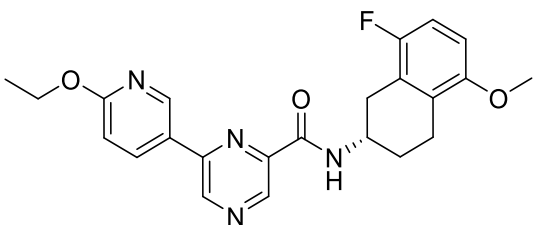
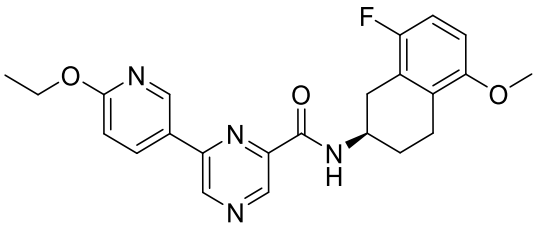
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	<i>N</i> -(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,73 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 3,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 412,2.
58	 <i>N</i>-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,53 (s, 1H), 9,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,22 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 5,53 (br d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,83 (br d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,51 (td, J = 1,8, 3,6 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,1.
59	 <i>N</i>-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(4-(1-hidroxietil)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,45 (s, 1H), 9,13 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 3H), 5,31 (br s, 1H), 4,83 (br d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,2.
60	 6-(4-etoxifenil)-<i>N</i>-(4-metoxi-1H-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,16 (s, 2H), 9,52 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,41

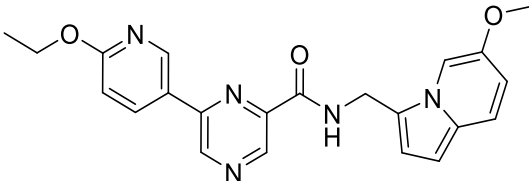
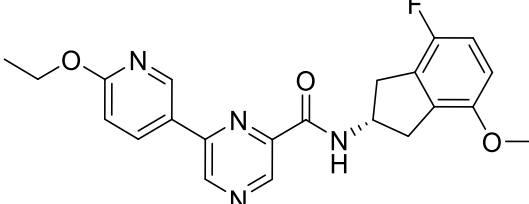
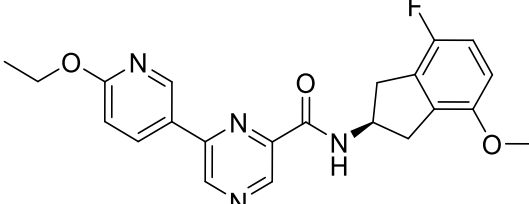
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		(t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 389,1.
61	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(4-fluoro-7-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,49 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,9, 10,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 426,1.
62	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(7-fluoro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,46 (br s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 3,3, 9,2 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 426,1.
63	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(5-fluoro-8-metoximidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,78 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 2H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 409,1.
64	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(4-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,78 - 12,29 (m, 1H), 12,22 - 12,13 (m, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,06 - 6,90 (m, 2H), 6,77 - 6,60 (m, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz,

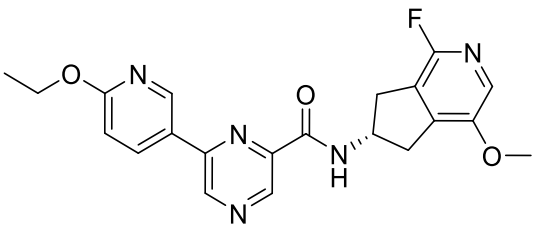
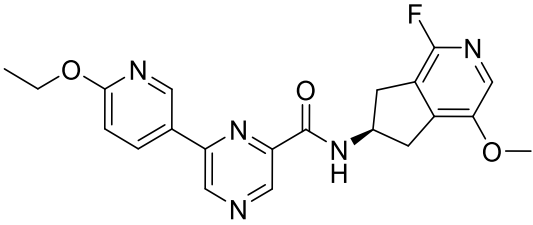
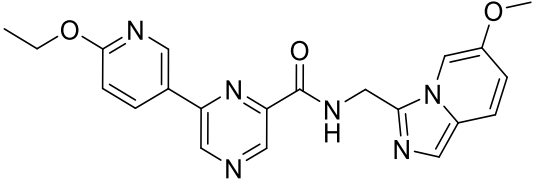
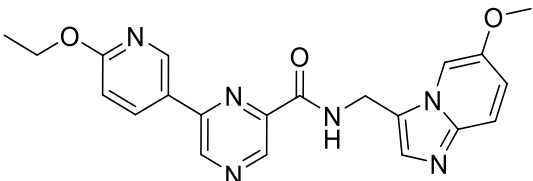
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		2H), 3,94 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 409,1.
65	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(4-fluoro-7-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,50 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 410,1.
66	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(7-fluoro-4-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,66 - 11,34 (m, 1H), 9,66 - 9,49 (m, 1H), 9,37 - 9,15 (m, 2H), 8,92 - 8,74 (m, 1H), 7,11 - 6,89 (m, 2H), 6,76 - 6,61 (m, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 423,2.
67	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(4-fluoro-7-metoxioxazolo[4,5-c]piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,56 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,1.
68	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(8-fluoro-5-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,71 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 11,0, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 409,4.

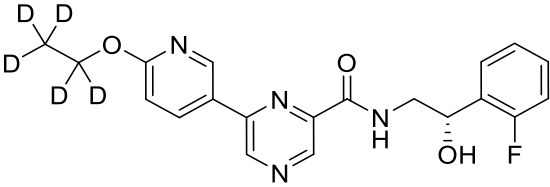
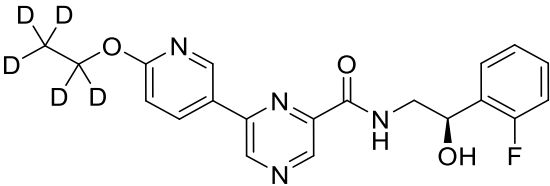
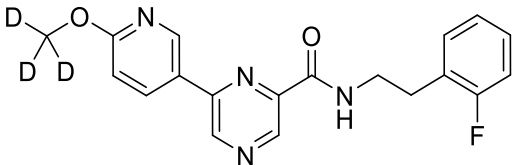
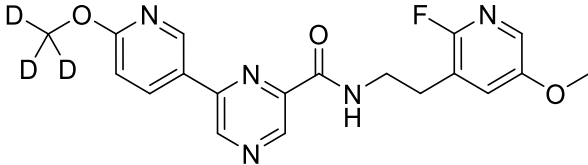
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
69	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(4-fluoro-7-metoxi-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,42 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,81 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 – 6,69 (m, 1H), 6,59 – 6,56 (m, 1H), 4,47 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 408,3.
70	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(4-fluoro-7-metoxi-1-metil-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,55 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 – 6,61 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,45 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 0,8 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 422,3.
71	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(4-fluoro-7-metoxi-1<i>H</i>-indol-2-il)-<i>N</i>-metilpirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,08 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 – 6,54 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 422,3.
72	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(7-metoxi-1<i>H</i>-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,41 (3H, t, J = 7,00 Hz), 3,94 (3H, s), 4,42 - 4,48 (2H, m), 6,03 - 6,29 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 8,00 Hz), 6,73 (1H, t, J = 7,75 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,76 Hz), 7,50 (2H, br s), 8,45 (1H, m), 8,84 (1H, s), 9,01 (1H, d, J = 2,38 Hz), 9,47 (1H, s), 11,19 (1H, br s). [M+H] ⁺ : 390,1.

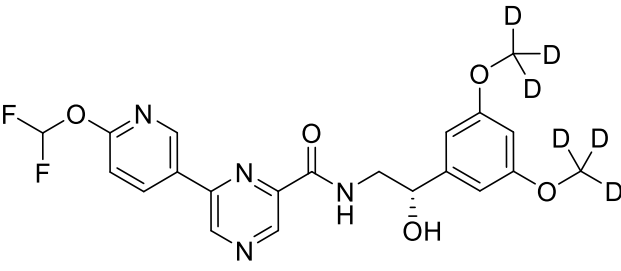
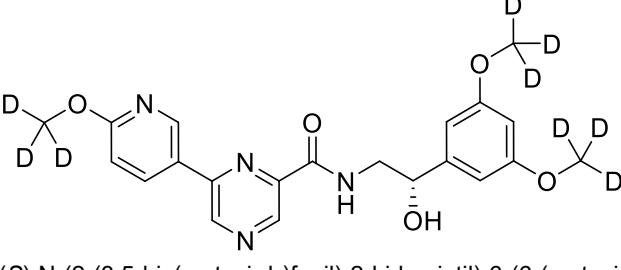
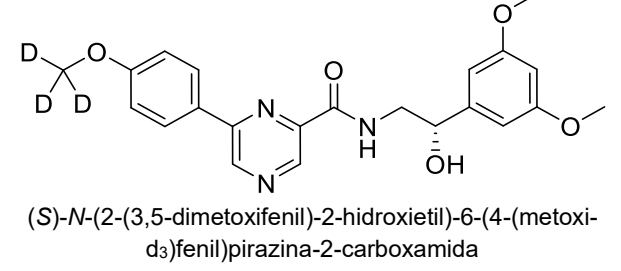
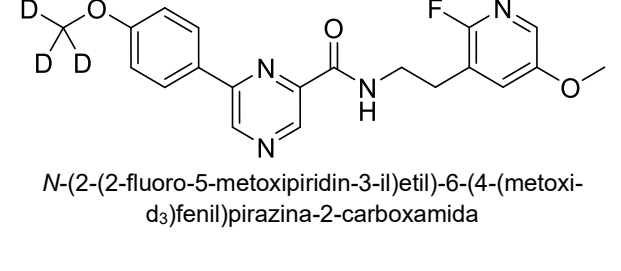
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
73	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-(4-metoxi-1H-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,35 (3H, t, J = 7,03 Hz) 3,01 (3H, s) 4,37 (2H, m) 6,38 (1H, d, J = 7,82 Hz) 6,81 - 6,93 (3H, m) 7,80 (2H, s) 8,24 (1H, m) 8,63 (1H, s) 8,79 (1H, d, J = 2,32 Hz) 9,22 (1H, s). [M+H] ⁺ : 390,1.
74	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-(7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,47 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 2H), 6,45 (dd, J = 3,2 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,40 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 408,1.
75	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-(7-fluoro-4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 10,94 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,39 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 422,1.
76	 6-(4-etoifenil)-N-(4-fluoro-7-metoxi-1H-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,30 - 11,51 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,95 - 7,99 (m, 2H), 7,44 (br s, 2H), 6,98 - 7,02 (m, 2H), 6,53 - 6,57 (m, 1H), 6,43 - 6,49 (m, 1H), 4,05 - 4,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,94 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 407,2.

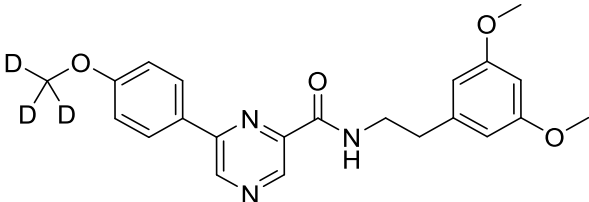
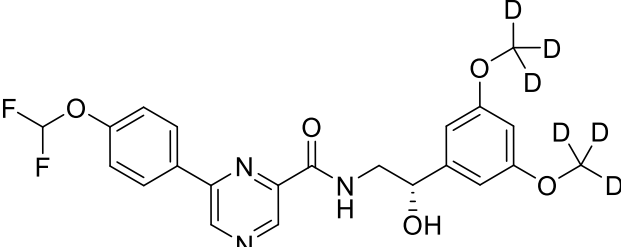
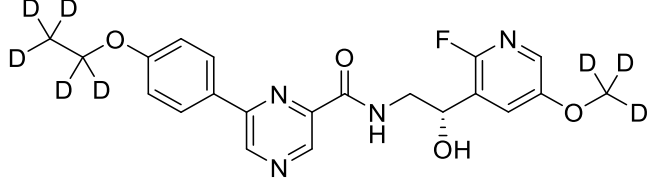
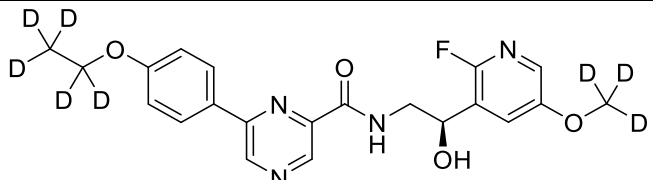
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
77	 6-(4-etoxifenil)-N-(7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,61 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,88 Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,88 Hz, 2H), 6,68 - 6,78 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 8,88, 3,50 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 6,92 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,00 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 407,1.
78	 (S)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-(8-fluoro-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,36 (br t, J=6,94 Hz, 3 H) 1,85 (qd, J=11,63, 5,00 Hz, 1 H) 2,08 (br d, J=10,01 Hz, 1 H) 2,53 - 2,66 (m, 1 H) 2,78 - 2,97 (m, 2 H) 3,03 (br dd, J=16,38, 3,38 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 4,22 (br s, 1 H) 4,40 (q, J=6,96 Hz, 2 H) 6,78 (br dd, J=8,38, 3,88 Hz, 1 H) 6,91 - 7,01 (m, 2 H) 8,68 (br d, J=8,75 Hz, 1 H) 8,93 (br d, J=8,00 Hz, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 9,46 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 423,2.
79	 (R)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-(8-fluoro-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,36 (br t, J=6,94 Hz, 3 H) 1,85 (qd, J=11,63, 5,00 Hz, 1 H) 2,08 (br d, J=10,01 Hz, 1 H) 2,53 - 2,66 (m, 1 H) 2,78 - 2,97 (m, 2 H) 3,03 (br dd, J=16,38, 3,38 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 4,22 (br s, 1 H) 4,40 (q, J=6,96 Hz, 2 H) 6,78 (br dd, J=8,38, 3,88 Hz, 1 H) 6,91 - 7,01 (m, 2 H) 8,68 (br d, J=8,75 Hz, 1 H) 8,93 (br d, J=8,00 Hz, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 9,46 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 423,2.

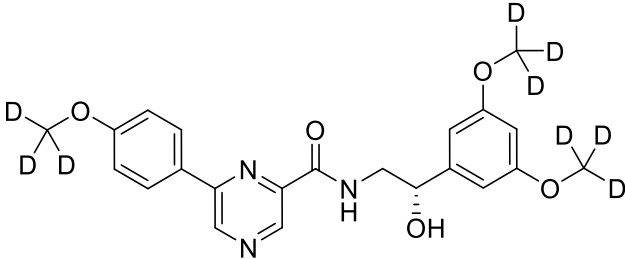
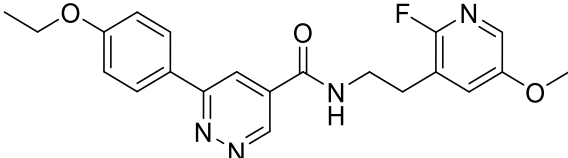
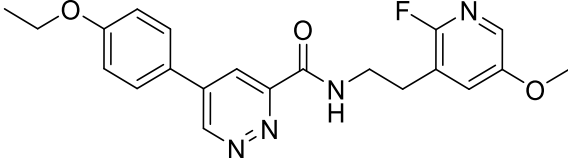
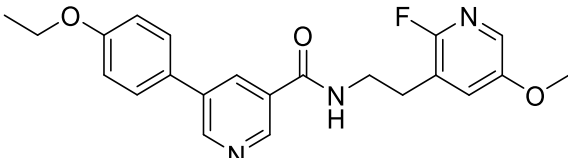
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
80	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((6-metoxiindolizin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,54 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 404,2.
81	 (S)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,28 – 9,21 (m, 2H), 9,09 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 4,92 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 16,5, 6,9 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 16,8, 6,9 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 409,4.
82	 (R)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(4-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,28 – 9,21 (m, 2H), 9,09 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 4,92 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 16,5, 6,9 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 16,5, 6,9 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 409,4.

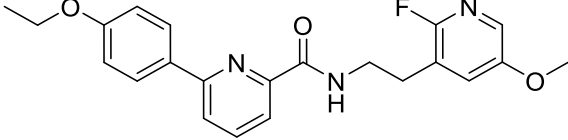
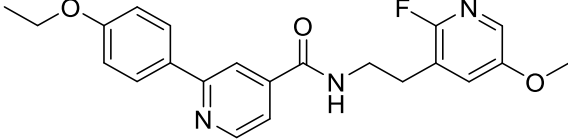
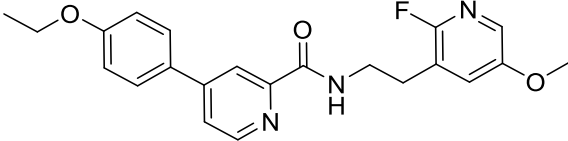
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
83	 (S)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N-(1-fluoro-4-metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-6-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,8, 6,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,43 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,40 – 3,35 (m, 2H), 3,13 – 3,06 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 410,1.
84	 (R)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N-(1-fluoro-4-metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-6-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,05 – 4,99 (m, 1H), 4,42 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 410,1.
85	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-((6-metoxiimidazo[1,5-a]piridin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,79 (br t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 1,9, 9,8 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 405,2.
86	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-((6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,67 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 1,8, 9,6 Hz,

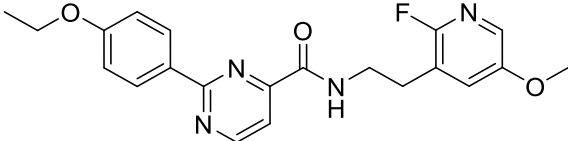
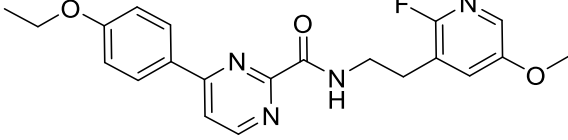
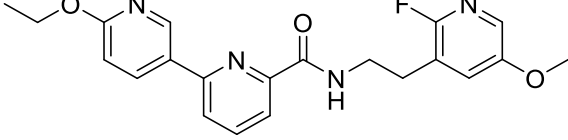
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 405,1.
87	 (S)-6-(6-(etoxi-d₅)piridin-3-il)-N-(2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,46 (s, 1H), 9,19 – 9,03 (m, 3H), 8,67(d, 1H), 7,57-7,24 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 5,70 (m, 1H), 5,15 (q, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,49 (t, J = 7,4 Hz, 4H). [M+H] ⁺ : 387,2.
88	 (R)-6-(6-(etoxi-d₅)piridin-3-il)-N-(2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,19 – 9,03 (m, 3H), 8,67(d, 1H), 7,57-7,24 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 5,70 (m, 1H), 5,15 (q, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,49 (t, J = 7,4 Hz, 4H). [M+H] ⁺ : 387,2.
89	 N-(2-fluorofenil)-6-(6-(metoxi-d₃)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,48 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,24 - 9,19 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,73 - 8,67 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 356,1.
90	 N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(6-(metoxi-d₃)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,47 (s, 1H), 9,23 - 9,18 (m, 2H), 9,05 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,9 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 387,2.

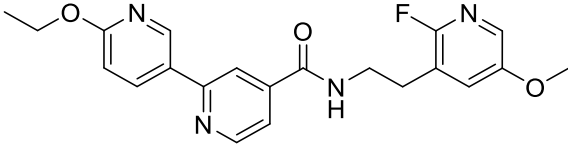
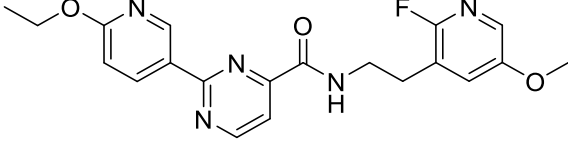
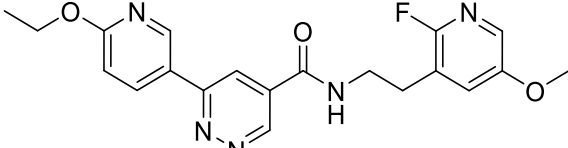
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
91	 (S)-N-(2-(3,5-bis(metoxi-d₃)fenil)-2-hidroxietil)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,56 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,01 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,38 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,77 - 5,45 (m, 1H), 4,79 (dd, J = 4,5, 7,7 Hz, 1H), 3,61 - 3,40 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 453,2.
92	 (S)-N-(2-(3,5-bis(metoxi-d₃)fenil)-2-hidroxietil)-6-(6-(metoxi-d₃)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 99,48 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,94 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,38 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 1H), 3,64 - 3,39 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 420,2.
93	 (S)-N-(2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)-6-(4-(metoxi-d₃)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,42 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,25 - 8,32 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 6,58 (d, J = 2,25 Hz, 2H), 6,40 (t, J = 2,25 Hz, 1H), 5,71 - 5,57 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 7,57, 4,57 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,46 (ddd, J = 13,32, 7,63, 5,82 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 413,2.
94	 N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-6-(4-(metoxi-d₃)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,40 (s, 1H), 9,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 3,76 (s, 3H),

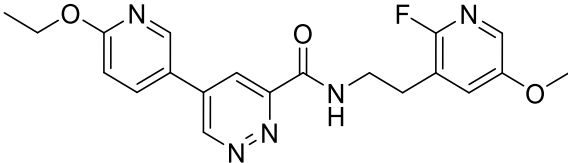
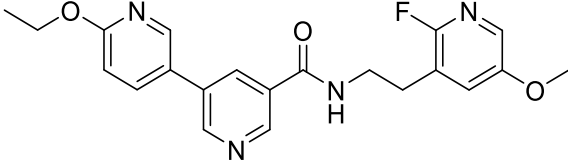
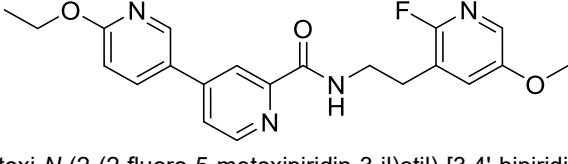
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		3,63 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 5H). [M+H] ⁺ : 386,1.
95	 <i>N</i>-(3,5-dimetoxifenetil)-6-(4-(metoxi-d₃)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,42 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,02 - 8,98 (m, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,36 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 397,2.
96	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-(3,5-bis(metoxi-d₃)fenil)-2-hidroxietil)-6-(4-(difluorometoxi)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,49 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 - 7,20 (m, 3H), 6,57 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,39 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,89 - 4,72 (m, 1H), 3,62 - 3,42 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 452,2.
97	 (<i>S</i>)-6-(4-(etoxi-d₅)fenil)-<i>N</i>-(2-(2-fluoro-5-(metoxi-d₃)piridin-3-il)-2-hidroxietil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,51 - 3,68 (m, 2 H), 5,04 (br d, J=6,50 Hz, 1 H), 5,91 (d, J=5,00 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=8,88 Hz, 2 H), 7,60 (dd, J=7,69, 3,06 Hz, 1 H), 7,77 - 7,80 (m, 1 H), 8,30 (d, J=8,75 Hz, 2 H), 8,94 - 8,98 (m, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 420,2.
98	 (<i>R</i>)-6-(4-(etoxi-d₅)fenil)-<i>N</i>-(2-(2-fluoro-5-(metoxi-d₃)piridin-3-il)-2-hidroxietil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,52 - 3,70 (m, 2 H), 5,00 - 5,07 (m, 1 H), 5,91 (d, J=5,00 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=8,88 Hz, 2 H), 7,60 (dd, J=7,75, 3,00 Hz, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 8,30 (d, J=8,88 Hz, 2 H), 8,94 - 8,97 (m, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

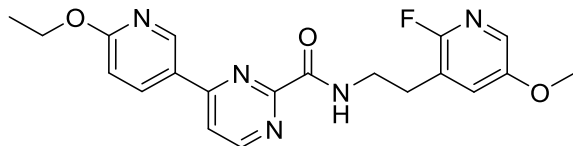
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 420,2.
99	 (S)-N-(2-(3,5-bis(metoxi-d₃)fenil)-2-hidroxietil)-6-(4-(metoxi-d₃)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,42 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,81 (br s, 1H), 8,29 (br d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11 (br d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,57 (br d, J = 1,0 Hz, 2H), 6,39 (br s, 1H), 5,64 (br d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,74 (m, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 419,2.
100	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)piridazina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,35 (s, 1H), 9,13 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,7, 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,89 (br t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,2.
101	 5-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)piridazina-3-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,43 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 3,0, 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,1.
102	 5-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)nicotinamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,89 - 8,80 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,88 (t, J =

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		6,8 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 396,1.
103	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)picolinamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,96 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 396,2.
104	 2-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)isonicotinamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 2H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 1,4, 5,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 3,1, 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 396,2.
105	 4-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)picolinamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,97 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,9, 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 395,9.

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
106	 2-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,27 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 3,1, 8,1 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,2.
107	 4-(4-etoxifenil)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,9, 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,1.
108	 6'-etoxi-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,07 (br t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 3,0, 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 3H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,1.

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
109	 6'-etoxy-<i>N</i>-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-[2,3'-bipiridina]-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,92 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 1,4, 5,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 3,0, 8,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,2.
110	 2-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,35 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,9, 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,1.
111	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)piridazina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,13 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 4,8, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,2.

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
112	 5-(6-etoxipiridin-3-il)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)piridazina-3-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,2, 3,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,2.
113	 6'-etoxi-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,1.
114	 6-etoxi-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)-[3,4'-bipiridina]-2'-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,98 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,73 - 8,61 (m, 2H), 8,23 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,9, 5,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 3,0, 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,61 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,1.

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
115	 4-(6-etoxipiridin-3-il)-N-(2-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,16 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 2,9, 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,1.

Ejemplo 8. Pruebas *in vitro*:

[0123] Los ensayos biológicos se realizaron en células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan de manera estable los canales de sodio humanos Nav 1.8 o Nav 1.7.

[0124] El protocolo experimental *voltage-clamp* el uso de toda la configuración de la celda se estableció en la plataforma automatizada ScreenPatch® 384P (SP384PE, Nanion Technologies, Livingston, NJ) y el registro de los resultados se realizó con un chip Nanion 384-well Patch Clamp Nanion (Nanion Technologies, Livingston, NJ).

[0125] Compuestos de Formula Ia y Formula Ib se diluyeron en ocho concentraciones en la solución extracelular compuesta por suero fisiológico tamponado con HEPES (mM): NaCl, 137; KCl, 4; CaCl₂, 3,8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; Glucosa, 10; pH 7,4. La solución extracelular se compone de (mM) CsCl, 50; CsF, 90; MgCl₂, 5; EGTA, 5; HEPES, 10; pH 7,2. La duración de la exposición de cada compuesto a las células que expresaban Nav 1.7 o Nav 1.8 fue de al menos cinco minutos y los ensayos se realizaron a temperatura ambiente.

[0126] Las mediciones de corriente de sodio de Nav 1.8 y Nav 1.7 se obtuvieron utilizando el protocolo de voltaje descrito a continuación.

[0127] Se estableció un voltaje holding de -100 mV seguido de un paso de

voltaje de inactivación a -40 mV durante 8 segundos, seguido de un paso a -100 mV durante 20 ms, seguido de un paso de 20 ms a 10 mV para Nav 1.8 o 0 mV para Nav 1.7 (TP1A) antes de volver al voltaje de mantenimiento de -100 mV.

[0128] El protocolo se repitió a una frecuencia de 0.05 Hz y la amplitud de corriente se cuantificó sobre el registro de fase TP1A. La variación en la amplitud del pico de corriente se evaluó según la Fórmula que se describe a continuación, después de exponer las células que expresan los canales, a cada concentración de los diferentes compuestos:

$$\% \text{ Bloqueo} = (1 - (I_{\text{TP1A, molécula}} / I_{\text{TP1A, basal}})) \times 100\%,$$

donde $I_{\text{TP1A, basal}}$ e $I_{\text{TP1A, molécula}}$ representan los picos de las corrientes de sodio que ingresan al TP1A antes de la exposición al compuesto y en presencia del compuesto, respectivamente.

[0129] La disminución de la amplitud del pico de la corriente, después de exponer las células a los compuestos, se utilizó para calcular el porcentaje de bloqueo relativo de los canales en relación con el control positivo de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Bloqueo}' = 100\% - ((\% \text{ Bloqueo} - \% \text{ CP}) * (100\% / (\%V - \% \text{ CP}))),$$

donde %V y %CP representan los promedios de los valores de inhibición de corriente con un vehículo (DMSO) y controles positivos, respectivamente. Las corrientes de sodio de control positivo se consideraron del 100%.

$$\% \text{ Bloqueo}' = (\% 100 / [1 + ([\text{Prueba}] / \text{IC}_{50})^N]),$$

donde [Prueba] representa la concentración de la molécula evaluada, IC_{50} es la concentración del compuesto que genera la mitad de la inhibición máxima, N es el coeficiente de Hill y %Bloqueo' es el porcentaje de la corriente del canal de sodio (Nav 1.8 y Nav 1.7) inhibida en cada concentración de la molécula evaluada. Los datos se obtuvieron por regresión no lineal (*mínimos cuadrados*

no lineales) con XLfit para Excel (Microsoft, Redmond, WA).

[0130] Los compuestos se probaron en al menos un ensayo para obtener el valor de IC₅₀. Para los compuestos que se probaron en dos o más ensayos, los resultados se informan como la media de los valores de IC₅₀.

[0131] La Tabla 18 presenta la eficacia *in vitro* de los compuestos seleccionados contra Nav1.8 y Nav1.7. Los valores de IC₅₀ inferiores a 500 nM se representan con la leyenda (+++); los valores de IC₅₀ entre 500 nM y 1000 nM se representan con la leyenda (++) , los valores de IC₅₀ superiores a 1000 nM se demuestran con la simbología (+).

[0132] demostrado con simbología (+).

Tabla 18. Valores IC₅₀ de los compuestos de la presente invención en los canales Nav 1.8 y Nav 1.7.

Nº del compuesto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
1	++	+
2	+++	++
3	+++	+
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+	+
8	+	+
9	+	+
10	+++	++
11	+	+
12	+++	+
13	+++	+
14	+	+
15	+++	+
16	+++	+
17	+++	++
18	+++	+
22	+++	+

Nº del compuesto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
24	+	+
25	+	+
26	+	+
27	+++	+++
28	+++	++
29	+++	++
30	+	+
31	+	+
32	+++	+++
33	+++	++
34	+++	++
39	+++	+++
40	+	+
41	+	+
42	+++	+
43	+++	++
44	+	+
45	+++	++
47	+	+
48	+	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
52	+++	+
53	+++	++
54	+++	+
55	+++	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+++	++
61	+	+
62	+	+
63	+	+

Nº del compuesto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
64	+	+
65	+	+
66	+	+
67	+	+
68	+	+
69	+++	+
70	+	+
71	+	+
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	+++	+

Nº del compuesto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
99	++	+
100	+	+
101	+	+
102	+	+
103	+	+
104	+	+
105	+	+++
106	+	+
107	++	+
108	+	+
109	+	+
110	+	+
111	+	+
112	+	+
113	+	+
114	+	+
115	+	+

[0133] A partir de estos resultados, se demuestra la actividad inhibitoria de Nav 1.7 y/o 1.8, cuya aplicación es fácilmente realizada por el experto en la materia en composiciones farmacéuticas, que pueden comprender uno o más de dichos compuestos de Fórmula (Ia) o Formula (Ib), kits, además de usos en el tratamiento de patologías relacionadas con el dolor.

[0134] En particular, tales resultados indican la posibilidad de usar los compuestos de fórmula (I) en la preparación de medicamentos para el tratamiento de afecciones tales como dolor neuropático periférico, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada con infección viral, neuropatía secundaria a la infiltración de tumor, neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia posquirúrgica.

[0135] Debe entenderse que las realizaciones descritas anteriormente son meramente ilustrativas y que un experto en la técnica puede realizar diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la presente invención. En consecuencia, la presente invención no debe considerarse limitada a las realizaciones ejemplares descritas en la presente solicitud.