

COMPUESTOS FENÓLICOS BLOQUEADORES DE Nav 1.7 Y/O Nav 1.8, SUS PROCESOS DE OBTENCIÓN, SUS COMPOSICIONES, SUS USOS, LOS MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LOS MISMOS Y SUS KITS

Campo de la invención

[001] La presente invención se refiere a compuestos fenólicos bloqueadores de Nav 1.7 y/o Nav 1.8, sus procesos de obtención, sus composiciones que contienen los mismos, sus usos, los kits y métodos de tratamiento para tratar o prevenir patologías relacionadas al dolor. La presente invención pertenece a los campos de la química medicinal, síntesis orgánica, así como al del tratamiento de enfermedades relacionadas con el dolor.

Antecedentes de la Invención

[002] El dolor fisiológico es un importante mecanismo de protección desarrollado para advertir al organismo sobre lesiones reales o potenciales que puedan colocar en riesgo su integridad. En términos generales, el dolor fisiológico puede ser clasificado en dolor nociceptivo y dolor inflamatorio. El dolor nociceptivo se caracteriza por presentar un alto límite de activación, que permanece hasta que el estímulo que lo ha generado sea eliminado. El dolor inflamatorio, que surge como una respuesta al daño tisular, se caracteriza por presentar un bajo límite de activación y es consecuencia de la actividad de los mediadores moleculares del proceso inflamatorio en la sensibilización de nociceptores (Schaible. Langenbecks Arch. Surg. 2004, 389, 237). Cuando estos procesos nociceptivos permanecen en la ausencia de estímulos nocivos o en respuesta a estímulos no nocivos, el rol protector y de reparación del dolor pierde su funcionalidad, se configura un cuadro mal adaptativo de la plasticidad neural y, como consecuencia, un estado patológico de dolor crónico. Entre los síndromes incluidos en esta clasificación, el dolor neuropático presenta gran 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).

[003] 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 es proveniente de lesiones en la médula espinal o de enfermedades del sistema nervioso central, como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson (Ducreux. Brain, 2006, 129, 963). Ya el dolor neuropático periférico puede ser causado por trauma, trastornos metabólicos, neurotoxicidad química, infección o invasión tumoral, entre otros. Entre las síndromes más comunes de dolor neuropático, se encuentran el dolor neuropático inducido por quimioterapia, el dolor regional complejo, la neuropatía relacionada a la infección viral, la neuropatía secundaria relacionada a la infiltración de tumor, la neuropatía diabética, el dolor del miembro fantasma, la neuralgia posherpética, la neuralgia del trigémino y la neuralgia postquirúrgica (Pak. Curr. Pain Headache Rep., 2018, 22(2), 9).

[004] En la actualidad, no existe un tratamiento específico para el control de las 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, anticonvulsivantes y antidepresivos. Empero, los efectos adversos y la poca eficacia limitan drásticamente el uso de los mismos agentes en el control de las diversas patologías relacionadas con el dolor (Kushnarev. Expert Opin. Investig. Drugs, 2020, 29(3), 259; Emery. Expert Opin. Ther. Targets, 2016, 20(8), 975).

[005] Los canales de sodio dependientes de voltaje (Nav) ejercen un rol fundamental en la transmisión de estímulos relacionados al dolor. Estos canales son activados en respuesta a la despolarización de la membrana, permitiendo la generación y propagación de potenciales de acción en neuronas (y otras células eléctricamente excitables), mediante el control del flujo de iones de sodio por medio de las membranas. Estructuralmente, los canales de sodio dependientes de voltaje son proteínas transmembrana heterodiméricas constituidas por 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 presentar una región conservada de residuos de arginina, los cuales actúan como sensores del ambiente eléctrico intra y extracelular de la neurona. Ese mecanismo permite transformar las alteraciones del 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).

[006] En mamíferos, han sido identificadas nueve subunidades α (Nav 1.1 – Nav 1.9) y cuatro subunidades auxiliares β ($\beta 1$ – $\beta 4$). Las subunidades α también pueden ser clasificadas cuanto a su susceptibilidad de bloqueo por la tetrodotoxina (TTX), siendo clasificadas como sensibles a la tetrodotoxina (Nav 1.1, Nav 1.2, Nav 1.3, Nav 1.4, Nav 1.6 y Nav 1.7) o resistentes a la 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 presentan un perfil diferenciado de expresión y función, de tal forma que algunas de ellas son esenciales para el adecuado funcionamiento de órganos como el corazón y/o el cerebro. De esta manera, el bloqueo no selectivo de estos canales está relacionado con diversos tipos de efectos adversos, tales como jaqueca, epilepsia, parálisis y síndromes musculares y cardíacas, entre otros (Bagal. *J. Med. Chem.*, 2013, 56(3), 593; Bagal. *Channels*, 2015, 9(6), 360).

[007] En términos generales, los canales de sodio están distribuidos principalmente en el sistema nervioso central y periférico, en neuronas y glías. Los canales Nav 1.1, 1.2 y 1.3 son principalmente expresados 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 son expresados en el sistema nervioso central y periférico, mientras que los canales Nav 1.9 son expresados, de manera selectiva, en fibras nociceptivas del 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 relacionados directamente a los procesos de transmisión del dolor (Lei. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(7), 1389; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera–Ruiz. *J. Med.*

Chem., 2015, 58(18), 7093).

[008] Los canales de sodio Nav 1.7 son expresados ampliamente en el epitelio olfatorio, ganglio simpático y ganglio de la raíz dorsal, predominantemente en las fibras nociceptivas C y A δ . Una gran cantidad de evidencias respalda el importante rol de los canales de sodio Nav 1.7 en los procesos de transmisión del dolor. Por ejemplo, las mutaciones relacionadas a la ganancia de función en el gene (SCN9A), que codifica el canal de sodio Nav 1.7, están asociadas a disturbios de dolor extremo como insensibilidad congénita al dolor, desorden de dolor extremo paroxístico y eritromelalgia primaria. Por otro lado, las mutaciones relacionadas a la pérdida de función del gene (SCN9A) están relacionadas a la insensibilidad congénita al dolor en individuos que, en términos generales, están libres de comprometimiento 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).

[009] Los canales de sodio Nav 1.8 presentan mayor expresión en el sistema nervioso periférico, ampliamente (pero no exclusivamente) en fibras nociceptivas del tipo C en el ganglio de la raíz dorsal. Evidencias recientes que incluyen niveles de expresión elevada de Nav 1.8 en estados de dolor crónico, datos con animales Nav 1.8 *knockout* y actividad analgésica de oligodeoxinucleótidos 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), respaldan el rol del canal de sodio Nav 1.8 en el desarrollo y en el proceso de patologías relacionadas al 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).

[010] De esta manera, los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y Nav 1.8 son considerados blancos terapéuticos promisorios para el tratamiento de disfunciones relacionadas al 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. Neuropharmacology, 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).

[011] Un gran número de compuestos ha sido descrito en la literatura por su capacidad de actuar como bloqueadores de los canales de sodio Nav 1.7 y 1.8, sin embargo, estos presentan una gran diversidad estructural, hecho que no permite que se establezca un agrupamiento farmacofórico en común.

[012] La literatura relacionada con patentes contiene diversos ejemplos de compuestos que actúan como bloqueadores de los canales de sodio. Particularmente, los bloqueadores de los canales de sodio selectivos Nav 1.7 son descritos en US10550080, US9765029 y US10000475. Adicionalmente, algunos documentos describen bloqueadores selectivos de los canales de sodio Nav 1.8, tales como WO2020261114, WO2020092667, US9163042, WO2014120808, WO2014120815, WO2018213426, WO2019014352, WO2015006280 y US7928107. Estos documentos describen compuestos con estructuras distintas de la presente invención.

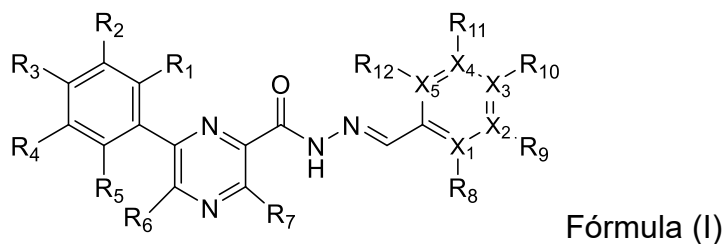
[013] Además, existen documentos relacionados con patentes que describen bloqueadores duales de Nav 1.7 y 1.8, incluyendo WO2018235851, US8629149, JP2017001991 que describen, respectivamente, piridil aminas, derivados de oxo–piperazina y benzoxazolonas. Sin embargo, todos estos documentos describen compuestos con estructuras y características físico–químicas diferentes de la presente invención.

[014] En este contexto, es ventajoso el desarrollo de nuevas alternativas de compuestos que puedan actuar como bloqueadores de Nav 1.7 y/o Nav 1.8 que posean acción farmacológica adecuada y, preferiblemente, propicien efectos adversos mitigados. Por lo tanto, la presente invención se refiere a fenoles como alternativa y/o complementación del tratamiento de enfermedades relacionadas al dolor.

Sumario de la invención

[015] La presente invención se refiere a fenoles con actividad bloqueadora de los canales de Nav 1.7 y/o 1.8 frente a patologías relacionadas al dolor, además de composiciones, usos, kits, métodos de tratamiento y procesos de preparación relacionados.

[016] La presente invención se refiere a compuesto(s) de la fórmula (I):



o un sal, hidrato, solvato, éster e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual:

- uno entre X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ es nitrógeno y los demás son carbono, en el cual, cuando uno entre X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ sea nitrógeno, el R correspondiente (R₅, R₆ y/o R₇) será nulo;

- R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁–C₆ lineal o ramificado, siendo que al menos uno entre R₁–R₅ es hidroxilo, cuando R₆–R₁₂ son diferentes de hidroxilo;

- R₆ y R₇ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁–C₆ lineal o ramificado, siendo que al menos uno entre R₆–R₇ es hidroxilo, cuando R₁–R₅ y R₈–R₁₂ son diferentes de hidroxilo; y

- R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁–C₆ lineal o ramificado; halógeno, hidroxilo, siendo que al menos uno entre R₈–R₁₂ es hidroxilo, cuando R₁–R₇ son diferentes de hidroxilo.

[017] La presente invención se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuesto(s) de la fórmula (I) o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo(s); y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

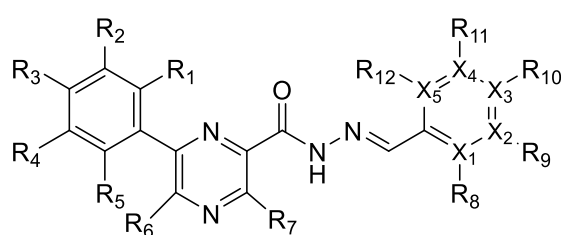
[018] Adicionalmente, los kits, de acuerdo con la presente invención, pueden comprender tales composiciones y dispositivos de aplicación, que puedan incluir ampollas, jeringas y otros. Alternativamente, los kits de acuerdo con la presente invención comprenden más de un compuesto de la fórmula (I) dispuestos en una o más formas farmacéuticas, incluyendo, sin limitaciones, pastillas, acompañado de instrucciones de administración.

[019] La presente invención además se refiere a métodos de tratamiento, prevención, alivio, supresión y/o control de enfermedades relacionadas al dolor neuropático. También son presentados usos de compuesto(s) de la fórmula (I) para preparar una medicación para el tratamiento de patologías relacionadas al dolor neuropático. Finalmente, la presente invención describe procesos de obtención de compuesto(s) de la fórmula (I).

[020] Adicionalmente, algunos compuestos descritos en la presente invención pueden existir como tautómeros, de esta manera, los tautómeros individuales, así como sus mezclas, son incluidos en los compuestos de la fórmula estructural I.

Descripción detallada de la invención

[021] La presente invención describe, en una primera forma de realización, compuestos de la fórmula (I):



Fórmula (I)

o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual:

- uno entre X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ es nitrógeno y los demás son carbono, en el cual, cuando uno entre X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ sea nitrógeno, el R correspondiente (R₅, R₆ y/o R₇) será nulo;
- R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente seleccionados del grupo

que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁–C₆ lineal o ramificado, siendo que al menos uno entre R₁–R₅ es hidroxilo, cuando R₆–R₁₂ son diferentes de hidroxilo;

– R₆ y R₇ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁–C₆ lineal o ramificado, siendo que al menos uno entre R₆–R₇ es hidroxilo, cuando R₁–R₅ y R₈–R₁₂ son diferentes de hidroxilo; y

– R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁–C₆ lineal o ramificado, halógeno, hidroxilo, siendo que al menos uno entre R₈–R₁₂ es hidroxilo, cuando R₁–R₇ son diferentes de hidroxilo.

[022] Como aquí es descrito, los compuestos de la presente invención comprenden múltiples grupos de variables (R, X etc.). Como un técnico en la materia reconocerá, las combinaciones de grupos contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente viables.

[023] El término “estable” en este contexto, se refiere a compuestos que no son substancialmente alterados cuando sometidos a condiciones que permitan su producción, su detección y preferiblemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos aquí divulgados.

[024] En algunas formas de realización, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es aquél que no es substancialmente alterado cuando es mantenido a una temperatura de 40 °C o menos, en la ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, por al menos una semana.

[025] En una forma de realización, uno entre X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ es nitrógeno y los demás son carbono, en el cual, cuando uno entre X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ sea nitrógeno, el R correspondiente (R₅, R₆ y/o R₇) será nulo; R₁ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo; R₂ es hidrógeno; R₃ es seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado; R₄ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo; R₅ es hidrógeno; R₆ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo; R₇ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo; R₈ es

seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo o es nulo cuando X_1 es nitrógeno; R_9 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado; R_{10} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo o es nulo cuando X_3 es nitrógeno; R_{11} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, o es nulo cuando X_4 es nitrógeno; R_{12} es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y halógeno, o es nulo cuando X_5 es nitrógeno.

[026] En una forma de realización, R_1 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, flúor e hidroxilo. En una forma de realización preferible, R_1 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor e hidroxilo.

[027] En una forma de realización, R_2 es hidrógeno.

[028] En una forma de realización, R_3 es seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi; propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, sec-pentoxi, terc-pentoxi, pero sin limitarse a los mismos. En una forma de realización preferible, R_3 es seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y etoxi.

[029] En una forma de realización, R_4 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo.

[030] En una forma de realización, R_5 es hidrógeno.

[031] En una forma de realización, R_6 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo.

[032] En una forma de realización, R_7 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo.

[033] En una forma de realización, R_8 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo o es nulo cuando X_1 es nitrógeno.

[034] En una forma de realización, R_9 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, metoxi, etoxi; propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, sec-pentoxi, terc-pentoxi, pero sin limitarse a los mismos. En una forma de realización preferible, R_9 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo y metoxi.

[035] En una forma de realización, R₁₀ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo o es nulo cuando X₃ es nitrógeno.

[036] En una forma de realización, R₁₁ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, metoxi, etoxi; propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, sec-pentoxi, terc-pentoxi, pero sin limitarse a los mismos; o R₁₁ es nulo cuando X₄ es nitrógeno. En una forma de realización preferible, R₁₁ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi o nulo cuando X₄ es nitrógeno.

[037] En una forma de realización, R₁₂ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, o es nulo cuando X₅ es nitrógeno. En una forma de realización preferible, R₁₂ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, flúor, o es nulo cuando X₅ es nitrógeno.

[038] En una forma de realización de la primera forma de realización, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) es(son) seleccionado(s) del(de los) grupo(s) que consiste(n) en:

(E)-N'-(3,5-dimetoxibenciliden)-6-(4-hidroxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 1);

(E)-N'-(3,5-dimetilbenciliden)-6-(4-hidroxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 2)

(E)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-6-(4-hidroxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 3);

(E)-6-(4-hidroxifenil)-N'-((5-hidroxipiridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 4);

(E)-N'-(3,5-dimetoxibenciliden)-6-(2-hidroxifenil)-4-metoxipirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 5);

(E)-N'-(3,5-dimetoxibenciliden)-6-(3-hidroxifenil)-4-metoxipirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 6);

(E)-N'-(3,5-dimetilbenciliden)-6-(2-hidroxifenil)-4-metoxipirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 7);

(E)-6-(4-etoxifenil)-2-hidroxipirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 8);

(*E*)-6-(4-etoxi-2-hidroxi-fenil)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 9);

(*E*)-6-(4-etoxi-3-hidroxi-fenil)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 10);

(*E*)-6-(4-etoxi-3-hidroxi-fenil)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxi-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 11);

(*E*)-*N'*-(3,5-dimetoxibenciliden)-5-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 12);

(*E*)-*N'*-(3,5-dimetil-benciliden)-5-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 13);

(*E*)-*N'*-(3,5-dimetoxibenciliden)-3-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 14);

(*E*)-*N'*-(3,5-dimetil-benciliden)-3-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 15);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)-5-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 16);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)-3-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 17);

(*E*)-6-(4-etoxi-2-fluorofenil)-5-hidroxi-*N'*-(3-metoxi-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 18);

(*E*)-6-(4-etoxi-2-fluorofenil)-3-hidroxi-*N'*-(3-metoxi-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 19);

(*E*)-*N'*-(3,5-dihidroxi-benciliden)-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 20);

(*E*)-*N'*-(3-hidroxi-5-metoxi-benciliden)-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 21);

(*E*)-*N'*-(4-hidroxi-benciliden)-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 22);

(*E*)-*N'*-(3-hidroxi-benciliden)-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 23);

(*E*)-*N'*-(2-hidroxi-benciliden)-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 24);

(*E*)-*N'*-(3-hidroxi-5-metil-benciliden)-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 25);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-(3-hidroxi-5-metil-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 26);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-(2-fluoro-5-hidroxi-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 27);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-(2-hidroxi-5-metoxi-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 28);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-((5-hidroxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 29);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-((6-hidroxi-piridin-2-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 30);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-(2-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 31);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-((2-fluoro-5-hidroxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 32);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-((2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 33);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-((6-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 34);

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-((2-hidroxi-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 35); y

(*E*)-6-(4-etoxi-fenil)-*N'*-((2-hidroxi-6-metoxi-piridin-4-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 36).

[039] En una modalidad de la primera forma de realización, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) son bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y/o Nav 1.8. En una forma de realización preferible, el(los) compuesto(s) e la fórmula (I) son bloqueadores duales de los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y Nav 1.8.

[040] En una modalidad de la primera forma de realización, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) pueden tener naturaleza básica y, consecuentemente, sales farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidos

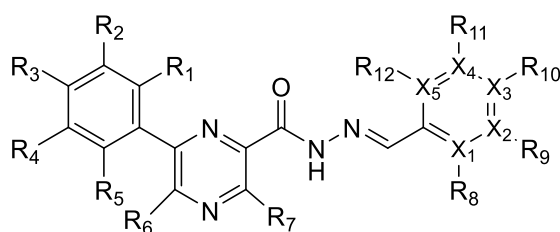
por la adición de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos no limitativos de ácidos orgánicos que pueden ser utilizados son ácidos fumárico, maleico, benzoico, láctico, entre otros. Entre los ácidos inorgánicos se puede mencionar el ácido clorhídrico, el ácido fosfórico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, entre otros.

[041] En una modalidad de la primera forma de realización, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) puede(n) ser obtenido(s) en la forma de cristales, que puedan ser opcionalmente presentados como solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual el solvente es incorporado en proporciones estequiométricas o no a la red cristalina. En formas de realización adicionales, el solvente de cristalización es el agua, resultando en hidratos farmacéuticamente aceptables.

[042] Finalmente, en una modalidad de la primera forma de realización, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) pueden presentar más de un isómero, incluyendo, sin limitación, isomería espacial, así como isomería geométrica y óptica.

Definiciones:

[043] En una primera forma de realización, la presente invención muestra compuestos fenólicos bloqueadores de Nav 1.7 y/o Nav 1.8 de la fórmula (I), o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.



Fórmula (I)

[044] Para fines de aclaración o elucidación de los términos usados en la presente invención, son presentadas las definiciones la continuación, siendo que el alcance no se limita a las mismas.

[045] El término “halógeno” se refiere a los elementos de la familia 7A de la tabla periódica, los cuales son: flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), astato (At) y teneso (Ts).

[046] El término “alquilo C₁–C₆ lineal o ramificado” se refiere a hidrocarburos de cadena lineal o ramificado saturados como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n–butilo, sec–butilo, terc–butilo, n–pentilo, sec–pentilo, terc–pentilo, pero sin limitarse a los mismos.

[047] El término “alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado” se refiere a grupos alquilo unidos a un radical de oxígeno como, por ejemplo, metoxi, etoxi; propoxi, isopropoxi, n–butoxi, sec–butoxi, iso–butoxi, terc–butoxi, n–pentoxi, sec–pentoxi, terc–pentoxi, pero sin limitarse a estos.

[048] En una segunda modalidad, la presente invención describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del (de los) compuesto(s) de la fórmula (I) de la presente invención o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[049] Se considera como excipientes farmacéuticamente aceptables cualquier sustancia, diferente del insumo farmacéutico activo, que haya sido evaluada cuanto a su seguridad y que sea adicionada intencionalmente a la forma de dosificación. Tales excipientes son seleccionados de acuerdo con la forma de dosificación farmacéutica de interés, su vía de administración, su compatibilidad físico–química con el ingrediente activo y el efecto en la eficacia.

[050] Además, los mencionados excipientes son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y son clasificados de acuerdo con su función, incluyendo sin limitación diluentes, aglutinantes, desintegrantes o disgregantes, lubricantes, agentes de suspensión, espesantes, solventes, surfactantes, deslizantes, antiaglomerantes o agentes de flujo, agentes de revestimiento, plastificantes, edulcorantes, endulzantes, agentes de isotonicidad, colorantes y pigmentos, conservantes, antioxidantes, agentes modificadores o de control de pH, agentes complejantes, agentes quelantes, aromatizantes, saborizantes, agentes modificadores de viscosidad, opacificantes, promotores de permeación, entre otros.

[051] En una modalidad de la segunda forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas por diversas vías incluyendo vía oral, sublingual, nasal, parenteral,

inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular, rectal, pero sin limitarse a las mismas.

[052] En una tercera forma de realización, la presente invención describe el uso de compuesto(s) de la fórmula (I) o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos para preparar una medicación para tratar patologías relacionadas al dolor neuropático.

[053] En una modalidad de la tercera forma de realización, las mencionadas patologías son seleccionadas del grupo que consiste en dolor neuropático periférico, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada a la infección viral, neuropatía secundaria a la infiltración de tumor, neuropatía diabética, dolor del miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia postquirúrgica.

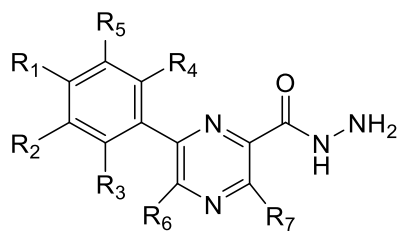
[054] En una cuarta forma de realización, la presente invención describe un método de tratamiento, prevención, alivio, supresión y/o control de patologías relacionadas al dolor neuropático que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto(s) de la fórmula (I) o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[055] En una modalidad de la cuarta forma de realización, el método es para el tratamiento, prevención, alivio, supresión y/o control de dolor neuropático periférico, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada a la infección viral, neuropatía secundaria a la infiltración de tumor, neuropatía diabética, dolor del miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia postquirúrgica.

[056] En una otra modalidad de la cuarta forma de realización, la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) es seleccionada del grupo que comprende vía oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular y rectal.

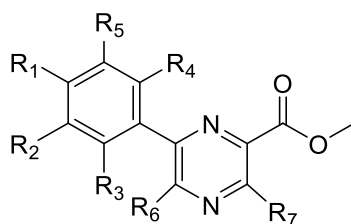
[057] En una quinta forma de realización, la presente invención describe procesos de obtención de compuesto(s) de la fórmula (I) que comprenden las siguientes etapas:

(a) Formación del intermedio de la fórmula III:



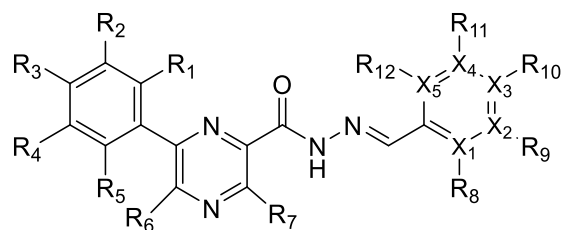
Fórmula III

a partir de la reacción de hidrazinólisis de un intermedio de la fórmula IV:



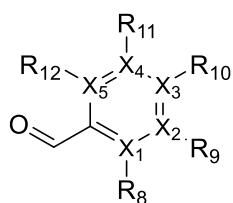
Fórmula IV

(b) obtención del compuesto de la fórmula I;



Fórmula (I)

a partir de la condensación de los intermedios de la fórmula II:



Fórmula II

y la fórmula III con o sin presencia de catalizador y un solvente adecuado;

en el cual,

- uno entre X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 es nitrógeno y los demás son carbono, en el cual, cuando uno entre X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 sea nitrógeno, el R correspondiente (R_5 , R_6 y/o R_7) será nulo;

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1 – C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1 – C_6 lineal o ramificado, siendo que al menos uno entre R_1 – R_5 es hidroxilo, cuando R_6 – R_{12} son diferentes de hidroxilo;

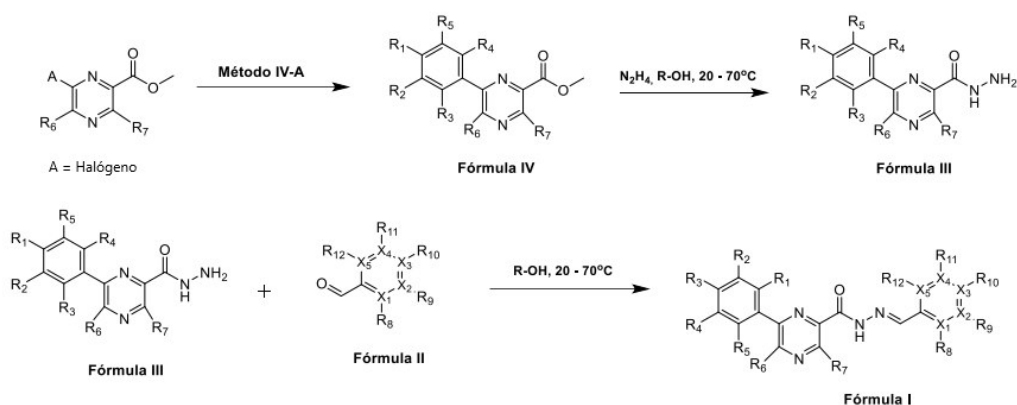
- R_6 y R_7 son independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1 – C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1 – C_6 lineal o ramificado, siendo que al menos uno entre R_6 – R_7 es hidroxilo, cuando R_1 – R_5 y R_8 – R_{12} son diferentes de hidroxilo; y

- R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C_1 – C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1 – C_6 lineal o ramificado, halógeno, hidroxilo, siendo que al menos uno entre R_8 – R_{12} es hidroxilo, cuando R_1 – R_7 son diferentes de hidroxilo.

[058] En una modalidad de la quinta forma de realización, el mencionado catalizador de la etapa (b) es seleccionado entre ácido clorhídrico concentrado, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, o combinaciones de los mismos y el mencionado solvente es seleccionado entre dimetilformamida, alcoholes, o combinaciones de los mismos.

[059] El(los) compuesto(s) de la fórmula (I) de la presente invención han sido preparados a partir de la ruta sintética descrita en el Esquema general 1. Sin embargo, aquellos versados en la técnica han de observar instantáneamente que detalles adicionales y/o modificaciones en el arreglo de una o más etapas puedan ser realizados sin salirse de los procesos aquí presentados. Tales variaciones pueden ser, sin limitación, combinaciones de solventes y catalizadores, incluyendo aquellos estereoselectivos, grupos protectores, entre otros.

[060] En el Esquema general 1 a continuación, es descrita la formación de los intermedios de la fórmula II, III e IV, además de la formación del(de los) compuesto(s) de la fórmula (I).



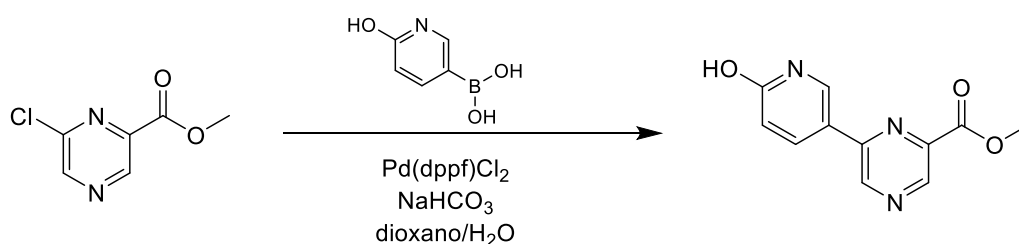
Esquema general 1

Intermedios de la Fórmula IV:

[061] Siguiendo el Esquema general 1, es presentado el método para formación de los intermedios de la fórmula IV, sin embargo tales métodos no son limitativos.

Método IV-A

Intermedios IV-1 a IV-8:



[062] En un matraz de fondo redondo que contienen metil 6-cloropirazin-2-carboxilato (11,6 mmol) en dioxano (50,0 mL) y H₂O (10,0 mL), han sido adicionados ácido (6-hidroxi-piridin-3-il)borónico (12,8 mmol), NaHCO₃ (17,4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (579 μmol) bajo atmosfera de N₂. La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a 70 °C por 12 horas. Luego del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida para remover el solvente. El residuo obtenido ha sido diluido

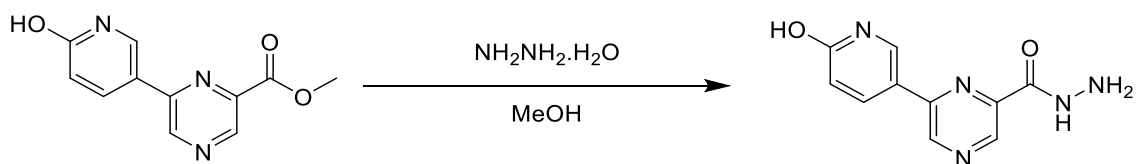
con H₂O (100 mL) y extraído con AcOEt (100 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida y purificada por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 → 0/1). Han sido obtenidos 1,5 g (56% de rendimiento) del éster correspondiente en la forma de un sólido blanco.

Tabla 1. Intermedios obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el Método descrito en la obtención de los intermedios de la fórmula IV.

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
IV-1		IV-5	
IV-2		IV-6	
IV-3		IV-7	
IV-4		IV-8	

Obtención de los Intermedios de la Fórmula III:

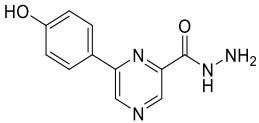
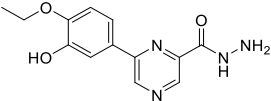
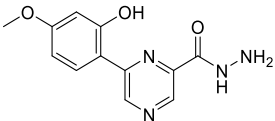
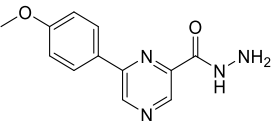
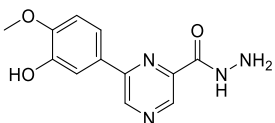
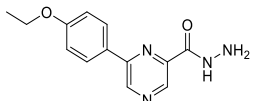
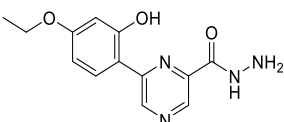
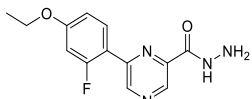
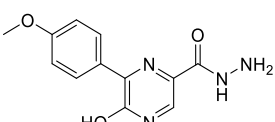
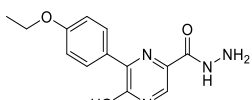
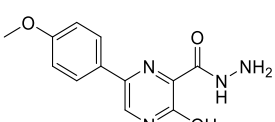
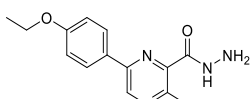
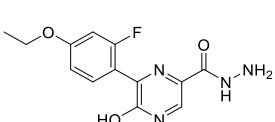
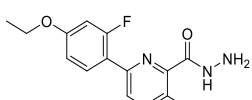
[063] Siguiendo el Esquema general 1, son presentados los intermedios de la fórmula III.



[064] En un matraz de fondo redondo que contiene 6-(6-hidroxi-piridin-3-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (11,6 mmol) en MeOH (30,0 mL), ha sido adicionado N₂H₄·H₂O (17,4 mmol). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a 60 °C por 3 horas. Luego del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido filtrada y concentrada. Han

sido obtenidos 1,6 g (60,0% de rendimiento) de la hidrazida de interés en la forma de un sólido blanco, que ha sido encaminado para la próxima etapa sin purificación adicional (Tabla 2).

Tabla 2. Intermedios obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo el método descrito en la obtención de los compuestos de la Fórmula III.

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
III-1		III-7	
III-2		III-8	
III-3		III-9	
III-4		III-10	
III-5		III-11	
III-6		III-12	
III-13		III-14	

Obtención de los Compuestos de la Fórmula II

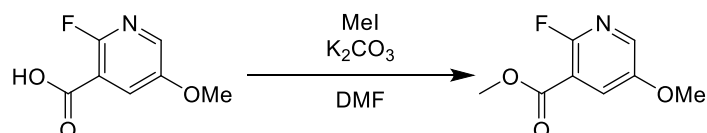
[065] Siguiendo el Esquema general 1, son presentados sin limitaciones a

continuación los métodos para la formación de los intermedios de la fórmula II.

Método II-A

Etapa II-A-i:

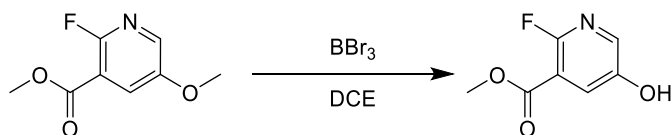
Precursor II-1i:



[066] En un matraz de fondo redondo que contienen ácido 2-fluoro-5-metoxi-nicotínico (64,3 mmol) y K₂CO₃ (96,4 mmol) en DMF (50,0 mL), han sido adicionados iodometano (129 mmol). Subsecuentemente, la mezcla de reacción ha sido mantenida en agitación a 30 °C por 16 horas. Luego del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción ha sido diluida con H₂O (200 mL) y extraída con AcOEt (50,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido lavada con solución saturada de cloruro de sodio (*brine*) (100 mL x 2), seca sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada, concentrada bajo presión reducida. Han sido obtenidos 10,0 g (84,0% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido marrón, que ha sido utilizado en la próxima etapa sin purificación adicional.

Etapa II-A-ii:

Precursor II-1ii:

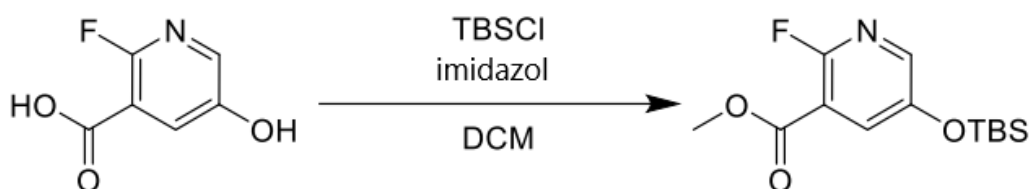


[067] En un matraz de fondo redondo que contienen 2-fluoro-5-metoxi-nicotinato de metilo (91,8 mmol) en DCE (400 mL), ha sido adicionado BBr₃ (230 mmol) a 0 °C. Subsecuentemente, la mezcla de reacción ha sido mantenida en agitación a 80 °C por 4 horas. Luego del consumo total del reactivo de partida

(monitoreado por LC–MS), la mezcla de reacción ha sido enfriada a 20 °C, diluida con H₂O (200 mL) y extraída con DCM/MeOH: 5/1 (100 mL x 5). La fase orgánica ha sido lavada con solución de cloruro de sodio saturada (*brine*) (100 mL), seca sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida. Han sido obtenidos 11,0 g (70,0% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido marrón, que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa II–A–ii:

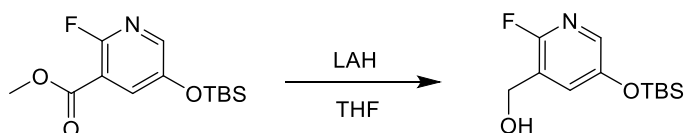
Precursor II–1ii:



[068] En un matraz de fondo redondo que contienen ácido 2–fluoro–5–hidroxinicotínico (40,9 mmol) e imidazol (81,8 mmol) en DCM (50,0 mL), ha sido adicionado TBSCl (45,0 mmol) a 0 °C. Subsecuentemente, la mezcla de reacción ha sido mantenida en agitación a 20 °C por 16 horas. Luego del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción ha sido diluida con H₂O (50,0 mL) y extraída con DCM (50,0 mL x 3). Posteriormente, la fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida y purificada por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 → 0/1). Han sido obtenidos 6,50 g (55,7% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un aceite incoloro.

Etapa II–A–III:

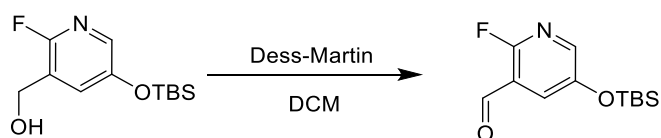
Precursor II–1III:



[069] En un matraz de fondo redondo que contiene 5-((tert-butildimetilsililo)oxi)-2-fluoronicotinato de metilo (22,8 mmol) en THF (50,0 mL), ha sido adicionado LiAlH_4 (45,6 mmol) a 0 °C. Subsecuentemente, la mezcla de reacción ha sido mantenida en agitación a 20 °C por 1 hora. Luego del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), ha sido adicionado a la mezcla de reacción $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (3,00 g). A continuación, la mezcla ha sido filtrada y extraída con AcOEt (10,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida. Han sido obtenidos 4,00 g (68,2% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un aceite amarillo, que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapas II-A-III:

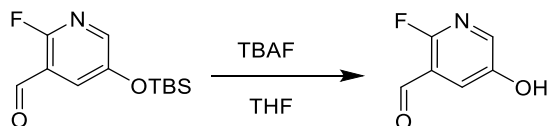
Precursor II-1III:



[070] En un matraz de fondo redondo que contienen (5-((tert-butildimetilsililo)oxi)-2-fluoropiridin-3-il)metanol (15,5 mmol) en DCM (30,0 mL), ha sido adicionado acetato de 1,1-diacetoxi-3-oxo-1,2-benziodoxol-1-ilo (23,3 mmol) a 0 °C. Subsecuentemente, la mezcla de reacción ha sido mantenida en agitación a 20 °C por 16 horas. Luego del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS y CCD), ha sido adicionado a la mezcla de reacción una solución de NaHCO_3 hasta pH = 8. A continuación, la mezcla ha sido filtrada, diluida con H_2O (50,0 mL) y extraída con DCM (50,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida y purificada por cromatografía en columna (éter de petróleo/ AcOEt : 10/1 $\rightarrow$ 0/1). Han sido obtenidos 3,20 g (80,6% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un aceite amarillo.

Etapa II–A–IV:

Intermedio II–1:

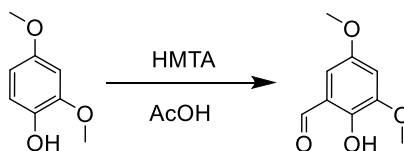


[071] En un matraz de fondo redondo que contienen 5-((tert-butyldimetilsililo)oxi)-2-fluoronicotinaldehído (12,5 mmol) en THF (15,0 mL), ha sido adicionado TBAF (1,00 M, 18,8 mL). Subsecuentemente, la mezcla de reacción ha sido mantenida en agitación a 20 °C por 1 hora. Luego del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC–MS y CCD), la mezcla de reacción ha sido diluida con H₂O (10,0 mL) y extraída con AcOEt (10,0 mL x 3). Posteriormente, la fase orgánica ha sido lavada con solución de cloruro de sodio saturada (*brine*) (10,0 mL), seca sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto resultante ha sido purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 0/1). Han sido obtenidos 1,50 g (84,8% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido blanco.

Método II–B

Etapa II–B–i:

Intermedio II–2:



[072] En un matraz de fondo redondo que contiene 2,4–dimetoxifenol (25,95 mmol) en AcOH (40 mL), ha sido adicionado HMTA (51,89 mmol). Subsecuentemente, la mezcla de reacción ha sido mantenida en agitación a 95 °C por 6 horas. Luego del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción ha sido diluida con H₂O (100 mL), ha sido

adicionada una solución de HCl (1N, 10 mL) y la mezcla ha permanecido bajo agitación por 1 hora. Posteriormente, la mezcla ha sido extraída con AcOEt (300 mL) y la fase orgánica ha sido seca sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto resultante ha sido purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 30/1 → 10/1). Han sido obtenidos 456 mg (9,65% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido amarillo.

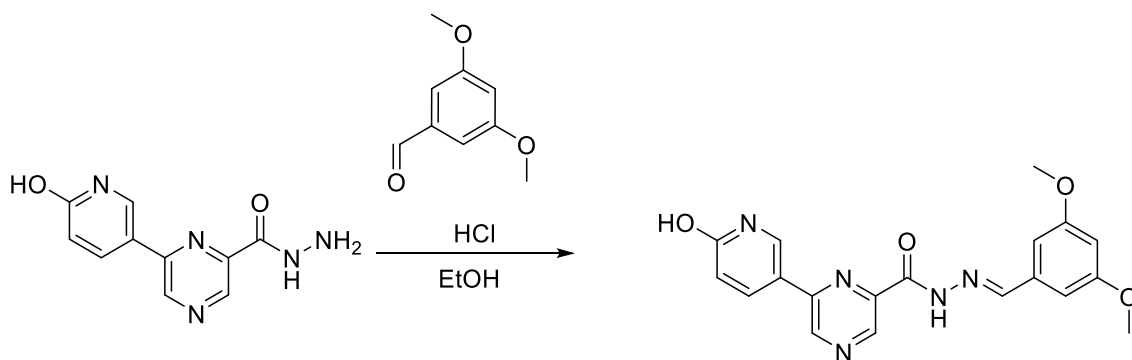
Ejemplos

[073] Los ejemplos a continuación, descritos detalladamente, tienen el objetivo de ilustrar formas de realización de la presente invención sin poseer, sin embargo, cualquier carácter limitativo al alcance de protección de la misma.

[074] El(los) compuesto(s) de la fórmula general I de la presente invención han sido obtenidos a partir de la condensación de los intermedios de la fórmula III con aldehídos comerciales o con los intermedios de la fórmula II descritos anteriormente, sintetizados de acuerdo con las diversas metodologías, descritas anteriormente y esquematizadas en el Esquema general 1, pero sin limitarse a las mismas.

[075] Los compuestos **1** a **36**, como es definido en la Tabla 3, son obtenidos por medio del procedimiento descrito para el Ejemplo 1 (Compuesto 1), modificando los intermedios II y III correspondientes.

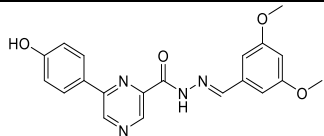
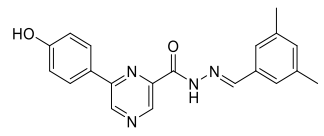
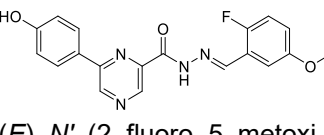
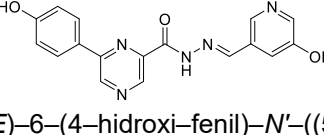
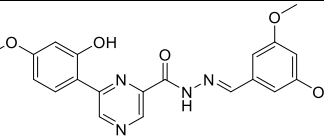
Ejemplo 1. (*E*)-*N'*-(3,5-dimetoxibenciliden)-6-(6-hidroxi-piridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida

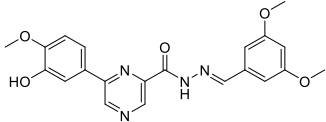
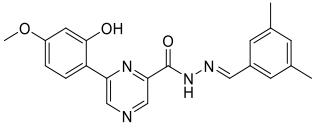
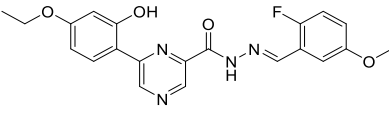
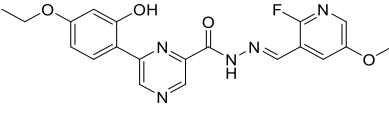
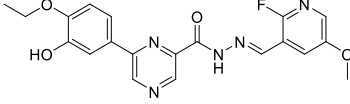
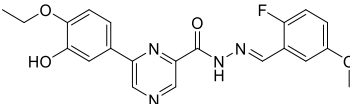


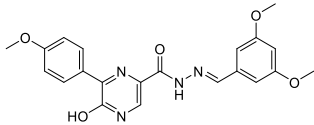
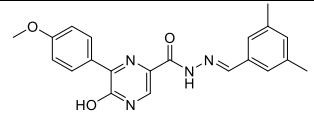
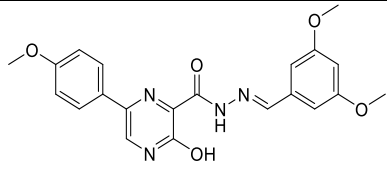
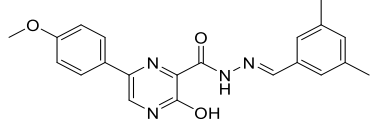
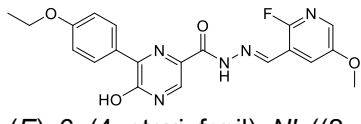
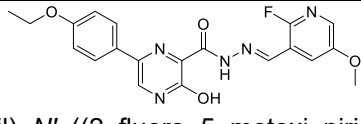
[076] En un matraz de fondo redondo, ha sido adicionado 6-(6-hidroxi-

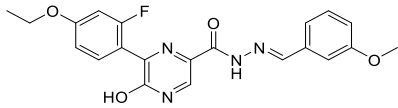
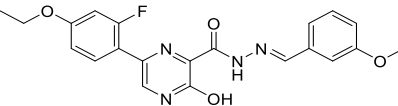
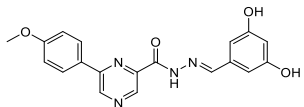
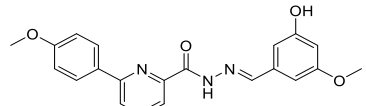
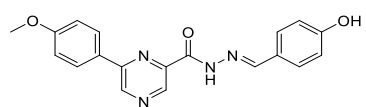
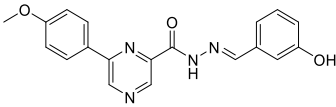
piridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida (2,08 mmol) en solución acuosa de HCl (20,81 mmol). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación por 16 horas. Luego del término de la reacción, la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida. El sólido obtenido ha sido lavado con hexano (20 mL x 3) y H₂O (20 mL x 3), para obtener 540 mg (64% de rendimiento) del producto de interés **1** en la forma de un sólido blanco.

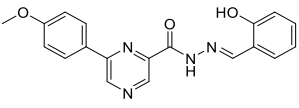
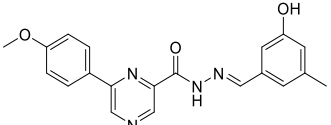
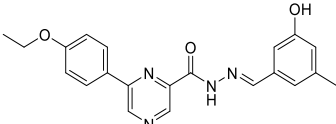
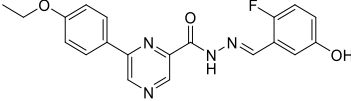
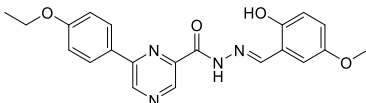
Tabla 3. Compuestos obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el Método I-A.

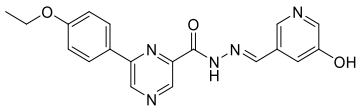
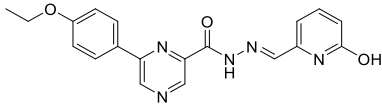
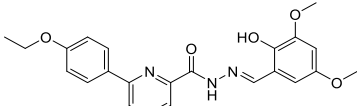
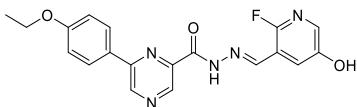
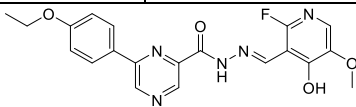
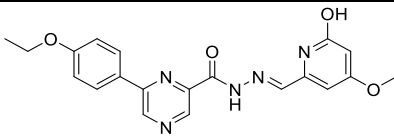
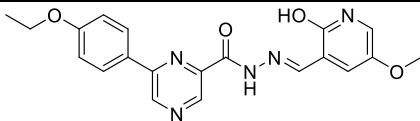
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
1	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-dimetoxibenciliden)-6-(4-hidroxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,03 (br s, 1H), 10,18 – 9,87 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 – 6,89 (m, 4H), 6,62 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 379,1.
2	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-dimetil-benciliden)-6-(4-hidroxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,99 (br s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 347,1.
3	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(2-fluoro-5-metoxi-benciliden)-6-(4-hidroxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,21 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 3,2, 5,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 3,8, 8,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 367,1.
4	 (<i>E</i>)-6-(4-hidroxi-fenil)-<i>N'</i>-((5-hidroxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 6,96 (d, J=8,76 Hz, 2 H) 7,57 – 7,62 (m, 1 H) 8,21 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 8,27 – 8,35 (m, 3 H) 8,72 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 9,94 – 10,33 (m, 2 H) 12,14 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 336,4.
5	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-dimetoxibenciliden)-6-	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,06 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,71 – 6,53 (m, 3H), 3,82 (d, J = 1,6 Hz,

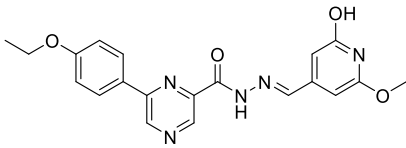
Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	9H). [M+H] ⁺ : 409,1.
6	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-dimetoxibenciliden)-6-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,10 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,62 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 409,1.
7	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-dimetil-benciliden)-6-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,02 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (br d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,72 – 6,55 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,34 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 377,1.
8	 (<i>E</i>)-6-(4-etoxi-2-hidroxi-fenil)- <i>N'</i> -(2-fluoro-5-metoxi-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,23 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 3,3, 5,6 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 3,8, 8,8 Hz, 1H), 6,69 – 6,54 (m, 2H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,4.
9	 (<i>E</i>)-6-(4-etoxi-2-hidroxi-fenil)- <i>N'</i> -((2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,35 (br s, 1H), 10,85 – 10,64 (m, 1H), 9,54 – 9,49 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,86 – 8,82 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 6,67 – 6,61 (m, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,0.
10	 (<i>E</i>)-6-(4-etoxi-3-hidroxi-fenil)- <i>N'</i> -((2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	
11	 (<i>E</i>)-6-(4-etoxi-3-hidroxi-fenil)- <i>N'</i> -(2-fluoro-5-metoxi-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida	

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
12	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-dimetoxibenciliden)-5-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,07 (s, 1H), 11,48 (br d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,63 – 8,44 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,01 (br d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,87 (br d, J = 1,8 Hz, 2H), 6,59 – 6,53 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 409,1.
13	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-dimetil-benciliden)-5-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,02 – 12,75 (m, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,66 – 8,51 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,13 – 7,01 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,33 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 377,1.
14	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-dimetoxibenciliden)-3-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,48 (br d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,08 – 7,61 (m, 2H), 7,10 – 6,89 (m, 4H), 6,73 – 6,31 (m, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 9H). [M+H] ⁺ : 409,1.
15	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-dimetil-benciliden)-3-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,58 – 8,22 (m, 2H), 7,94 (br d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,18 – 6,87 (m, 3H), 3,83 – 3,78 (m, 3H), 2,34 (s, 5H). [M+H] ⁺ : 377,1.
16	 (<i>E</i>)-6-(4-etoxi-fenil)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)-5-hidroxipirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,05 – 12,74 (m, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 8,05 – 7,98 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 3,0, 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,0.
17	 (<i>E</i>)-6-(4-etoxi-fenil)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)-3-hidroxipirazin-2-carbohidrazida	

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
18	 (E)-6-(4-etoxi-2-fluorofenil)-5-hidroxi-N'-(3-metoxibenciliden)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,96 (td, J = 1,5, 2,8 Hz, 1H), 11,55 – 10,73 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,65 (br t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,01 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 2H), 4,12 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,82 – 3,76 (m, 3H), 1,36 (br t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,1.
19	 (E)-6-(4-etoxi-2-fluorofenil)-3-hidroxi-N'-(3-metoxibenciliden)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,44 – 12,09 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 – 7,88 (m, 1H), 7,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,21 (m, 3H), 7,11 – 6,81 (m, 4H), 4,09 (quin, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 – 3,66 (m, 3H), 1,38 – 1,30 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 411,2.
20	 (E)-N'-(3,5-dihidroxi-benciliden)-6-(4-metoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,95 (s, 1H), 9,49 (d, J = 15,9 Hz, 3H), 9,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,30 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 365,0.
21	 (E)-N'-(3-hidroxi-5-metoxibenciliden)-6-(4-metoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,01 (br s, 1H), 9,73 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 – 8,37 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 2H), 6,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,44 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 379,1.
22	 (E)-N'-(4-hidroxi-benciliden)-6-(4-metoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,88 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 349,1.
23	 (E)-N'-(3-hidroxi-benciliden)-6-(4-metoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,01 (br s, 1H), 9,69 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,21 – 7,10 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 2,1, 7,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 349,1.

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
24	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(2-hidroxi-benciliden)-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,33 (br s, 1H), 11,21 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,49 – 8,38 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 3,88 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 349,1.
25	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3-hidroxi-5-metil-benciliden)-6-(4-metoxi-fenil)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,99 (br s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 363,1.
26	 (<i>E</i>)-6-(4-etoxi-fenil)-<i>N'</i>-(3-hidroxi-5-metil-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,99 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 377,1.
27	 (<i>E</i>)-6-(4-etoxi-fenil)-<i>N'</i>-(2-fluoro-5-hidroxi-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,22 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,42 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 3,1, 5,7 Hz, 1H), 7,21 – 7,08 (m, 3H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 4,15 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 381,1.
28	 (<i>E</i>)-6-(4-etoxi-fenil)-<i>N'</i>-(2-hidroxi-5-metoxi-benciliden)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,28 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20 – 7,08 (m, 3H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 393,3.

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
29	 (E)-6-(4-etoxi-fenil)-N'-((5-hidroxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,19 (s, 1H), 10,39 – 10,22 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,75 – 8,70 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,72 – 7,56 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 364,4.
30	 (E)-6-(4-etoxi-fenil)-N'-((6-hidroxi-piridin-2-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,47 (s, 1H), 11,14 (brs, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,80 (brs, 1H), 6,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,17–4,15, 4,17–4,11 (q, J = 8 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 362,1.
31	 (E)-6-(4-etoxi-fenil)-N'-(2-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,24 (br s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 6,79 – 6,64 (m, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 – 3,70 (m, 6H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 423,2.
32	 (E)-6-(4-etoxi-fenil)-N'-((2-fluoro-5-hidroxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,90 – 7,74 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 382,4.
33	 (E)-6-(4-etoxi-fenil)-N'-((2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	
34	 (E)-6-(4-etoxi-fenil)-N'-((6-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	
35	 (E)-6-(4-etoxi-fenil)-N'-((2-hidroxi-5-metoxi-piridin-3-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	carbohidrazida	
36	 (E)-6-(4-etoxi-fenil)-N'-((2-hidroxi-6-metoxi-piridin-4-il)metilen)pirazin-2-carbohidrazida	

Ejemplo 3. Ensayos *in vitro*:

[077] Los ensayos biológicos han sido realizados en células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan los canales de sodio humanos Nav 1.8 o Nav 1.7 de forma estable.

[078] El protocolo experimental *voltage-clamp* utilizando la configuración de células entera ha sido establecido en la plataforma automatizada ScreenPatch® 384P (SP384PE, Nanion Technologies, Livingston, NJ) y el registro de los resultados ha sido realizado con un Nanion 384-well Patch Clamp chip (NPC) (Nanion Technologies, Livingston, NJ).

[079] Compuestos de la fórmula I han sido diluidos en ocho concentraciones en la solución extracelular compuesta por solución fisiológica salina, tamponada con HEPES (mM): NaCl, 137; KCl, 4; CaCl₂, 3,8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; Glucosa, 10; pH 7,4. La solución extracelular es compuesta por (mM) CsCl, 50; CsF, 90; MgCl₂, 5; EGTA, 5; HEPES, 10; pH 7,2. La duración de la exposición de cada compuesto con las células que expresan Nav 1.7 o Nav 1.8, ha sido de, al menos, cinco minutos y los ensayos han sido realizados a temperatura ambiente.

[080] Las medidas de las corrientes de sodio del Nav 1.8 y Nav 1.7 han sido obtenidas utilizando el protocolo de voltaje descripto abajo.

[081] Un voltaje holding de -100 mV ha sido establecido seguido por una etapa de voltaje de inactivación a -40 mV por 8 segundos, seguido por una etapa de -100 mV por 20 ms, seguida de una etapa de 20 ms para 10 mV para Nav 1.8 o 0 mV para Nav 1.7 (TP1A) antes de retornar para el voltaje de holding de -100 mV.

[082] El protocolo ha sido repetido en una frecuencia de 0,05 Hz y la amplitud

de la corriente ha sido cuantificada a lo largo del registro de la fase TP1A. La variación en la amplitud del pico de la corriente ha sido evaluada de acuerdo con la fórmula descrita abajo, luego de la exposición de las células que expresan los canales, a cada concentración de los diferentes compuestos:

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

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

[083] La disminución en la amplitud del pico de la corriente, luego de la exposición de las células a los compuestos, ha sido utilizada para calcular el porcentaje de bloqueo relativo de los canales en relación al control positivo de acuerdo con la fórmula abajo:

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

en el cual %V y % CP representan los promedios de los valores de la inhibición de la corriente con un vehículo (DMSO) y controles positivos, respectivamente. Las corrientes de sodio del control positivo han sido consideradas como 100%:

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

en el cual [Ensayo] 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) inhibido en cada concentración de la molécula evaluada. Los datos han sido obtenidos por regresión no lineal (*nonlinear least squares*) con XLfit para Excel (Microsoft, Redmond, WA).

[084] Los compuestos han sido testeados en al menos un ensayo para la obtención del valor de IC_{50} . Para los compuestos que han sido testeados en dos o más ensayos, los resultados son descriptos como el promedio de los valores

de IC₅₀.

[085] La Tabla 4 presenta la eficacia *in vitro* de compuestos seleccionados frente a Nav 1.8 y Nav 1.7. Los valores de IC₅₀ inferiores a 500 nM están representados con la simbología (+++); los valores de IC₅₀ entre 500 nM y 1000 nM están representados con la simbología (++) , los valores de IC₅₀ superiores a 1000 nM son demostrados con la simbología (+).

Tabla 4. Valores de IC₅₀ de los compuestos de la presente invención en los canales Nav 1.8 y Nav 1.7.

Nº del compuesto	Nav 1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav 1.7 IC ₅₀ (nM)
1	+	+
2	+	+
3	+	+
4	+	+
5	+++	+
6	+	+
7	+++	+
8	++	+
9	+++	+
12	+	+
13	+	+
14	+	+
15	+	+
16	+	+
18	+	+
19	+	+
20	+	+
21	+	+
22	+	+
23	+	+
24	+	+
25	++	+
26	+++	+

Nº del compuesto	Nav 1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav 1.7 IC ₅₀ (nM)
27	++	+
28	+++	+
29	+	+

[086] A partir de estos resultados, queda comprobada la actividad bloqueadora de Nav 1.7 y/o 1.8, cuya aplicación es instantáneamente llevada a cabo por aquellos versados en la técnica en composiciones farmacéuticas, que pueden comprender uno o más de los referidos compuestos de la fórmula I, kits, además de usos en el tratamiento de patologías relacionadas al dolor.

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

[088] Es necesario comprender que las formas de realización descritas anteriormente son meramente ilustrativas y que diversas modificaciones a las mismas puedan ser realizadas por un técnico en la materia sin salirse del alcance de la presente invención. Consecuentemente, la presente invención no debe ser considerada limitada a las formas de realización ejemplificativas descritas en la presente solicitud.