

HIDROXAMATOS BLOQUEADORES 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 hidroxamatos bloqueadores de Nav 1.7 y/o Nav 1.8, sus procesos de obtención, composiciones que los 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 1.7).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.

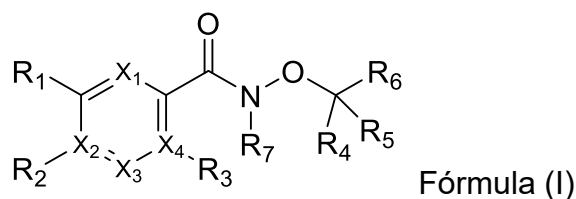
[0013] Además, existen documentos de patente que describen bloqueadores duales de Nav 1.7 y 1.8, incluidos WO2018235851, US8629149, JP2017001991 que describen, respectivamente, piridil aminas, derivados de oxopiperazina y benzoxazolonas. Sin embargo, todos estos documentos divulgan compuestos con estructuras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

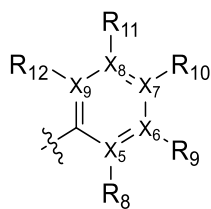
[0015] La presente invención describe amidas con actividad bloqueadora de los canales Nav 1.7 y/o 1.8 contra patologías relacionadas con el dolor, además de composiciones, usos, kits, métodos de tratamiento y procesos de preparación relacionados.

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



o un sal, hidrato, solvato, éster e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

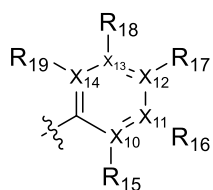
- X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde
 - cuando al menos uno de los sustituyentes X_2 , X_4 es nitrógeno o CH, el R correspondiente (R_2 , R_3) es nulo;
- R_1 es:



- 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_8 , R_{12}) es nulo;
- R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxilo, azetidinoxilo, azetidinalcoxi C₁-C₆, alquilazetidinoxilo C₁-C₆, alquilazetidinalcoxi C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ que contiene uno o más átomos isotópicamente enriquecidos tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H, pero no limitado a los mismos;
- 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;
- R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;
- R_6 se selecciona del grupo que consiste en arilo, piridinilo o

piridinilo sustituido, o R₁₃ o R₁₄:

-R₁₃ es:



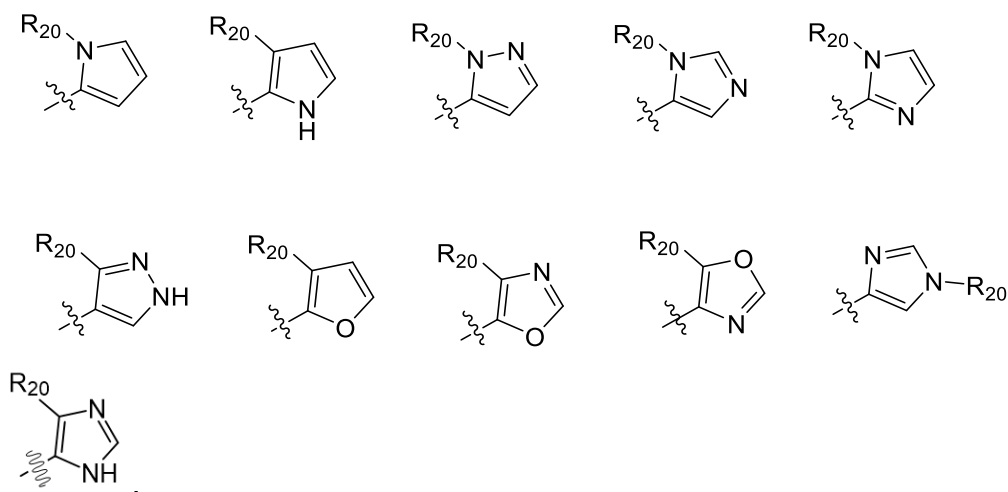
, donde:

- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃ y X₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:

- cuando al menos uno de los sustituyentes X₁₀-X₁₄ es nitrógeno o CH, el R (R₁₅-R₁₉) correspondiente es nulo;

- R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, aminoalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ que contiene uno o más átomos isotópicamente enriquecidos tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H, pero no limitado a los mismos.

- R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en:



en donde R₂₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, haloalcoxi, nitrilo, carboxilo, éster de carboxialquilo C₁-C₃, amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, aminoalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sulfonamida, alquilsulfonilamida C₁-C₆, *N,N*-dialquilsulfonilamida C₁-C₆, sulfonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, sulfinilo, alquilsulfinilo C₁-C₆, azetidinoxilo, azetidinalcoxi

C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂ lineal o ramificado, hidroxiazetidínica.

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

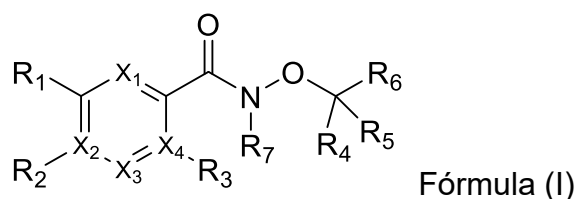
[0017] Además, la presente invención también se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales, hidratos, solvatos e isómeros farmacéuticamente aceptables; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0018] Además, los kits según la presente invención pueden comprender tales composiciones y dispositivos de administración, que pueden incluir ampollas, jeringas y similares. Alternativamente, los kits de acuerdo con la presente invención comprenden más de un compuesto de fórmula (I) dispuesto en una o más formas de dosificación, 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 (I) 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 (I).

Descripción detallada de la invención

[0020] La presente invención presenta, en una primera realización, el compuesto de Fórmula (I):

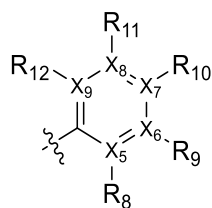


o un sal, hidrato, solvato, éster e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 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;

- R₁ es:



, donde:

- X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:

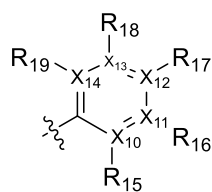
- cuando al menos uno de los sustituyentes X₅-X₉ es N o CH, el R (R₈-R₁₂) correspondiente es nulo; y R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, azetidinoxio, azetidinalcoxi C₁-C₆, alquilazetidinoxio C₁-C₆, alquilazetidinalcoxi C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, trifluorometoxi, hidroxio, difluorometoxi, alcoxi C₁-C₆ que contiene uno o más átomos isotópicamente enriquecidos tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H, pero no limitado a los mismos.

- 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 y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

- R₆ se selecciona del grupo que consiste en arilo, piridinilo o piridinilo sustituido, o R₁₃ o R₁₄;

-R₁₃ es:



, donde:

- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃ y X₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:

- cuando al menos uno de los sustituyentes X₁₀-X₁₄ es nitrógeno o CH, el R (R₁₅-R₁₉) correspondiente es nulo; y

- R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente del

-
- Chemical structures of 11 heterocyclic compounds, each featuring an R_{20} substituent and a wavy bond indicating a point of attachment:
- 1. 2-substituted pyrrole
 - 2. 3-substituted pyrrole
 - 3. 2-substituted imidazole
 - 4. 4-substituted imidazole
 - 5. 1-substituted imidazole
 - 6. 2-substituted indazole
 - 7. 3-substituted furan
 - 8. 2-substituted isoxazole
 - 9. 4-substituted isoxazole
 - 10. 1-substituted pyrimidine
 - 11. 2-substituted pyrimidine

- R₇, se selecciona independientemente del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

[0022] 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

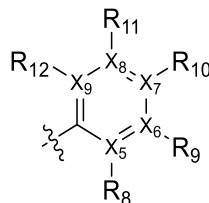
para uno o más de los fines descritos en la presente.

[0023] En algunas realizaciones, 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.

[0024] Además, algunos compuestos descritos en la presente invención pueden existir como tautómeros, de esta manera, los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, se incluyen en los compuestos de la Fórmula I.

[0025] Realizaciones

[0026] En una realización, X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH, COH o nitrógeno, en donde cuando al menos uno de los sustituyentes X_2 , X_4 es nitrógeno, CH o COH, el

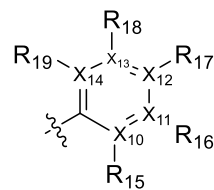


correspondiente R (R_2 , R_3) es nulo; R_1 es , en donde X_5 , X_6 , X_7 , X_8 y X_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que cuando al menos uno de los X_5 - X_9 sustituyentes es nitrógeno o CH, el R (R_8 - R_{12}) correspondiente es nulo; R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} se seleccionan independientemente de los grupos que consisten en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxilo, azetidinoxilo, azetidinalcoxi C₁-C₆, alquilazetidinalcoxi C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₂ que contiene uno o más átomos enriquecidos isotópicamente tales como, por ejemplo, isótopos de hidrógeno ²H, pero no limitados a los mismos.

[0027] -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.

[0028] - En una realización, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

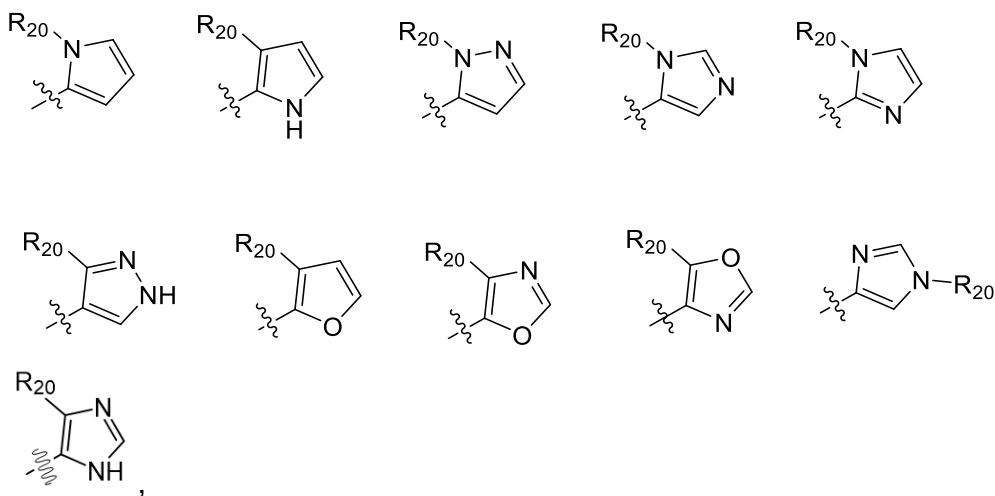
[0029] En una realización, R_6 se selecciona del grupo que consiste en arilo,



piridinilo o piridinilo sustituido, o R_{13} o R_{14} , donde R_{13} es R_{15} , donde X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} y X_{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno; cuando al menos uno de los sustituyentes X_{10} - X_{14} es nitrógeno o CH, el R (R_{15} - R_{19}) correspondiente es nulo.

[0030] - En una realización, R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} y R_{19} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3 - C_7 saturado o insaturado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, cicloalcoxi C_3 - C_7 , hidroxialquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, aminoalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_2 que contiene uno o más átomos isotópicamente enriquecidos tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ^2H , pero no limitado a los mismos.

[0031] En una realización, R_{14} se selecciona del grupo que consiste en:

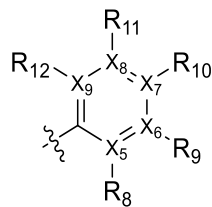


en donde R_{20} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, cicloalcoxi C_3 - C_7 saturado o insaturado, haloalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, nitrilo, carboxilo, éster de carboxialquilo C_1 - C_6 , amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, aminoalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, sulfonamida, alquilsulfonilamida C_1 - C_6 , *N,N*-dialquilsulfonilamida, sulfonilo, alquilsulfinilo C_1 - C_6 , sulfinilo, alquilsulfinilo C_1 - C_6 , azetidinoxilo, azetidinalcoxi C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, hidroxiazetidínila.

[0032] - En una realización, R_7 , se selecciona independientemente del grupo

que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

[0033] En una realización, X₁, X₂ y X₄ son carbono o nitrógeno. En una realización preferida, X₃ es carbono, COH o nitrógeno.



[0034] En una realización, R₁ es .

[0035] En una realización, X₅, X₆, X₇, X₈ y X₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH y nitrógeno. Preferentemente, X₅, X₇ y X₉ son carbono. Preferentemente, X₆ y X₈ son carbono o nitrógeno.

[0036] En una realización preferida, R₈ es hidrógeno o hidroxilo.

[0037] En una realización preferida, R₉ es hidrógeno, hidroxilo o nulo cuando X₆ es nitrógeno.

[0038] En una realización, R₁₀ es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, azetidinoxilo, azetidilmetoxi, azetidiletoxi, azetidilpropoxi, 1-metilazetidin-3-ilmetoxi, 2-metilazetidin-3-ilmetoxi, 1-etilazetidin-3-ilmetoxi, 2-etilazetidin-3-ilmetoxi, 1-metilazetidin-3-iletoxi, 2-metilazetidin-3-iletoxi, 1-Metilazetidin-3-ilpropoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metoxi-d₁, metoxi-d₂, metoxi-d₃, etoxi-1-d₁, etoxi-2-d₁, etoxi-1,1-d₂, etoxi-1,2-d₂, etoxi-2,2-d₂, etoxi-1,1,1-d₃, etoxi-1,1,2-d₃, etoxi-1,2,2-d₃, etoxi-2,2,2-d₃, etoxi-1,1,2,2-d₄, etoxi-1,2,2,2-d₄, etoxi-d₅. Preferentemente, R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, azetidinoxilo, azetidilmetoxi, 1-metilazetidin-3-ilmetoxi, 1-metilazetidin-3-iletoxi, metilsulfinilo, etoxi-d₅, etoxi-1,1-d₂, etoxi-2,2,2-d₃, trifluorometoxi y difluorometoxi.

[0039] En una realización, R₁₁ es hidrógeno o nulo cuando X₈ es nitrógeno.

[0040] En una realización, R₁₂ es hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi. En una realización preferida, R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo y metoxi.

[0041] En una realización, R₂ es hidrógeno, hidroxilo, amina, flúor, cloro, bromo,

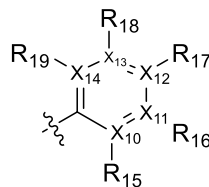
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, o nulo cuando X₂ es nitrógeno. En una realización preferida, R₂ es hidrógeno, hidroxilo, amina, flúor o nulo cuando X₂ es nitrógeno.

[0042] En una realización, R₃ es hidrógeno, hidroxilo, amina, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi o nulo cuando X₄ es nitrógeno. En una realización preferida, R₃ es hidrógeno, hidroxilo, amina, flúor o nulo cuando X₄ es nitrógeno.

[0043] En una realización, R₄ es hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. En una realización preferida, R₄ es hidrógeno, deuterio o metilo.

[0044] En una realización, R₅ es hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. En una realización preferida, R₅ es hidrógeno, deuterio o metilo.

[0045] En una realización, R₆ es arilo, piridinilo, piridinilo sustituido, R₁₃ o R₁₄. Preferentemente, R₆ es R₁₃ o R₁₄.



[0046] En una realización preferida, R₁₃ es.

[0047] En una realización, X₁₀, X₁₁, X₁₂ y X₁₃ son carbono, CH o nitrógeno. Preferentemente, son carbono o nitrógeno, en donde, cuando son nitrógeno, su respectivo R (R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈) es nulo.

[0048] En una realización, X₁₄ es carbono, CH o nitrógeno. Preferentemente, X₁₄ es carbono.

[0049] En una realización, R₁₅ es hidrógeno o nulo cuando X₁₀ es nitrógeno.

[0050] En una realización, R₁₆ es hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexiloxi, metoxi-d₁, metoxi-d₂, metoxi-d₃, etoxi-1-d₁, etoxi-2-d₁, etoxi-1,1-d₂, etoxi-1,2-d₂, etoxi-2,2-d₂, etoxi-1,1,1-d₃, etoxi-1,1,2-d₃, etoxi-1,2,2-

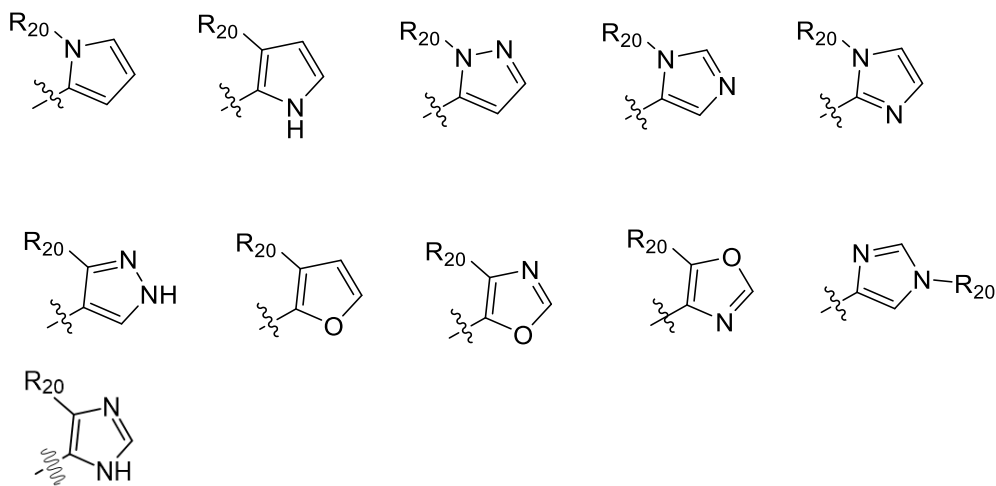
d₃, etoxi-2,2,2-d₃, etoxi-1,1,2,2-d₄, etoxi-1,2,2,2-d₄, etoxi-d₅ o nulo cuando X₁₁ es nitrógeno. En una realización preferida, R₁₆ es hidrógeno, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, etilamina, dimetilamina, metilo, ciclobutoxi, metoxi-d₃ o nulo cuando X₁₁ es nitrógeno.

[0051] En una realización, R₁₇ es hidrógeno o nulo cuando X₁₂ es nitrógeno.

[0052] En una realización, R₁₈ es hidrógeno, hidroxilo, amina, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi o nulo cuando X₁₃ es nitrógeno. En una realización preferida, R₁₈ es hidrógeno, metilo, metoxi o nulo cuando X₁₃ es nitrógeno.

[0053] En una realización, R₁₉ es hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, cicloheptilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, cicloheptenilo, ciclobutenilo, ciclopropenilo, ciclohexenilo o nulo cuando X₁₄ es nitrógeno. En una realización preferida, R₁₉ es hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, ciclopropilo o nulo cuando X₁₄ es nitrógeno.

[0054] En una realización, R₁₄ es



[0055] En una realización, R₂₀ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, nitrilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi. En una realización preferida, R₂₀ es nitrilo, metoxi, metilo, etilo, isopropilo.

[0056] En una realización preferida, el o los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo o grupos que consisten en:

N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 1);

N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 2);

N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-isopropoxifenil)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 3);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluorobencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 4);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((3-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 5);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 6);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((3-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 7);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazin-2-carboxamida
(Compuesto 8);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 9);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-flúor-5-isopropoxibencil)oxi)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 10);

N-((2-cloro-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 11);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 12);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 13);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-flúor-5-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Compuesto 14);

N-((2-ciclopropil-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 15);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-hidroxi-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-
carboxamida (Compuesto 16);

N-((5-(1-aminoetil)-2-fluorobencilo)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-

carboxamida (Compuesto 17);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 18);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((5-metoxi-2-metilbencil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 19);

N-((3,5-dimetoxi-bencil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 20);

N-((3,5-dimetilbencil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 21);

6-(4-(azetidin-3-iloxi)fenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 22);

6-(4-(azetidin-3-ilmetoxi)fenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 23);

6-(4-(2-(azetidin-3-il)etoxi)fenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 24);

N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)oxi)fenil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 25);

N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 26);

N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(4-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)fenil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 27);

6-(4-(difluorometoxi)fenil)-*N*-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 28);

N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(4-(metilsulfinil)fenil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 29);

N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 30);

N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 31);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluorobencil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 32);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxibencil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 33);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 34);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 35);

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

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 37);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)etilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 38);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 39);

N-((5-(dimetilamino)-2-fluorobencilo)oxi)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 40);

N-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 41);

N-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 42);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 43);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-hidroxi-5-metoxibencil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 44);

N-((5-(1-aminoetil)-2-fluorobencilo)oxi)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 45);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 46);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metoxi-2-metilbencil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 47);

6-(6-(etoxi-d5)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 48);

6-(6-(etoxi-2,2,2-d3)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 49);

6-(6-(etoxi-1,1-d2)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazin-2-

carboxamida (Compuesto 50);

6-(6-(etoxi-1,1-d₂)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 51);

6-(6-(etoxi-2,2,2-d₃)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-(metoxi-d₃)bencil)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 52);

6-(6-(etoxi-d₅)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-(metoxi-d₃)bencil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 53);

6-(6-(etoxi-d₅)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-(metoxi-d₃)fenil)metoxi-d₂)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 54);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-(metoxi-d₃)bencil)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 55);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-(metoxi-d₃)bencil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 56);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metiloxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 57);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metiloxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 58);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((4-metil-1*H*-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 59);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 60);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 61);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 62);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 63);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 64);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((4-metiloxazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 65);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxifurano-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 66);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((3-metil-1H-pirrol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 67);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((3-metil-1H-pirrol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 68);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 69);

N-((2-fluorobencilo)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 70);

N-((3-metoxibencilo)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 71);

N-(piridin-2-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 72);

N-(piridin-3-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 73);

N-(piridin-4-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 74);

N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 75);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 76);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 77);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 78);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 79);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((5-(dimetilamino)-2-fluorobencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 80);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((3-(1-hidroxietil)bencil)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 81);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-(metoxi-d3)bencil)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 82);

N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il)pirazin-2-

carboxamida (Compuesto 83);

6-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 84);

6-(4-etoxi-3-hidroxifenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 85);

6-(6-etoxi-4-hidroxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 86);

6-(6-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 87);

N-((3,5-dimetoxi-bencilo)oxi)-6-(4-etoxifenil)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Compuesto 88);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Compuesto 89);

N-((3,5-dimetoxi-bencilo)oxi)-6-(4-etoxifenil)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida (Compuesto 90);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida (Compuesto 91);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Compuesto 92);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida (Compuesto 93);

5-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 94);

3-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 95);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-5-flúor-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 96);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-3-flúor-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 97);

6'-etoxi-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (Compuesto 98);

6'-etoxi-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (Compuesto 99);

6'-etoxi-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (Compuesto 100);

2-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 101);

2-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 102);

4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-2-carboxamida (Compuesto 103);

4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-2-carboxamida (Compuesto 104);

4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-2-carboxamida (Compuesto 105);

6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (Compuesto 106);

6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (Compuesto 107);

6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida (Compuesto 108);

6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (Compuesto 109);

2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-(2-(2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 110);

2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 111);

2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-(2-(2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)etil)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 112);

3-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 113);

3-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 114);

5-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 115);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-flúor-*N*-((2-flúor-5-

metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 116);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-5-flúor-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 117);

3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-1,2,4-triazina-5-carboxamida (Compuesto 118);

5-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-1,2,4-triazin-3-carboxamida (Compuesto 119);

N-((2-(3,5-dimetoxifenil)propan-2-il)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 120);

N-(1-(3,5-dimetoxifenil)ciclopropoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 121);

(*R*)-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 122);

(*S*)-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 123);

(*S*)-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 124);

(*R*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 125);

(*S*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 126);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-flúor-5-metoxifenil)metoxi-d2)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 127);

(*R*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 128);

(*S*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 129);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((3-metoxifenil)metoxi-d2)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 130);

(*R*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 131);

(*S*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 132);

- 6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluorofenil)metoxi-d₂)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 133);
- 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-(metoxi-d₃)fenil)metoxi-d₂)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 134);
- (*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 135);
- (*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 136);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-(2-flúor-5-metoxifenil)propan-2-il)oxi)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 137);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)ciclopropoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 138);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)ciclopropoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 139);
- (*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 140);
- (*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 141);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxifenil)metoxi-d₂)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 142);
- (*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 143);
- (*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 144);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluorofenil)metoxi-d₂)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 145);
- (*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)etoxi-2,2,2-d₃)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 146);
- (*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)etoxi-2,2,2-d₃)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 147);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 148);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-*N*-

metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 149);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 150);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 151);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((3-metoxifenil)metoxi-d₂)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 152);

(R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 153);

(S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 154);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-fluorofenil)metoxi-d₂)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 155);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 156);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 157);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 158); y

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (Compuesto 159).

[0057] En una realización de la primera realización, los compuestos de la Fórmula (I) son bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y/o Nav 1.8. En una realización preferida, los compuestos de Fórmula (I) son bloqueadores duales de los canales de sodio controlados por voltaje Nav 1.7 y Nav 1.8.

[0058] En una realización de la primera realización, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser de naturaleza básica y, en consecuencia, sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse 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.

[0059] En una realización de la primera realización, el o los compuestos de fórmula (I) 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.

[0060] Finalmente, en una realización de la primera realización, el (los) compuesto(s) de Fórmula (I) puede(n) presentar más de un isómero, incluyendo pero no limitándose a isomería espacial, como isomería geométrica y óptica.

Definiciones:

[0061] 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.

[0062] 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).

[0063] 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.

[0064] El término "alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a grupos alquilo unidos a un radical oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, pero no se limita a estos.

[0065] El término "haloalcoxi C₁-C₆ se refiere a grupos alquilo unidos a un radical oxígeno y al menos un halógeno, tales como, pero no limitados a, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

[0066] El término "hidroxialquilo C₁-C₆ 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.

[0067] El término "COH" se refiere a un átomo de carbono unido a un hidroxilo a través de un enlace simple.

[0068] El término "azetidinilalcoxi C₁-C₃" se refiere a grupos azetidinilo unidos a un grupo "alcoxi C₁-C₃", por ejemplo, azetidinilmetoxi, azetidiniletoxi, azetidinilpropoxi y azetidinilbutoxi.

[0069] El término "alquilsulfinilo C₁-C₆" se refiere a los grupos sulfinilo ($R_2S=O$) unidos al grupo alquilo C₁-C₆, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo y *terc*-butilsulfinilo.

[0070] El término "alquilazetidinilalcoxi C₁-C₆" se refiere a los grupos azetidinilalcoxi unidos a grupos "alquilo C₁-C₆" tales como, por ejemplo, 1-metilazetidin-3-ilmetoxi, 2-metilazetidin-3-ilmetoxi, 1-etilazetidin-3-ilmetoxi, 2-etilazetidin-3-ilmetoxi, 1-metilazetidin-3-iletoxi, 2-metilazetidin-3-iletoxi, 1-metilazetidin-3-ilpropoxi, pero no limitado a los mismos.

[0071] El término "alcoxi C₁-C₂ que contiene uno o más átomos enriquecidos isotópicamente tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H" se refiere a especies ejemplificadas tales como, metoxi-d₁, metoxi-d₂, metoxi-d₃, etoxi-1-d₁, etoxi-2-d₁, etoxi-1,1-d₂, etoxi-1,2-d₂, etoxi-2,2-d₂, etoxi-1,1,1-d₃, etoxi-1,1,2-d₃, etoxi-1,2,2-d₃, etoxi-2,2,2-d₃, etoxi-1,1,2,2-d₄, etoxi-1,2,2,2-d₄, etoxi-d₅, pero no se limita a estos.

[0072] El término "cicloalquilo C₃-C₇ saturado o insaturado" se refiere a grupos de ciclo alquilo tales como, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, pero no limitado a los mismos.

[0073] El término "cicloalcoxi C₃-C₇" se refiere a los grupos cíclicos alquilo unidos a un radical oxígeno tal como, por ejemplo, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexilo, pero no limitado a los mismos.

[0074] El término "aminoalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a aminas que están unidas a uno o dos grupos alquilo lineales o ramificados a través de enlaces simples tales como, por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, pero no limitado a estos.

[0075] En una segunda realización, la presente invención presenta una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto(s) de Fórmula (I) de la presente invención. o una de sus sales, hidratos, solvatos y isómeros farmacéuticamente aceptables; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0076] Los excipientes farmacéuticamente aceptables son cualquier sustancia, distinta del ingrediente farmacéutico activo, cuya seguridad se ha evaluado y que se agrega intencionalmente 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.

[0077] 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.

[0078] En una realización del segundo método, las composiciones farmacéuticas de la presente invención 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.

[0079] En una tercera realización, la presente invención se caracteriza por el uso de compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales, hidratos, solvatos y isómeros farmacéuticamente aceptables preparar un fármaco para el tratamiento de patologías relacionadas con el dolor neuropático.

[0080] En una realización de tercera realización, dichas patologías se seleccionan del grupo que consiste 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.

[0081] En una cuarta realización, 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 (I) o una sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable

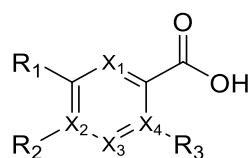
del mismo.

[0082] En una realización de cuarta realización, 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, el miembro fantasma dolor, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia posquirúrgica.

[0083] En otra realización de cuarta realización, la administración de al menos un compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende las vías oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular y rectal.

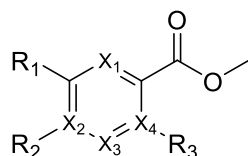
[0084] En una quinta realización de la invención, se presentan procesos para la obtención de compuesto(s) de fórmula (I) que comprenden los siguientes pasos:

(a) Formación del intermedio de Fórmula III:



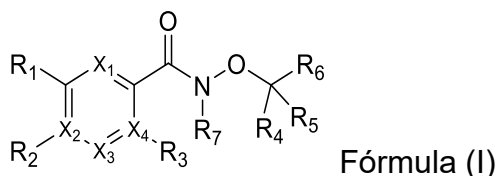
Fórmula III

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



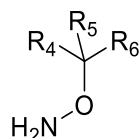
Fórmula IV

(b) obtener el compuesto de Fórmula I;



Fórmula (I)

de la reacción con los intermedios de Fórmula II:

**Fórmula II**

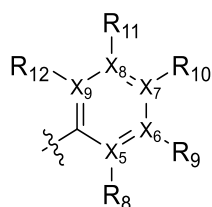
y Fórmula III, con o sin la presencia de catalizador y un disolvente adecuado;

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.

- 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:

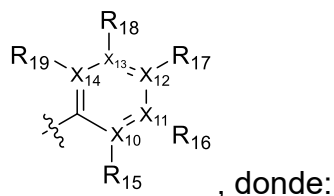
- cuando al menos uno de los sustituyentes X_5 - X_9 es N o CH, el R (R_8 - R_{12}) correspondiente es nulo; y R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, azetidinioloxi, azetidinalcoxi C1-C6, alquilazetidinioloxi C1-C6, alquilazetidinalcoxi C1-C6, alquilsulfinilo C1-C6, trifluorometoxi, hidroxilo, difluorometoxi, alcoxi C1-C6 que contiene uno o más átomos isotópicamente enriquecidos tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ^2H , pero no limitado a los mismos.

- 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;

- R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, haloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, alquilo C1-C6 lineal o ramificado;

- R₆ se selecciona del grupo que consiste en arilo, piridinilo o piridinilo sustituido, o R₁₃ o R₁₄, en donde:

- R₁₃ es:

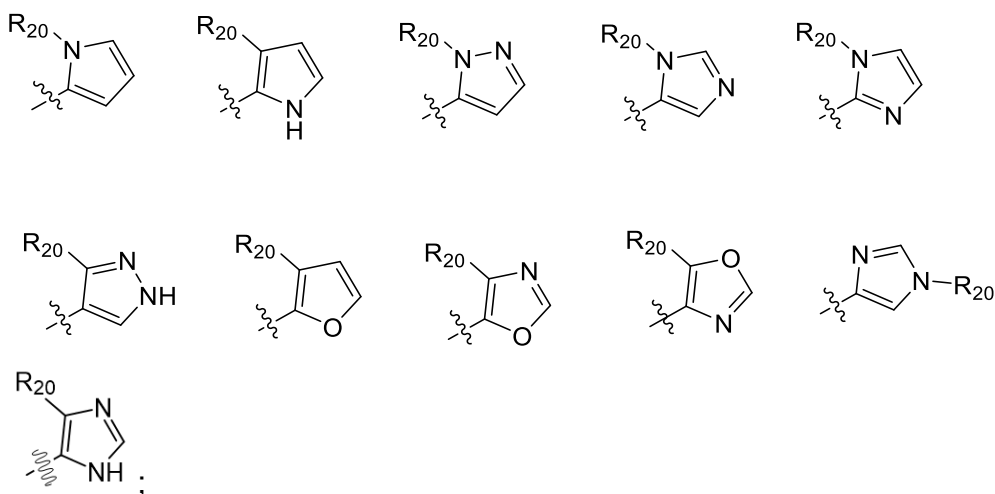


- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃ y X₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:

- cuando al menos uno de los sustituyentes X₁₀-X₁₄ es nitrógeno o CH, el R (R₁₅-R₁₉) correspondiente es nulo; y

- R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, aminoalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₂ que contiene uno o más átomos isotópicamente enriquecidos tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H, pero no limitado a los mismos.

- R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en:



en donde R₂₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, nitrilo, carboxilo, éster de carboxialquilo C₁-C₆, amina, N -alquilamina, N, N -dialquilamina, aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfonamida, alquilsulfonilamida C₁-C₆, N,N-dialquilsulfonilamida,

sulfonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, N, N, dialquilsulfonilamida C₁-C₆, sulfonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, sulfinilo, alquilsulfinilo C₁-C₆, azetidinox, azetidinilalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxiazetidinila.

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

[0085] En una realización de quinta realización, el proceso comprende adicionalmente una etapa (c) de formación de compuesto(s) de Fórmula (I) en que R₇ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado a partir de la reacción de sustitución nucleófila de un compuesto obtenido en la etapa (b) con haluros de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado en presencia de base inorgánica y disolventes apróticos polares.

[0086] En una realización de la quinta realización, etapa (b) el agente de acoplamiento se selecciona de T3P o combinación entre TCFH y NMI o agentes de acoplamiento adecuados y dicho solvente seleccionado es diclorometano o solventes apróticos clásicos.

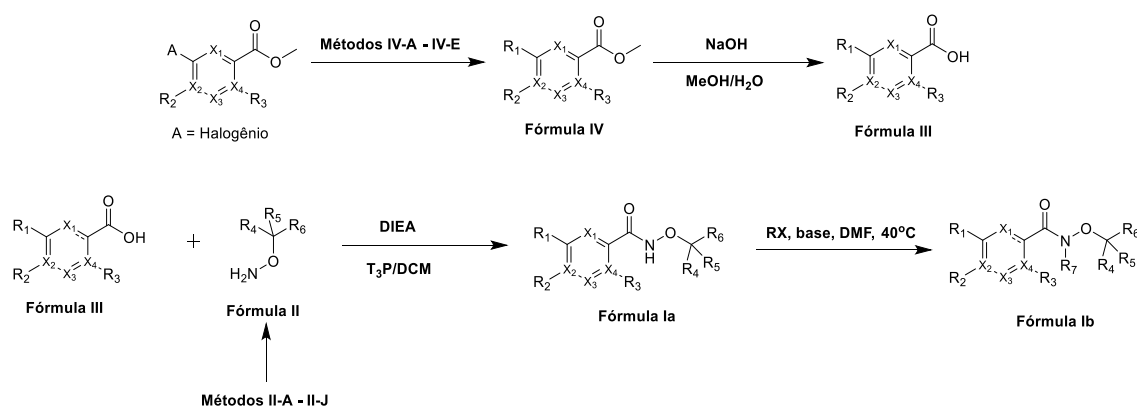
[0087] En una sexta realización, la presente invención presenta kits que comprenden una composición farmacéutica de la presente invención y un dispositivo de aplicación.

[0088] En una realización de la sexta realización, los kits de la presente invención pueden comprender dichas composiciones y dispositivos de aplicación, que pueden incluir ampollas, jeringas y otros. Alternativamente, los kits de acuerdo con la presente invención comprenden más de un compuesto de fórmula (I) dispuesto en una o más formas de dosificación, incluidos, entre otros, comprimidos, acompañados de instrucciones de administración.

[0089] El o los compuestos de Fórmula (I) 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.

[0090] 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).



Esquema General 1

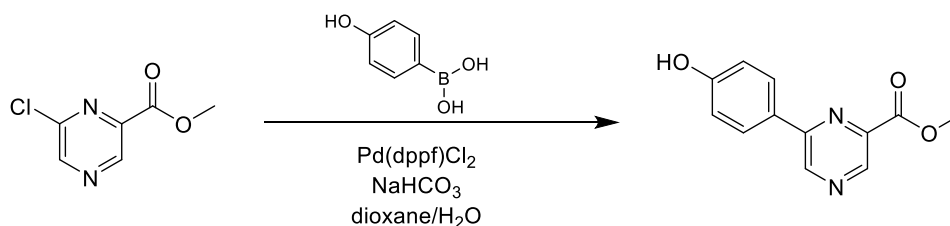
[0091] Como se ilustra en el Esquema General 1, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de reacciones de acoplamiento de amida entre intermedios de Fórmula II e intermedios de Fórmula II en presencia de agentes de acoplamiento en disolventes adecuados tales como DCM u otros disolventes 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:

[0092] Siguiendo el esquema general 1, se muestran los métodos IV-A a IV-E para formar los intermedios de fórmula IV, pero dichos métodos no son limitativos.

Método IV-A

Productos intermedios IV-1 a IV-42:



[0093] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (11.6 mmol) en dioxano (50.0 mL) y H₂O (10.0 mL) se añadieron ácido 6-(etoxi-piridin-3-il) borónico (12.8 mmol), NaHCO₃ (17.4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (579 µmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 70 °C durante 12 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 H₂O (100 mL) y se extrajo con AcOEt (100 mL x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:50/10/1). Se obtuvieron 1,5 g (56% de rendimiento) del éster correspondiente como un sólido blanco. Este procedimiento se utiliza para obtener los intermedios de la tabla 1.

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

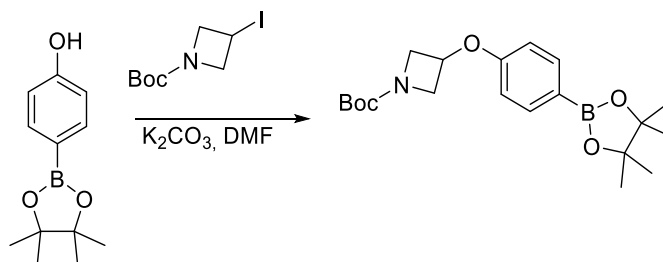
Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
IV-1		IV-21	
IV-2		IV-22	
IV-3		IV-23	
IV-4		IV-24	
IV-5		IV-25	

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
IV-6		IV-26	
IV-7		IV-27	
IV-8		IV-28	
IV-9		IV-29	
IV-10		IV-30	
IV-11		IV-31	
IV-12		IV-32	
IV-13		IV-33	
IV-14		IV-34	
IV-15		IV-35	
IV-16		IV-36	
IV-17		IV-37	
IV-18		IV-40	
IV-19		IV-41	

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
IV-20		IV-42	

Método IV-B**Paso IV-B-i:**

Precursores IV-43i a IV-46i:

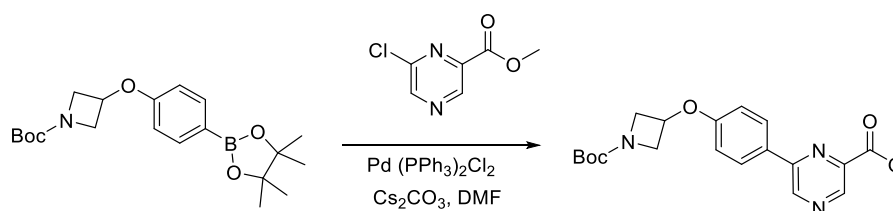


[0094] En un matraz de fondo redondo que contenía 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (4.54 mmol) en DMF (15 mL) a 0 °C, se añadieron K₂CO₃ (9.09 mmol) y terc-butil 3- iodo azetidin-1-carboxilato (5.45 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O (100 mL) y se extrajo con AcOEt (100 mL x 2). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (5,0 mL x 1), se secó bajo Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvieron 1,1 g (38,4% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido marrón.

Tabla 2. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *Paso IV-B-i*.

Intermedio	Estructura
IV-43i	
IV-44i	
IV-45i	

Intermedio	Estructura
IV-46i	

Paso IV-B-ii:**Intermedios IV-43 a IV-46:**

[0095] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,40 mmol) y 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (3,12 mmol) en DMF (20 mL), se añadió Cs_2CO_3 (4,80 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 30 minutos. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,19 mmol) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 55 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H_2O (100,0 mL) y se extrajo con AcOEt (100 mL x 2). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvieron 510 mg (34,2% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

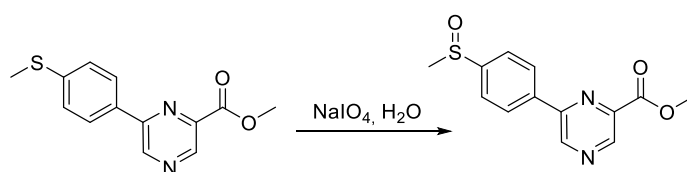
Tabla 3. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el Paso IV-B-ii.

Intermedio	Estructura
IV-43	
IV-44	

Intermedio	Estructura
IV-45	
IV-46	

Método IV-C

Intermedio 47:

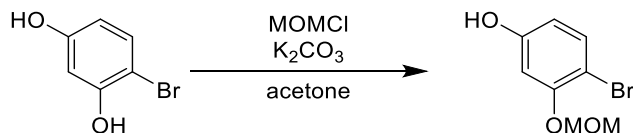


[0096] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(4-(metiltio)fenil)pirazina-2-carboxilato de metilo (1.15 mmol) en H_2O (10 mL) se añadió peryodato de sodio (1.09 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 55 °C durante 3 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H_2O 20 mL) y se extrajo con AcOEt (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (salmuera) se secó bajo Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvieron 311 mg (80,0% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco.

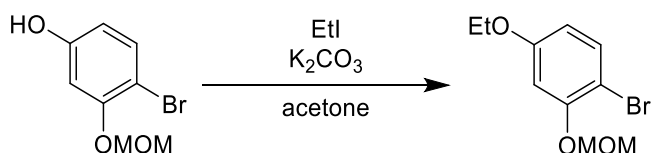
Tabla 4. Precursores obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo el Método C.

Intermedio	Estructura
IV-47	
IV-48	

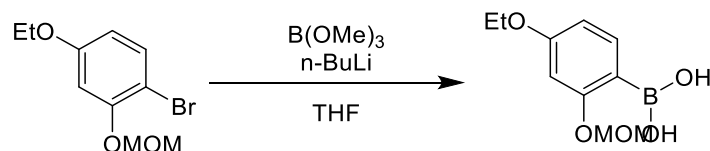
Método IV-D

Paso IV-D-i:*Precursor IV-49i:*

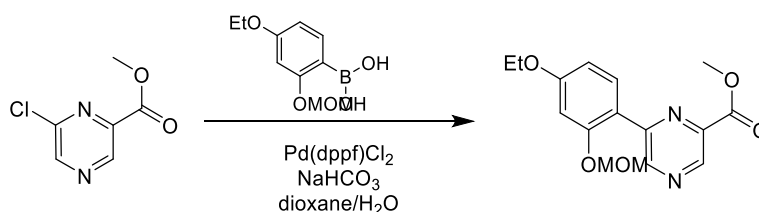
[0097] En un matraz de fondo redondo que contenía MOMCl (79.4 mmol) en acetona (30.0 mL), se añadió 4-bromobenceno-1,3-diol (79.4 mmol) y K_2CO_3 (119 mmol) en acetona (100 mL) a 20-30 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se mantuvo a 60 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se enfrió a 20-30 °C y se filtró. El residuo se lavó con AcOEt (60.0 mL). El filtrado resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 $\rightarrow$ 5/1). Se obtuvieron 10 g (51,73% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido amarillo.

Paso IV-D-ii:*Precursor IV-49ii:*

[0098] En un matraz de fondo redondo que contenía 4-bromo-3-(metoximetoxi)fenol (42.9 mmol) y K_2CO_3 (64.39 mmol) en MeCN (70.0 mL), se añadió yodoetano (55.8 mmol) a 20-30 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS y CCD), la mezcla se filtró y el residuo se lavó con AcOEt (20.0 mL x 2). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 $\rightarrow$ 5/1). Se obtuvieron 7,9 g (70,51% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido amarillo.

Paso II-D-iii:*Precursor IV-49iii:*

[0099] En un matraz de fondo redondo que contenía 4-bromo-3-(metoximetoxi)fenol (21,5 mmol) en THF (40,0 mL), se añadió $n\text{-BuLi}$ (2,50 M, 17,2 mL) a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. A continuación, se añadió trimetilborato (85,8 mmol) a $-70\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se mantuvo en agitación a $20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla se diluyó con H_2O (10,0 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se extrajo con AcOEt (10,0 mL x 3). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 4.80 g (99.0% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite marrón.

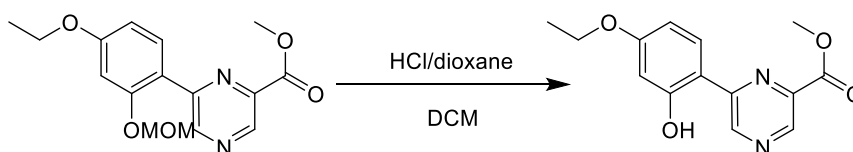
Paso II-D-iv:*Precursor IV-49iv:*

[0100] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (21.2 mmol), ácido (4-etoxi-2-(metoximetoxi)fenil)borónico (12.7 mmol) y NaHCO_3 (31.8 mmol) en dioxano (20.0 mL) y H_2O (4.00 mL), se añadió Pd(dppf)Cl_2 (1.06 mmol) a $20\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se mantuvo a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas en atmósfera de N_2 . Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con H_2O (20.0 mL) y se extrajo con AcOEt (20,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución

saturada de cloruro sódico (samuera) (20,0 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró 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 3,50 g (51,7% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido amarillo.

Paso II-D-v:

intermedio IV-49:

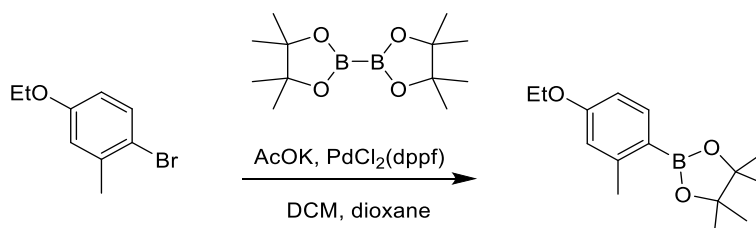


[0101] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(4-etoxi-2-(metoximetoxi)fenil)pirazina-2-carboxilato de metilo (11.0 mmol), en DCM (20.0 mL), se añadió HCl/dioxano (54.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 30 °C durante 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 3,00 g (99,5% de rendimiento) del producto de interés como un sólido naranja, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método IV-E

Paso IV-E-i:

Precursores IV-50i - IV-56i:

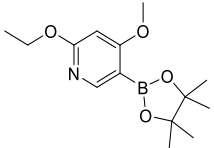


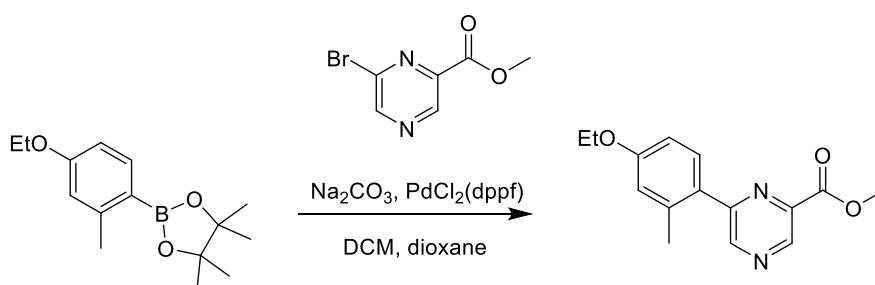
[0102] En un matraz de fondo redondo que contenía 1-bromo-4-etoxi-2-metilbenceno (2,32 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,48 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 mL), se añadió acetato de

potasio (5,81 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se purgó con N₂ durante 10 minutos. Luego se añadió Pd(dppf)Cl₂/DCM (0.23 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida, la mezcla se filtró con celite. El filtrado se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con n-hexano (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con H₂O (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (hexano 100%). Se obtuvieron 460 mg (37,74% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

Tabla 5. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el Paso IV-E-i:

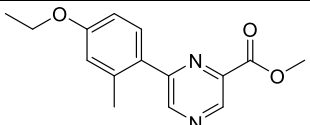
Intermedio	Estructura
IV-50	
IV-51	
IV-52	
IV-53	
IV-54	
IV-55	

Intermedio	Estructura
IV-56	

Paso IV-E-ii:*Intermedios IV-50 - IV-56:*

[0103] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-(4-etoxi-2-metilfenil) - 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de metilo (1.75 mmol) y 6-bromopirazin-2-carboxilato (1.75 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se añadió una solución de Na₂CO₃ (2M, 5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se purgó con N₂ durante 10 minutos. Luego se añadió Pd(dppf)Cl₂/DCM (0,17 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 50 °C durante 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida, la mezcla se filtró con celite. El filtrado se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con n-hexano (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con H₂O (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt: 99/1). Se obtuvieron 330 mg (69,07% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

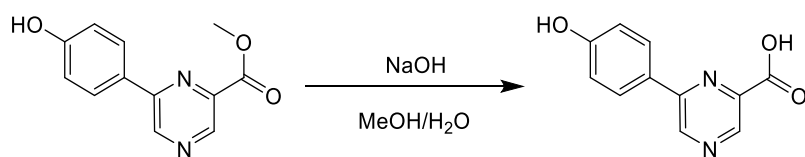
Tabla 6. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el Paso IV-E-ii

Intermedio	Estructura
IV-50	

Intermedio	Estructura
IV-51	
IV-52	
IV-53	
IV-54	
IV-55	
IV-56	

Intermedios de Fórmula III:

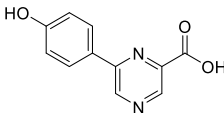
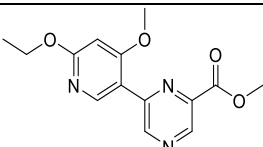
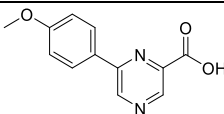
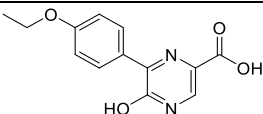
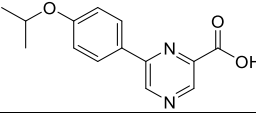
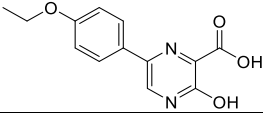
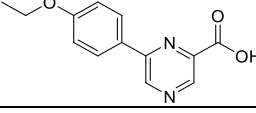
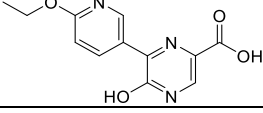
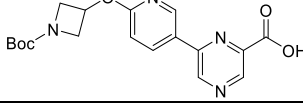
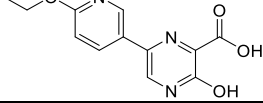
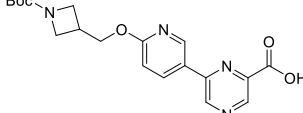
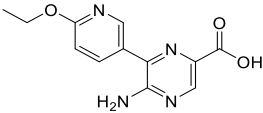
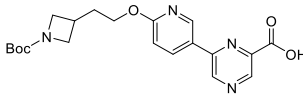
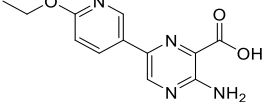
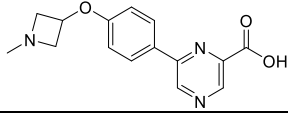
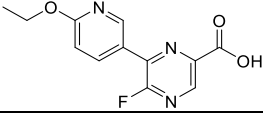
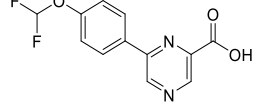
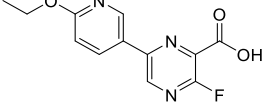
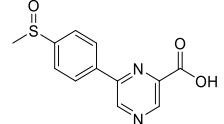
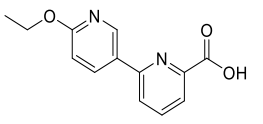
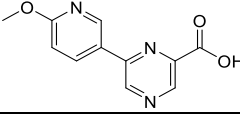
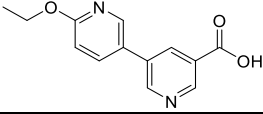
[0104] Siguiendo el Esquema General 1, se presentan los intermedios de fórmula III.



En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxilato de metilo (3.65 mmol) y en MeOH (10.0 mL), se añadieron NaOH (7.29 mmol) y H₂O (2.00 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a 20 °C durante 3 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS y HPLC), la mezcla se concentró a presión reducida y el pH del residuo obtenido se ajustó a 5 con solución de HCl (2 N). Luego, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa ([H₂O(HCl) / ACN] 25% → 55% B). Se

obtuvieron 200 mg (21.0% de rendimiento) del compuesto de interés (tabla 7) como un sólido amarillo.

Tabla 7. Intermedios obtenidos a partir de los correspondientes reactivos, siguiendo el método descrito para la obtención de los compuestos de Fórmula III.

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
III-1		III-27	
III-2		III-28	
III-3		III-29	
III-4		III-30	
III-5		III-31	
III-6		III-32	
III-7		III-33	
III-8		III-34	
III-9		III-35	
III-10		III-36	
III-11		III-37	

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
III-12		III-38	
III-13		III-39	
III-14		III-40	
III-15		III-41	
III-16		III-42	
III-17		III-43	
III-18		III-44	
III-19		III-45	
III-20		III-46	
III-21		III-47	
III-22		III-48	
III-23		III-49	
III-24		III-50	

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
III-25		III-51	
III-26		III-52	

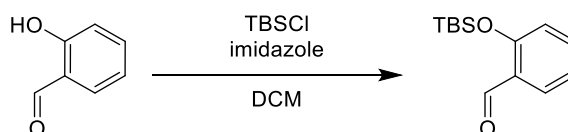
Obtención de los Compuestos de Fórmula II

[0105] Siguiendo el Esquema general 1, a continuación se presentan, sin limitación, los métodos ejemplares II-A a II-X para formar los intermedios de fórmula II.

Método II-A

Paso II-A-i:

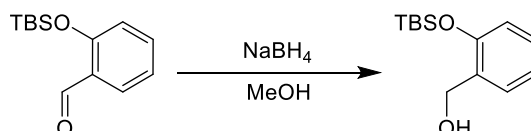
Precursor II-1i:



[0106] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-hidroxibenzaldehído (40.9 mmol) e imidazol (49.1 mmol) en DCM anhidro (30.0 mL), se añadió TBSCl (45.0 mmol) a 0-10 °C. Posteriormente, la mezcla se mantuvo en agitación a 20-30 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30,0 mL) y se extrajo con DCM (20,0 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 10 g del producto de interés como un aceite incoloro.

Paso II-A-ii:

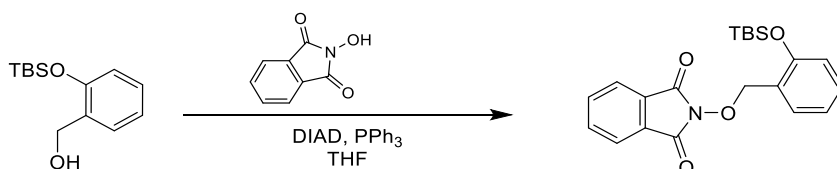
Precursor II-1ii:



[0107] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)benzaldehído (42,3 mmol) en MeOH (70,0 mL), se añadió lentamente NaBH₄ (36,0 mmol), en atmósfera de N₂ a 0-20 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20-30 °C durante 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se enfrió a 0-10 °C y se diluyó lentamente con acetona (10.0 mL). La mezcla se mantuvo en agitación a 0-10 °C durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con H₂O (50.0 mL) y se extrajo con AcOEt (50,0 mL x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 100/1 → 5/1). Se obtuvieron 5,90 mg (55,4% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

Paso II-A-iii:

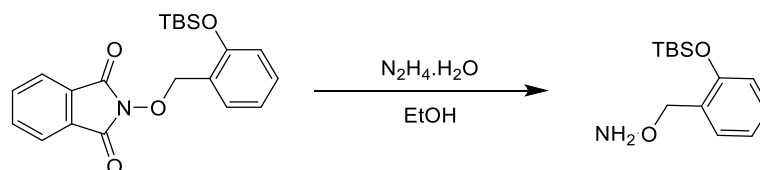
Precursor II-1iii:



[0108] A un matraz que contenía (2-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)metanol (21.8 mmol), 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (28.36 mmol) y PPh₃ (32.7 mmol) en THF anhidro (30.0 mL) se le añadió DEAD (32.7 mmol) a 0-10 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20-30 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 100/1 → 5/1). Se obtuvieron 5,30 mg (63,3% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco.

Paso II-A-iv:

Intermedio II-1:

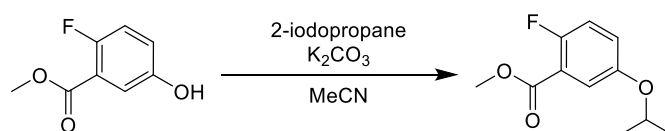


[0109] A un matraz de fondo redondo que contenía 2-((2-((terc-butildimetilsilil)oxi)bencil)oxi)isoindolina-1,3-diona (5.47 mmol) en EtOH (36.0 mL) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{H}_2\text{O}$ (8.20 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se filtró y se secó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 $\rightarrow$ 1/1). Se obtuvieron 0,99 g (72,8% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

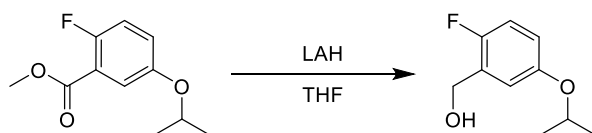
Método B

Paso II-B-i:

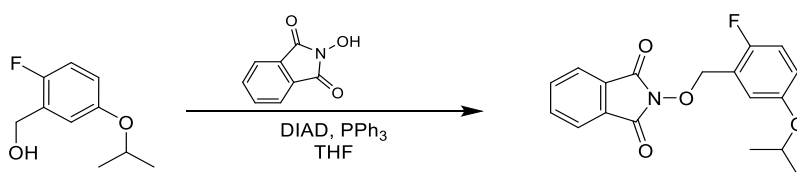
Precursor II-2i:



[0110] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-flúor-5-hidroxibenzoato de metilo (11.7 mmol) en MeCN (12.0 mL), se añadieron 2-yodopropano (23.5 mmol) y K_2CO_3 (23.5 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con H_2O (10.0 mL) y se extrajo con AcOEt (8,00 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 2,10 g (84,1% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-B-ii:*Precursor II-2ii:*

[0111] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-flúor-5-isopropoxibenzoato de metilo (8,81 mmol) en THF (15,0 mL), se añadió LiAlH₄ (2,50 M, 10,5 mL) a 0 °C en atmósfera de N₂. Posteriormente, la mezcla se mantuvo en agitación a 0-30 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), se añadió Na 2 SO₄·10H₂O (1.50g) a la mezcla de reacción a 0 °C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1,56 mg (96,1% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

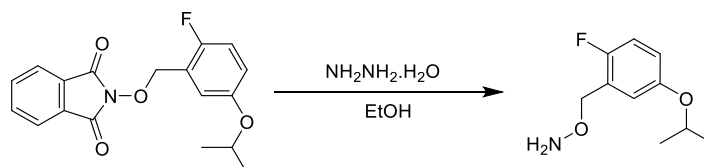
Paso II-B-iii:*Precursor II-2iii:*

[0112] En un matraz de fondo redondo que contenía (2-flúor-5-isopropoxifenil)metanol (9.23 mmol) en THF (17.0 mL), se añadieron 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (10.1 mmol), PPh₃ (13.8 mmol) y DIAD (13.8 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 (monitoreado por CCD), la mezcla se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 1/1). Se obtuvieron 1,8 g (59,23% de rendimiento) del producto de interés en

forma de un sólido blanco.

Paso II-B-iv:

Intermedio II-2i:

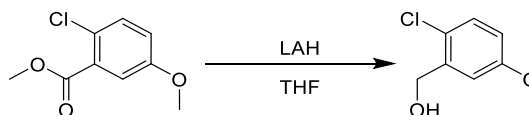


[0113] A un matraz de fondo redondo que contenía 2-((2-((terc-butildimetilsilil)oxi)bencil)oxi)isoindolina-1,3-diona (5.47 mmol) en EtOH (36.0 mL) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8.20 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se filtró y se secó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 $\rightarrow$ 1/1). Se obtuvieron 0,99 g (72,8% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

Método C

Paso II-C-i:

Precursor II-3i:

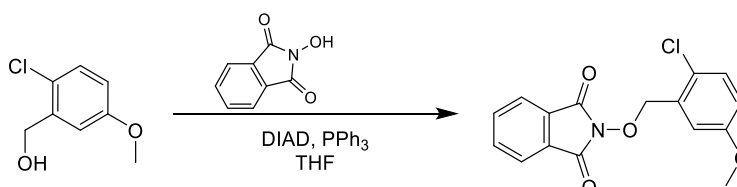


[0114] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (5.98 mmol) en THF (3.00 mL) se añadió LiAlH_4 (2.50 M, 7.18 mL) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4\cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1.50g) a la mezcla de reacción a 0 °C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se

obtuvieron 1,02 mg (98,7% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-C-ii:

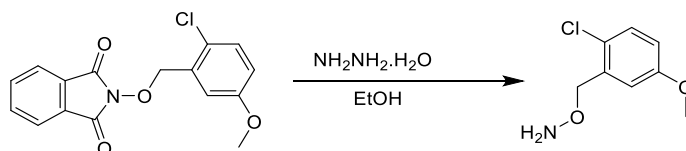
Precursor II-3ii:



[0115] En un matraz de fondo redondo que contenía (2-cloro-5-metoxifenil)metanol (5.91 mmol) en THF (15.0 mL), se añadieron 2-hidroxiisoinodolin-1,3-diona (6.50 mmol), PPh₃ (8.86 mmol) y DIAD (8.86 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 (monitoreado por CCD), la mezcla se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 1/1). Se obtuvieron 1,2 g (63,91% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Paso II-C-iii:

Intermedio II-3:



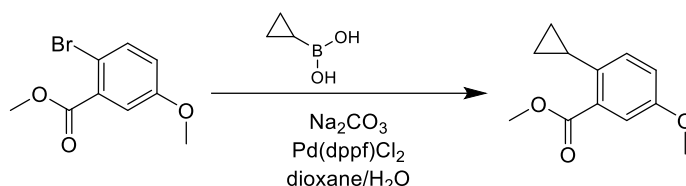
[0116] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-((2-cloro-5-metoxibencilo)oxi)isoinodolina-1,3-diona (3.78 mmol) en EtOH (24.0 mL) se añadió NH₂NH₂H₂O (5.67 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se filtró y se

secó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 $\rightarrow$ 3/1). Se obtuvieron 680 g (83,2% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

Método D

Paso II-D-i:

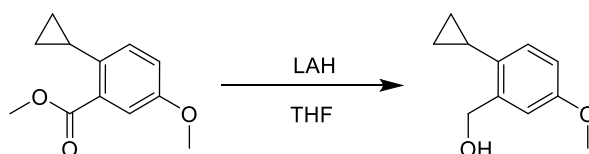
Intermedio II-4i:



[0117] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (20.4 mmol) en dioxano (17.0 mL), se añadieron ácido ciclopropilborónico (61.2 mmol), H₂O (102 mmol), NaHCO₃ (40.8 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2.04 mmol) en atmósfera de N₂. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O (20,0 mL) y se extrajo con AcOEt (15.0 mL x 2). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:10/1 $\rightarrow$ 2/1). Se obtuvieron 2,00 g (30,1 % de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Paso II-D-ii:

Intermedio II-4ii:

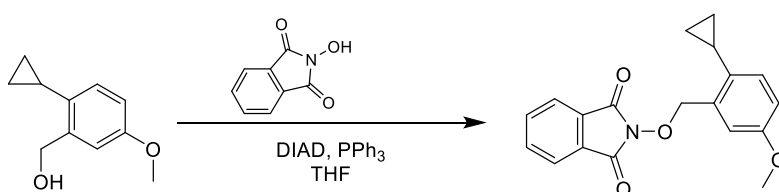


[0118] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-ciclopropil-5-metoxibenzoato de metilo (7.27 mmol) en THF (10.0 mL), se añadió LiAlH₄ (2.50

M, 3.49 mL) a 0 °C en atmósfera de N₂. Posteriormente, la mezcla se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas. Tras el consumo total del reactivo de partida (monitorizado por CCD), se añadió lo siguiente a la mezcla de reacción Na₂SO₄·10H₂O (5.00g) a 0 °C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1,23 mg (94,8% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-D-iii:

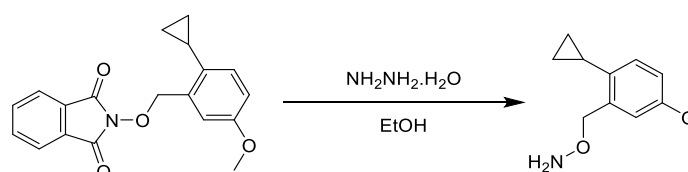
Intermedio II-4iii:



[0119] En un matraz de fondo redondo que contenía (2-ciclopropil-5-metoxifenil)metanol (6,90 mmol) en THF (10,0 mL), se añadieron 2-hidroxiisoinodolin-1,3-diona (7,59 mmol), DEAD (10,3 mmol) y PPh₃ (10,3 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 (monitoreado por CCD), la mezcla se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 1/1). Se obtuvieron 1,20 g (53,7% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Paso II-D-iv:

Intermedio II-4:

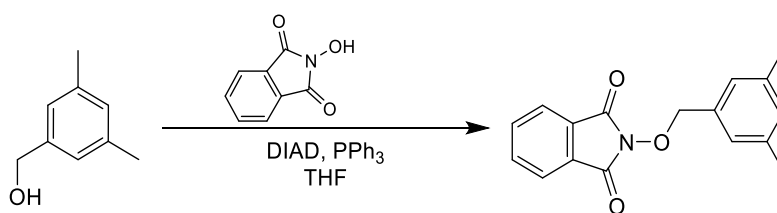


[0120] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-((2-cloro-5-metoxibencilo)oxi)isoindolina-1,3-diona (3.71 mmol) en EtOH (7.50 mL) se añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{H}_2\text{O}$ (5.57 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se filtró y se secó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 $\rightarrow$ 1/1). Se obtuvieron 630 g (87,8% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

Método E

Paso II-E-i:

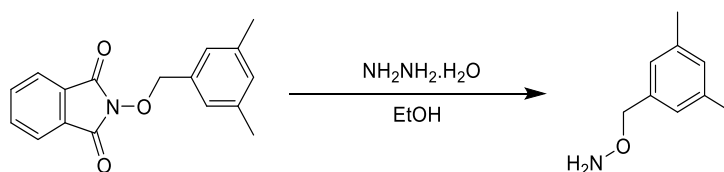
Precursor II-5i:



[0121] En un matraz de fondo redondo que contenía (3,5-dimetilfenil)metanol (7,34 mmol) en THF (10,0 mL), se añadieron 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (8,08 mmol), PPh_3 (11,0 mmol) y DIAD (11,0 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 (monitoreado por CCD), la mezcla se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 $\rightarrow$ 1/1). Se obtuvieron 1,50 g (72,6% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Paso II-E-ii:

Intermedio II-5ii:

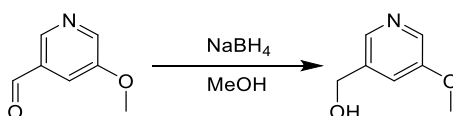


[0122] A un matraz de fondo redondo que contenía 2-((3,5-dimetilbencil)oxi)isoindolina-1,3-diona (3.78 mmol) en EtOH (24.0 mL) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.67 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se filtró y se secó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 $\rightarrow$ 1/1). Se obtuvieron 700 g (83,2% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

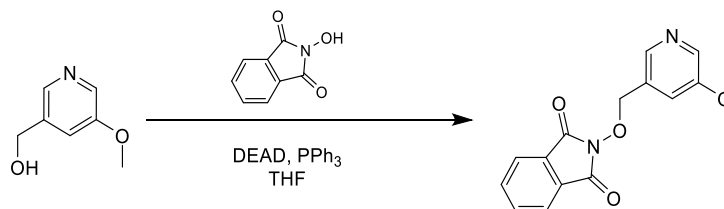
Método F

Paso II-F-i:

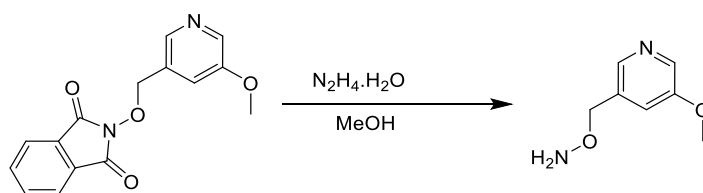
Precursor II-6i:



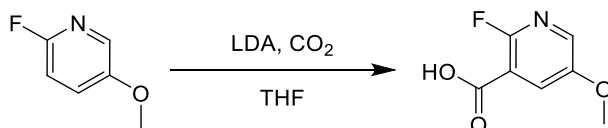
[0123] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-metoxinicotinaldehído (7.29 mmol) en MeOH (10.0 mL), se añadió lentamente NaBH_4 (7.40 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 0,5 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla se enfrió a 0-10 °C y se diluyó en acetona (10.0 mL) lentamente. La mezcla se agitó a 0-10 °C durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo obtenido se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con AcOEt (50,0 mL x 3). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 1,00 g (98,5% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-F-ii:*Precursor II-6ii:*

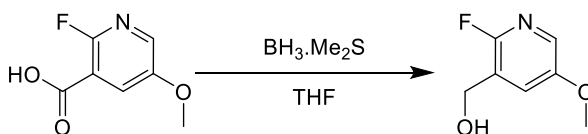
[0124] En un matraz de fondo redondo que contenía (5-metoxipiridin-3-il)metanol (33.7 mmol), PPh₃ (50.7 mmol) en THF (25.0 mL), se añadió DEAD (9.21 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 30 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se colocó bajo agitación con MeOH (20.0 mL) a 30 °C durante 30 minutos. Se obtuvieron 7.20 g (74.9% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Paso II-F-iii:*Intermedio II-6:*

[0125] A un matraz de fondo redondo que contenía 2-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)isoindolina-1,3-diona (29.2 mmol) en EtOH (50.0 mL) se le añadió NH₂NH₂H₂O (35.8 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH (10.0 mL x 3). El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 0/1). Se obtuvieron 4,00 g (88,9% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

Método G**Paso II-G-i:***Precursor II-7i:*

[0126] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-flúor-5-metoxipiridina (39.3 mmol) en THF (30.0 mL), se añadió gota a gota una solución de Lda (2 M, 29.5 mL) a -60 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a -60 °C con agitación durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió una solución de HCl (2N, 50.0 mL) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se extrajo con AcOEt (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (50 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:100/1 → 10/1). Se obtuvieron 6,00 g (89,1% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido marrón.

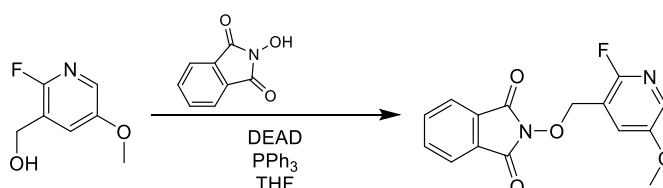
Paso II-G-ii:*Precursor II-7ii:*

[0127] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-flúor-5-metoxinicotínico (35.1 mmol) en THF (60.0 mL), se añadió BH₃MeS (10 M, 17.5 mL) gota a gota a 0 °C. 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), se añadió lentamente MeOH (50.0 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se concentró. Posteriormente, se añadió 1-butanol (50.0 mL), la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 110 °C durante 12 horas

y luego se concentró. Se obtuvieron 5,50 g (99,8% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite marrón, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-G-iii:

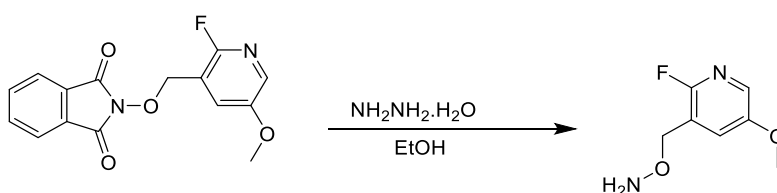
Precursor II-7iii:



[0128] A un matraz de fondo redondo que contenía (2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metanol (35.0 mmol), 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (42.0 mmol) y PPh₃ (52.5 mmol) en THF (35.0 mL), se le añadió DEAD (52.5 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 de reacción se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con AcOEt (30 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/AcOEt:100/1 → 10/1). Se obtuvieron 5,20 g (78,6% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Paso II-G-iv:

Intermedio II-7iv:

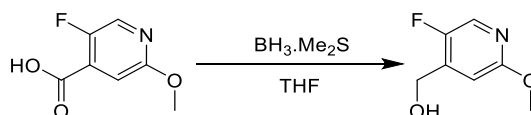


[0129] A un matraz de fondo redondo que contenía 2-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)isoindolina-1,3-diona (4,30 mmol) en EtOH (10,0 mL) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{H}_2\text{O}$ (12,0 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH (5.00 mL x 3). El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 $\rightarrow$ 0/1). Se obtuvieron 700 mg (94.5% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

Método H

Paso II-H-i:

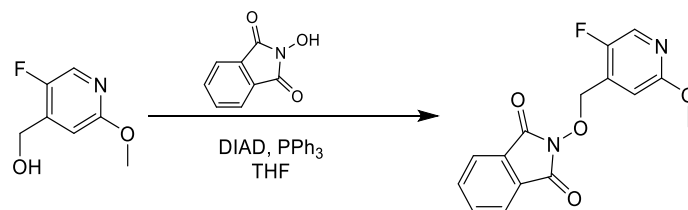
Precursor II-8i:



[0130] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 5-flúor-2-metoxiisonicotínico (11.69 mmol, 2.00 g) en THF (10.0 mL), se añadió BH_3MeS (10 M, 5.84 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0-20 °C con agitación durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), se añadió lentamente MeOH (50.0 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se concentró. Posteriormente, se añadió 1-butanol (50.0 mL), la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 110 °C durante 12 horas y luego se concentró. Se obtuvieron 1,80 g (98,0% de rendimiento) del producto de interés, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-H-ii:

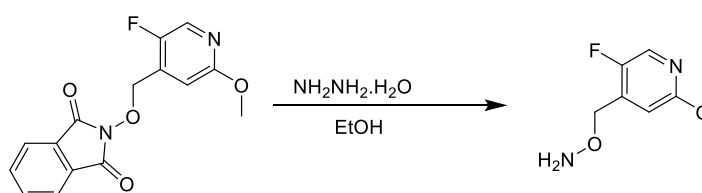
Precursor II-8ii:



[0131] A un matraz de fondo redondo que contenía (5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metanol (11.45 mmol, 1.80 g), 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (13.73 mmol, 2.24 g) y PPh₃ (17.19 mmol, 4.51 g) en THF (10.0 mL), se le añadió DEAD (17.17 mmol, 2.99 g) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0-20 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con AcOEt (30 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/AcOEt:100/1 → 10/1). Se obtuvieron 1,60 g (33,0% de rendimiento) del producto de interés.

Paso II-H-iii:

Intermedio II-8:



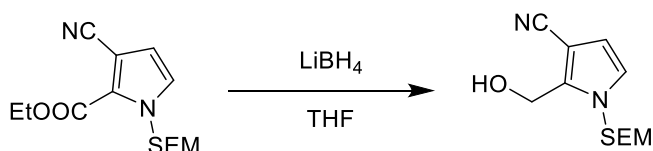
[0132] A un matraz de fondo redondo que contenía 2-((5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)isoindolina-1,3-diona (5.29 mmol, 1.60 g) en EtOH (10.0 mL), se le añadió NH₂NH₂H₂O (6.39 mmol, 0.320 g). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH (5.00 mL x 3). El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 0/1). Se obtuvieron 750 mg (82.3% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite

amarillo.

Método I

Paso II-I-i:

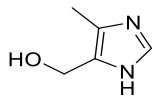
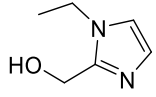
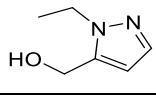
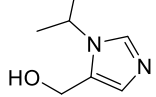
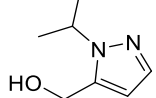
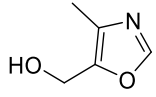
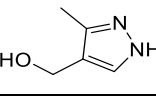
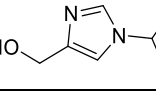
Precursores II-9i - II-20i:

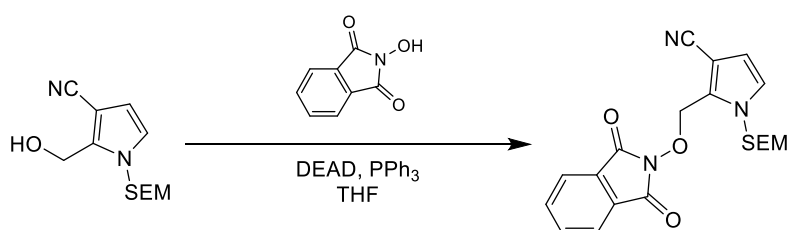


[0133] A un matraz de fondo redondo que contenía 2-((5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)isoindolina-1,3-diona (1.80 mmol, 6.11 g) en THF (10.0 mL), se le añadió LiBH_4 (8.83 e-1 eq, 2.70 g). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 60 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla de reacción se filtró y se trató con AcOEt (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1,70 g del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó en la siguiente etapa para una purificación adicional.

Tabla 8. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *Paso II-I-i*.

Intermedio	Estructura
II-9i	
II-10i	
II-11i	
II-12i	

Intermedio	Estructura
II-13i	
II-14i	
II-15i	
II-16i	
II-17i	
II-18i	
II-19i	
II-20i	

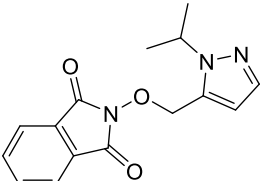
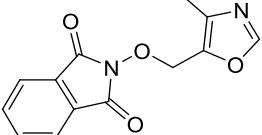
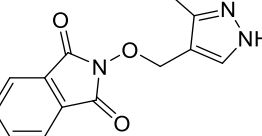
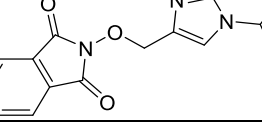
Paso II-I-ii:*Precursores II-9ii - II-20ii:*

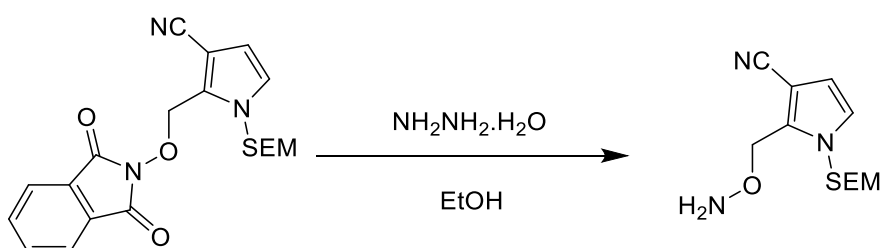
[0134] En un matraz que contenía 2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (6,34 mmol), 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (8,24 mmol) y PPh₃ (9,51 mmol) en THF (20,0 mL) se añadió DEAD (9,51 mmol) gota a gota en atmósfera de N₂ a 0-10 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20-30 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30.0mL) y se extrajo con AcOEt (30 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 (2.00 mL) a 0-10 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH (2.00 mL). Se obtuvieron 1,60 g (63,4% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Tabla 9. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el Paso II-I-ii.

Intermedio	Estructura
II-9ii	
II-10ii	
II-11ii	
II-12ii	
II-13ii	
II-14ii	
II-15ii	
II-16ii	

Intermedio	Estructura
II-17ii	
II-18ii	
II-19ii	
II-20ii	

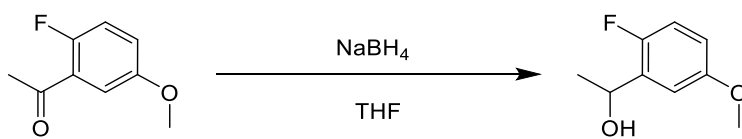
Paso II-I-iii:*Intermedios II-9 - II-20:*

[0135] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-(((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi) metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (2.16 mmol) en EtOH (10.0 mL), se añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.59 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se enfrió a 20-30 °C, se filtró, se lavó con EtOH (10.0 mL) y se concentró. Se obtuvieron 570 g (98,5% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Tabla 10. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes,

siguiendo el Paso II-I-iii.

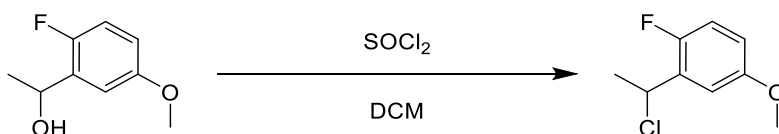
Intermedio	Estructura
II-9	
II-10	
II-11	
II-12	
II-13	
II-14	
II-15	
II-16	
II-17	
II-18	
II-19	
II-20	

Método JPaso II-J-i:*Precursor II-21i:*

[0136] En un matraz de fondo redondo que contenía 1-(2-flúor-5-metoxifenil)etan-1-ona (10.7 mmol) en THF (90.0 mL), se añadió NaBH₄ (15.9 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó en H₂O (50.0 mL), AcOEt (40.0 mL) a 0 °C y se extrajo con AcOEt (40.0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (samuera) (20.0 mL x2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1,75 mg (96,1% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-J-ii:

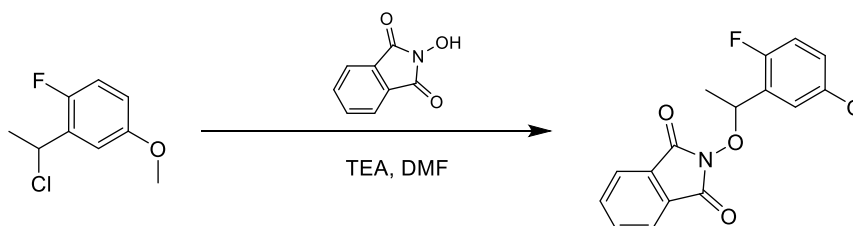
Precursor II-21ii:



[0137] En un matraz de fondo redondo que contenía 1-(2-flúor-5-metoxifenil)etan-1-ol (8,23 mmol) en DCM (20 mL), se añadió SOCl₂ (16,4 mmol) a 0 °C. 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 1,50 mg (96,7% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-J-iii:

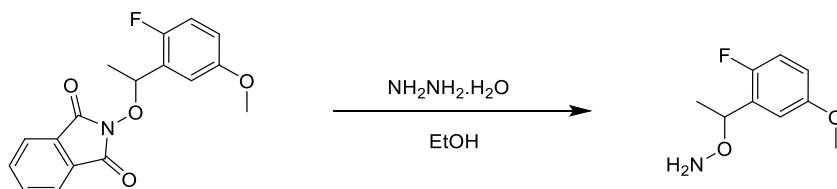
Precursor II-21iii:



[0138] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-(1-cloroetil)-1-flúor-4-metoxibenceno (11.9 mmol) y el compuesto 7-b (7.95 mmol) en DMF (15.0 mL), se añadió Tea (15.9 mmol) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 60 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5.00 mL) a 0-10 °C y se añadió AcOEt (5.00 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (5.00 mL x 2). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (samuera) (5,00 mL x2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró 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 1,80 g (71,79% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Paso II-J-iii:

Intermedio II-21:



[0139] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)etoxi)isoindolina-1,3-diona (5,71 mmol) en EtOH (20,0 mL), se añadió NH₂NH₂H₂O (8.56 mmol) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 90 °C durante 2 horas. Tras el consumo total del reactivo de partida (monitorizado por CCD), la mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOH (30 mL x 3) y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 950 mg (89.8% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

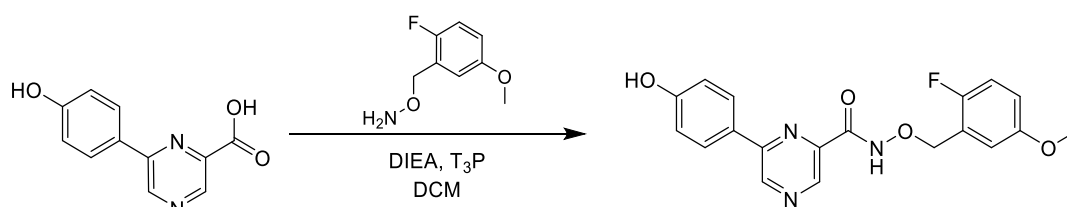
Ejemplos

[0140] 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.

[0141] 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.

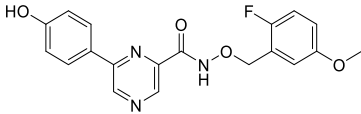
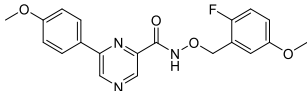
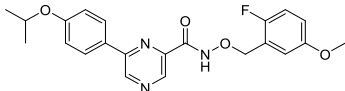
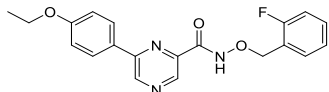
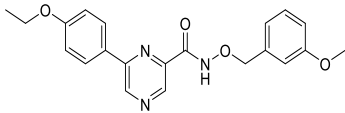
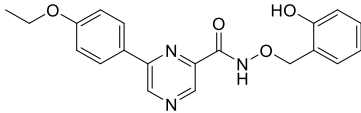
Ejemplo 1. *N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida

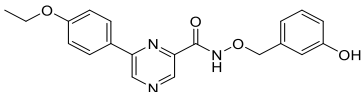
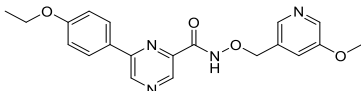
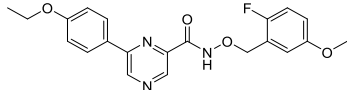
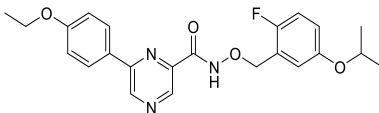
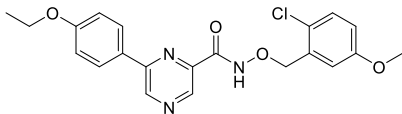
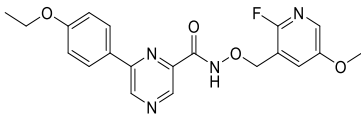


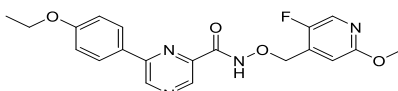
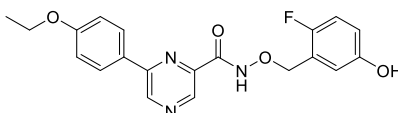
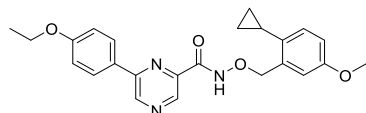
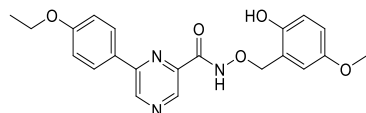
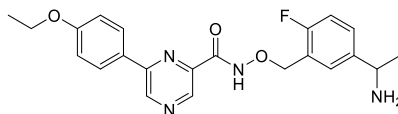
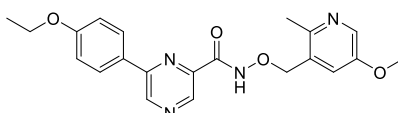
[0142] En un matraz de fondo redondo, se añadió ácido 6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxílico (768 μ mol), O-[(2-flúor-5-metoxifenil)metil]hidroxilamina (768 μ mol), T3P (3.87 mmol, 50% de pureza), DIEA (1.15 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 16 horas a 20 °C. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se filtró con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto se trituró con metanol (10 mL) a 20 °C durante 20 min. El producto de interés **1** se obtuvo como un sólido amarillo.

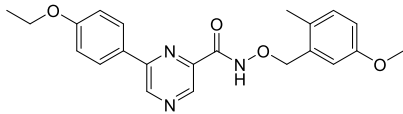
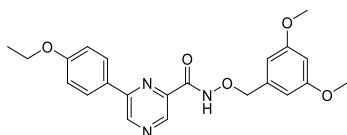
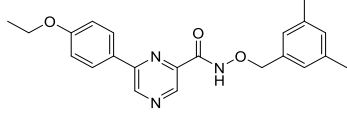
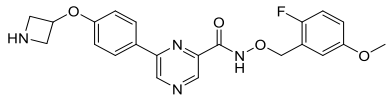
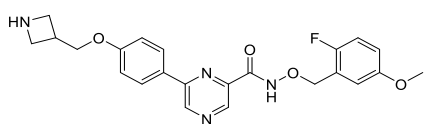
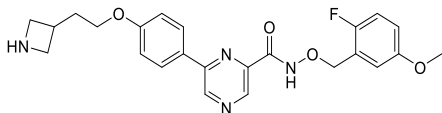
[0143] Los compuestos **2** - **156**, de acuerdo con la tabla 11, se obtienen mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 1 (compuesto 1), cambiando los intermedios II y III correspondientes.

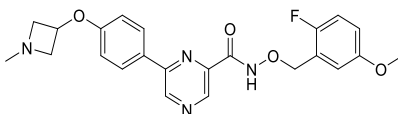
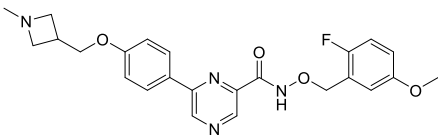
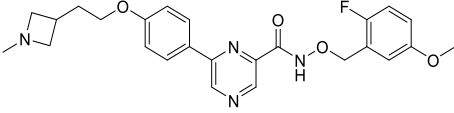
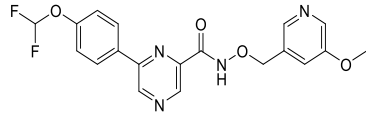
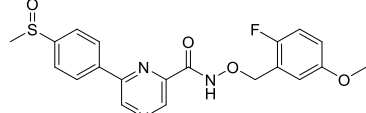
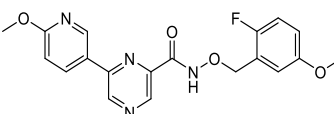
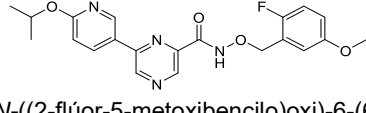
Tabla 11 Compuestos obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el método IA.

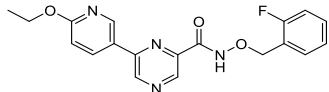
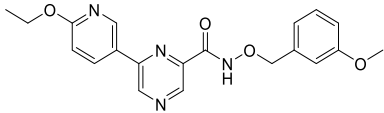
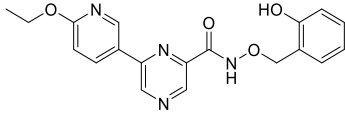
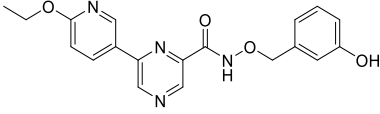
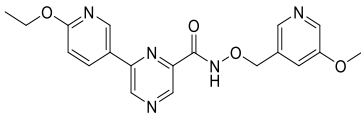
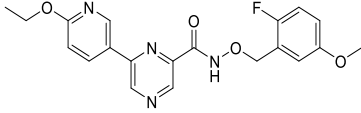
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
1	 N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 10,15 - 9,96 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,31 (br d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,08 - 6,93 (m, 3H), 5,10 (br s, 2H), 3,82 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 370,1.
2	 N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 384,1.
3	 N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,15 (d, J = 3,60 Hz, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,79-4,76 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,00 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 412,1.
4	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-fluorobencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, Metanol-d ₄ δ = 9,24 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,26 - 8,06 (m, 2H), 7,61 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 368,1.
5	 6-(4-etoxifenil)-N-((3-metoxibencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,28 (s, 1H), 9,52 - 9,37 (m, 1H), 9,09 - 8,94 (m, 1H), 8,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 4H), 6,94 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 380,2.
6	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-fluorobencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 - 12,10 (m, 1H), 9,49 (br d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,68 - 6,55 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,91 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 366,1.

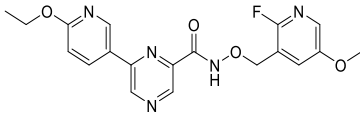
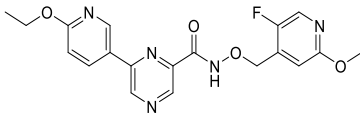
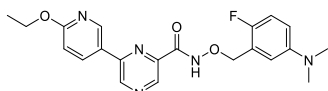
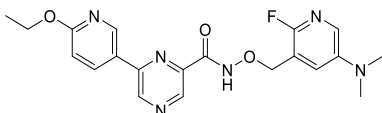
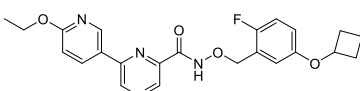
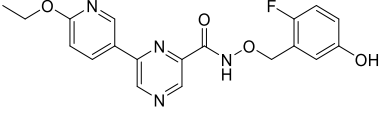
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
7	 6-(4-etoxifenil)-N-((3-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 366,1.
8	 6-(4-etoxifenil)-N-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,13 (q, J=6,96 Hz, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 7,09 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 8,25 - 8,38 (m, 4 H) 8,98 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 12,32 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 381,2.
9	 6-(4-etoxifenil)-N-((2- flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 2,00, 7,00 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,5.
10	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,28 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 - 7,04 (m, 4H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,54 (td, J = 6,1, 12,1 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 426,1.
11	 N-((2-cloro-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,0.
12	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,34 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 3,0, 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 399,1.

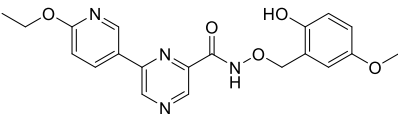
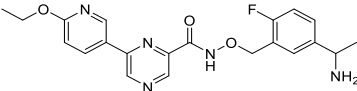
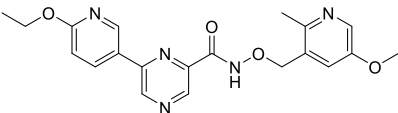
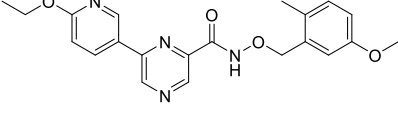
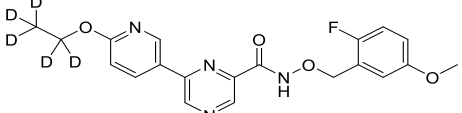
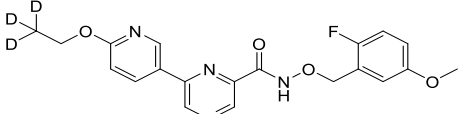
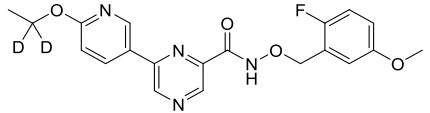
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
13	 6-(4-etoxifenil)-N-((5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 399,1.
14	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-flúor-5-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (br s, 1H), 9,57 - 9,37 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 3,0, 5,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 384,1.
15	 N-((2-cloro-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (br s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,96 - 0,85 (m, 2H), 0,66 - 0,52 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 420,4.
16	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-hidroxi-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,83 - 11,99 (m, 1H), 9,77 - 8,89 (m, 2H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,18 - 6,94 (m, 3H), 6,79 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 396,1.
17	 N-((5-(1-aminoetil)-2-fluorobencilo)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	
18	 6-(4-etoxifenil)-N-(2-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	

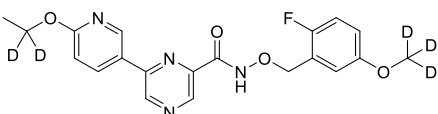
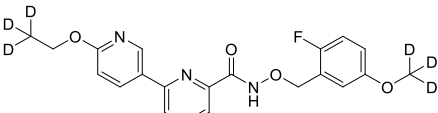
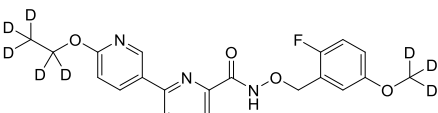
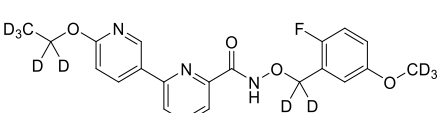
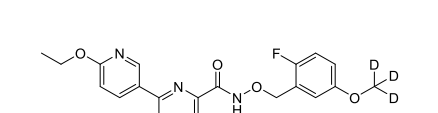
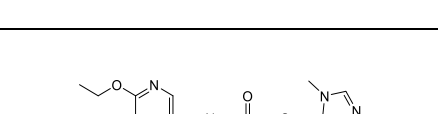
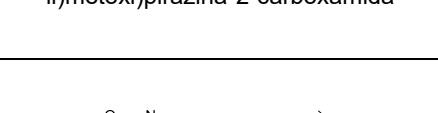
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
19	 6-(4-etoxifenil)-N-((5-metoxi-2-metilbencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	
20	 N-((3,5-dimetoxibencil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,19 - 6,93 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,48 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 410,1.
21	 N-((3,5-dimetoxibencil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 378,1.
22	 6-(4-(azetidin-3-iloxi)fenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 3H), 5,12 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,76-3,75 (m, 3H), 3,63-3,59 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 425,2.
23	 6-(4-(azetidin-3-iloxi)fenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,44 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,40-8,38 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 4H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,25-4,24 (m, 2H), 4,03 (t, J = 9,20 Hz, 2H), 3,84-3,76 (m, 5H), 3,26-3,21 (m, 1H). [M+H] ⁺ : 439,2.
24	 6-(4-(azetidin-3-iloxi)fenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,61-8,49 (m, 2H), 8,38-8,35 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,11-4,01 (m, 4H), 3,82-3,80 (m, 5H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,51 (s, 1H). [M+H] ⁺ : 453,2.

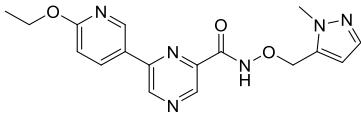
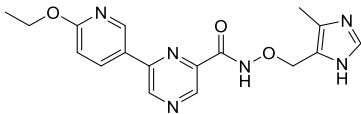
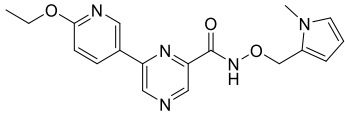
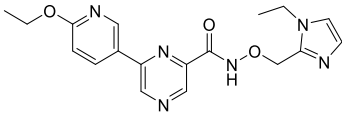
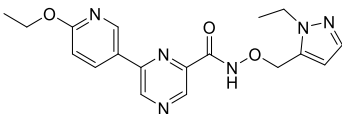
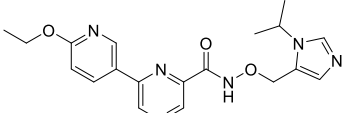
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
25	 <i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)oxi)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,68 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 4,92-4,86 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 5H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 439,2.
26	 <i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)oxi)fenil)pirazina-2-carboxamida	
27	 <i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-(2-(1-metilazetidin-3-il)oxi)fenil)pirazina-2-carboxamida	
28	 6-(4-(difluorometoxi)fenil)-<i>N</i>-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,38 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,66 - 7,18 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 403,4.
29	 <i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(4-(metilsulfinil)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,21-7,00 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 416,2.
30	 <i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,35 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 0,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 385,0.
31	 <i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 5,40-5,31 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,36-1,34 (m, 6H). [M+H] ⁺ : 413,1.

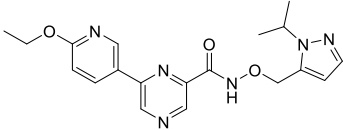
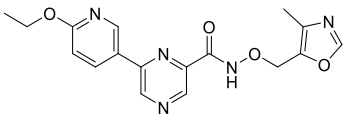
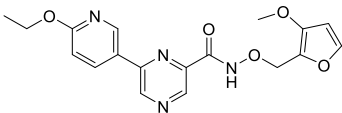
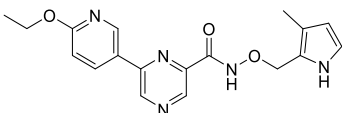
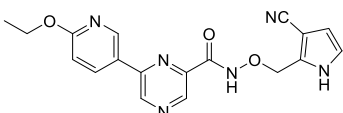
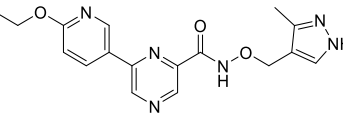
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
32	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-fluorobencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 369,4.
33	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((3-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 381,1.
34	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	
35	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((3-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	
36	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,36 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,40 (q, J=7,09 Hz, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 6,98 (d, J=8,63 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=2,44, 1,81 Hz, 1 H) 8,28 (dd, J=3,75, 2,25 Hz, 2 H) 8,70 (dd, J=8,75, 2,50 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,19 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H) 12,36 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 382,4.
37	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,36 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,40 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,5.

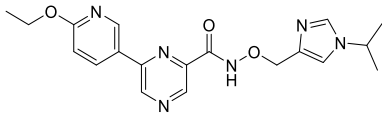
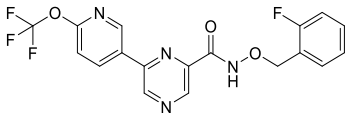
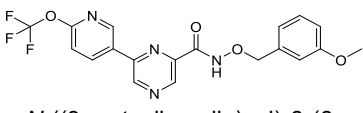
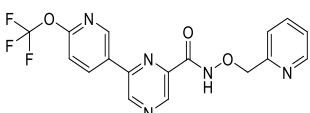
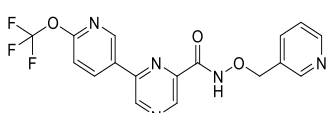
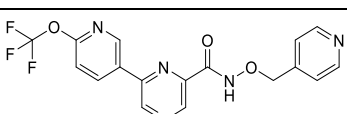
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
38	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,36 (br s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,19 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,78 (dd, J = 2,8, 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 400,1.
39	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-((5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,41 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,41 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 400,1.
40	 N-((5-(dimetilamino)-2-fluorobencilo)oxi)-6-(6-etohipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 3H), 6,90-6,89 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,42 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 2,87 (s, 6H), 1,37 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,2.
41	 N-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-6-(6-etohipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,2.
42	 N-((5-(dimetilamino)-2-fluorobencilo)oxi)-6-(6-etohipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 381,1.
43	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-hidroxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	

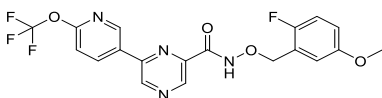
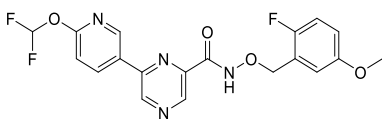
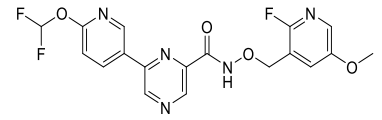
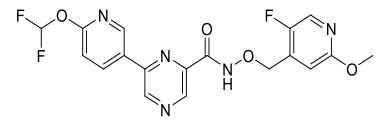
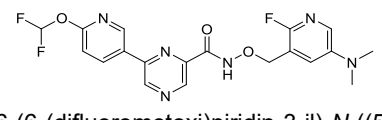
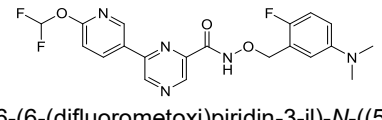
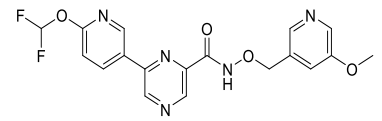
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
44	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-hidroxi-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	
45	 N-((5-(1-aminoetil)-2-fluorobencilo)oxi)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	
46	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-(5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)etilpirazina-2-carboxamida	
47	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((5-metoxi-2-metilbencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	
48	 6-(6-(etoxi-<i>d</i>₅)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,41 - 12,28 (m, 1H), 9,54 - 8,97 (m, 3H), 8,77 - 8,64 (m, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 7,01 - 6,90 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,81 - 3,66 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 404,1.
49	 6-(6-(etoxi-2,2,2-<i>d</i>₃)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,02 - 6,90 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 402,0.
50	 6-(6-(etoxi-1,1-<i>d</i>₂)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 6,97 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 401,0.

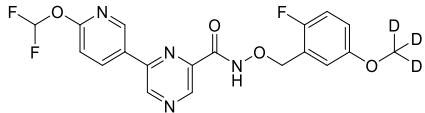
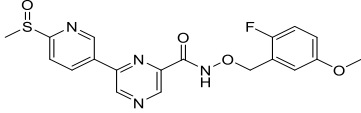
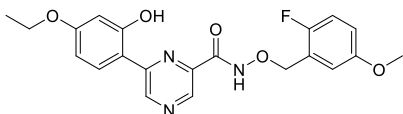
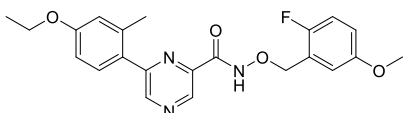
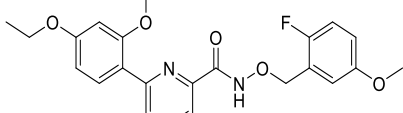
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
51	 6-(6-(etoxy-1,1-<i>d</i>₂)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-(metoxi-<i>d</i>₃)bencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 1,34 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 404,1.
52	 6-(6-(etoxy-2,2,2-<i>d</i>₃)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-(metoxi-<i>d</i>₃)bencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,19 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,70 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,39 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 405,0.
53	 6-(6-(etoxy-<i>d</i>₅)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-(metoxi-<i>d</i>₃)bencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,35 (s, 1H), 9,57 - 8,95 (m, 3H), 8,76 - 8,63 (m, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 5,05 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 407,5.
54	 6-(6-(etoxy-<i>d</i>₅)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-(metoxi-<i>d</i>₃)fenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,07 - 9,01 (m, 1H), 8,71 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 409,5.
55	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-(metoxi-<i>d</i>₃)bencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,40 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 402,0.
56	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,41 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 355,0.
57	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((5-metiloxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,41 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 356,0.

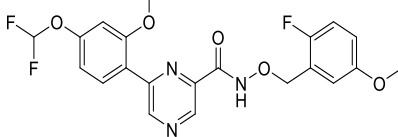
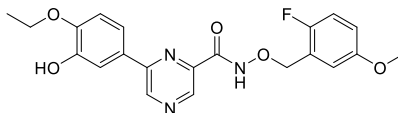
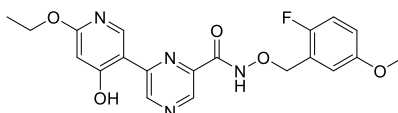
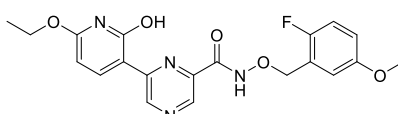
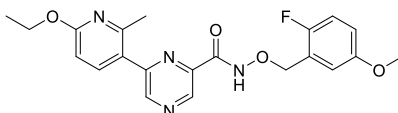
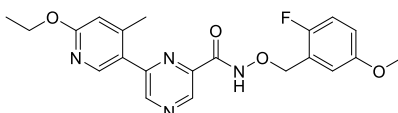
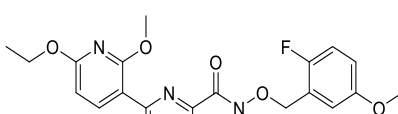
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
58	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 355,4.
59	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-((4-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,73 (br d, J = 5,0 Hz, 1H), 12,25 (br s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,82 - 8,62 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 355,4.
60	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	
61	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-((1-etil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,62 - 12,17 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,39 (td, J = 7,1, 18,3 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 369,1.
62	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-((1-etil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,40 (qd, J = 7,2, 9,6 Hz, 4H), 1,39 (td, J = 7,1, 19,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 369,0.
63	 6-(6-ethoxypiridin-3-il)-N-((1-isopropil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,86 (td, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 383,1.

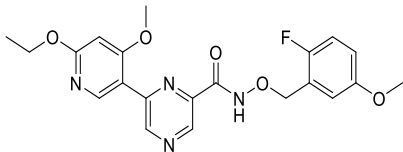
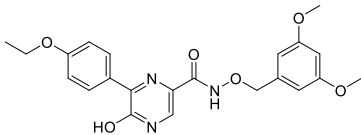
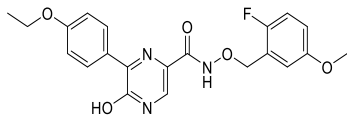
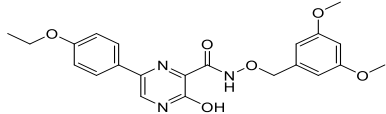
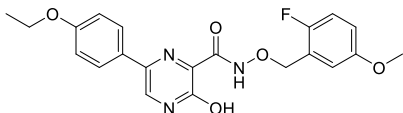
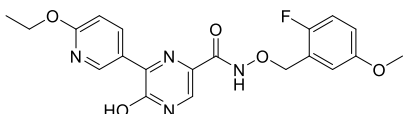
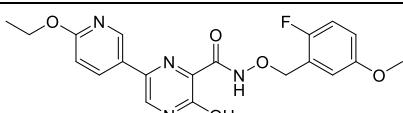
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
64	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((1-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,41 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,17 - 4,96 (m, 3H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 383,1.
65	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((4-metiloxazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 356,4.
66	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((3-metoxifurano-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	
67	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((3-metil-1H-pirrol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	
68	 N-((3-ciano-1H-pirrol-2-il)metoxi)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (br s, 1H), 12,11 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 365,4.
69	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,18 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 355,4.

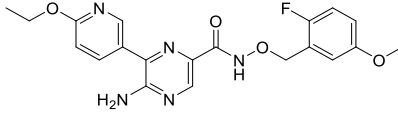
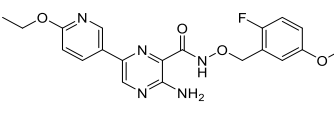
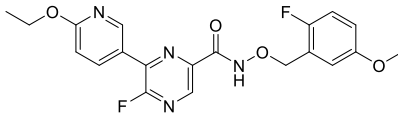
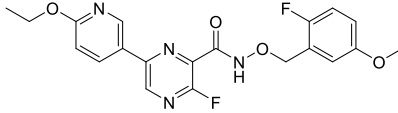
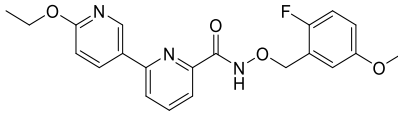
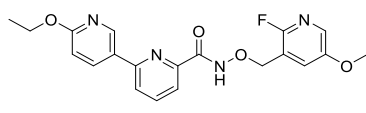
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
70	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-((1-isopropil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,25 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,49 - 4,31 (m, 3H), 1,42 - 1,33 (m, 9H). [M+H] ⁺ : 383,1.
71	 N-((2-fluorobencilo)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,42 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,40 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,51 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 409,1.
72	 N-((3-metoxibencilo)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,41 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 2,40, 8,00 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 421,1.
73	 N-(piridin-2-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,49 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,46 (t, J = 2,00 Hz, 1H), 9,18 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 9,02 (dd, J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 5,12 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 392,0.
74	 N-(piridin-2-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,43 (s, 1H), 9,59 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 9,40 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 13,60 Hz, 1H), 9,05-9,00 (m, 1H), 8,70 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 1,60, 4,80 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,00, Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 5,06 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 392,1.
75	 N-(piridin-4-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,48 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,39 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,00 (dd, J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 1,60, 4,40 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 3H), 5,09 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 392,2.

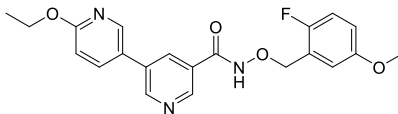
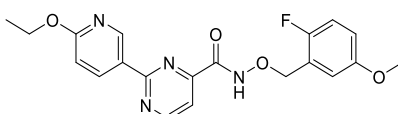
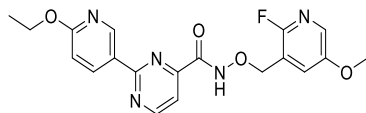
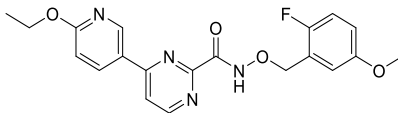
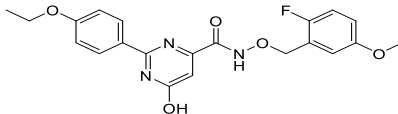
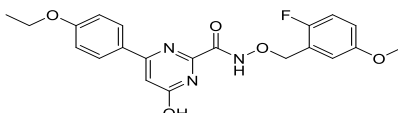
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
76	 <i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,42 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,40 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 439,1.
77	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 72,40 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 0,40, 8,60 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 420,1.
78	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,42 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,29 (br d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 8,06 - 7,62 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 422,1.
79	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((5-flúor-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,46 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,91 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 - 7,62 (m, 1H), 7,32 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (br d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,11 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 422,0.
80	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,39 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,94-8,91 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,90 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 435,1.
81	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((5-(dimetilamino)-2-fluorobencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,38 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,96-8,93 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,87 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 434,2.
82	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,42 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,2, 4,2 Hz, 2H), 8,05 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

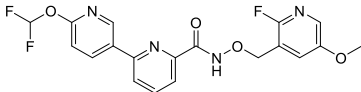
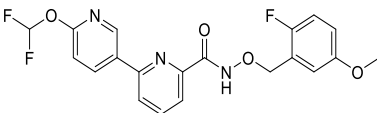
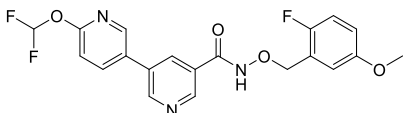
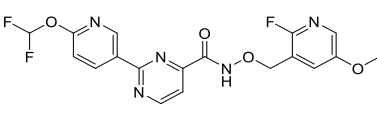
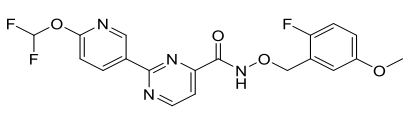
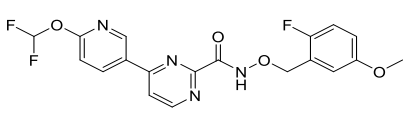
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		3H). [M+H] ⁺ : 404,1.
83	 6-(6-etohipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-(metoxi-d₃)bencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 6,97 (td, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 423,9.
84	 N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,45 (s, 1H), 9,67-9,64 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,09-9,07 (m, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 417,2.
85	 6-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,22 (br s, 1H), 11,01 - 10,67 (m, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 6,63 - 6,47 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,4.
86	 6-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,09 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,12-4,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,1.
87	 6-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,22 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,93(s, 1H), 8,14 (d, , J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,17-4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 428,1.

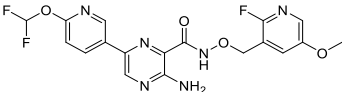
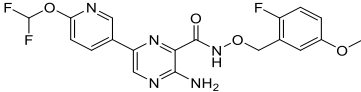
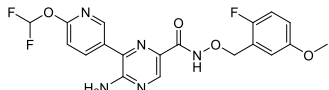
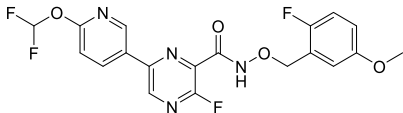
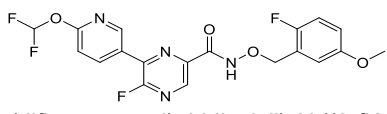
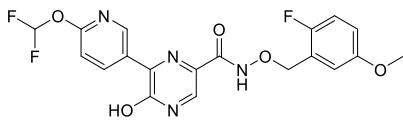
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
88	 6-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,26 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 449,9.
89	 6-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	
90	 6-(6-etoxi-4-hidroxipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	
91	 6-(6-etoxi-2-hidroxipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	
92	 6-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,15 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,81-6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,40-4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,1.
93	 6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,14 (s, 1H), 9,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,39-4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,36-1,30 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 413,1.
94	 6-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,12 (brs, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,45-4,40 (q, J = 7,2Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,75(s, 3H), 1,38 (t, J = 7,2Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 429,0.

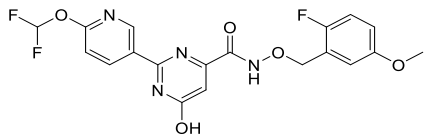
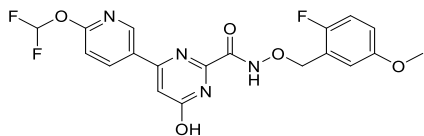
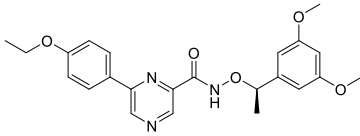
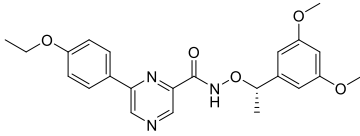
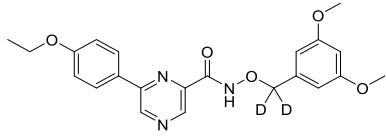
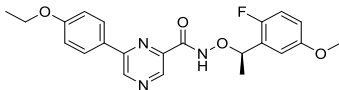
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
95	 6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,18 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,812 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 3H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,23 (s, 3 H). [M+H] ⁺ : 435,0.
96	 N-((3,5-dimetoxibencilo)oxi)-6-(4-etoxfenil)-5-hidroxi-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,74 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1H), 6,98 (m, 2 H), 6,65 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,47 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,89 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 426,1.
97	 6-(4-etoxfenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-5-hidroxi-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,77 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,57 (m, 2,0 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,99 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,67 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,2.
98	 N-((3,5-dimetoxibencilo)oxi)-6-(4-etoxfenil)-3-hidroxi-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,39 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 6,61 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 424,1.
99	 6-(4-etoxfenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-5-hidroxi-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,39 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,05 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,1.
100	 6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-5-hidroxi-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,90 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,0.
101	 6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-3-hidroxi-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,34 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,1.

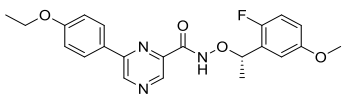
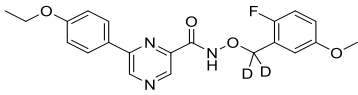
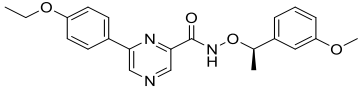
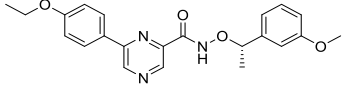
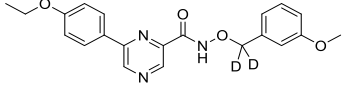
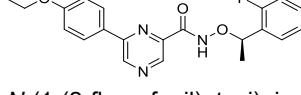
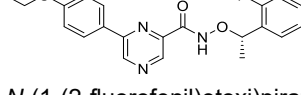
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
102	 5-amino-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-fluor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,57 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 2,25 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H) 8,11 (dd, J = 8,63, 2,50 Hz, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 2 H), 6,86 - 7,01 (m, 4 H), 4,95 (s, 2 H), 4,38 (q, J = 7,00 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 1,35 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). [M+H] ⁺ : 414,0.
103	 3-amino-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-fluor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,02 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,52 (br s, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,0.
104	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-5-fluor-N-((2-fluor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 1,3, 8,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 417,0.
105	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-3-fluor-N-((2-fluor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,21 (s, 1H), 9,17 - 8,97 (m, 2H), 8,55 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 417,4.
106	 6'-etoxi-N-((2-fluor-5-metoxibencilo)oxi)-[2,3'-bipiridine]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 4,40 (q, J=7,05 Hz, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 6,86 - 7,01 (m, 2 H) 7,09 - 7,23 (m, 2 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,06 (t, J=7,82 Hz, 1 H) 8,15 - 8,22 (m, 1 H) 8,67 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 9,14 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 12,14 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 398,4.
107	 6'-etoxi-N-((2-fluor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,36 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,39 (q, J=7,05 Hz, 2 H) 5,04 (s, 2 H) 6,92 (d, J=8,63 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=7,75, 3,00 Hz, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 2 H) 8,05 (t, J=7,82 Hz, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 1 H) 8,65 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 9,13 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 12,14 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 399,4.

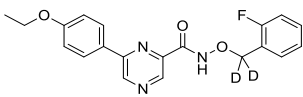
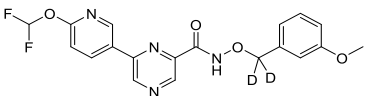
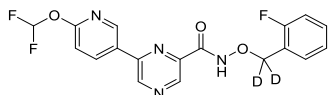
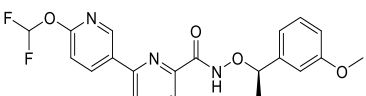
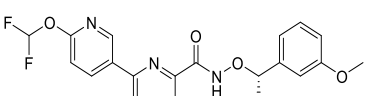
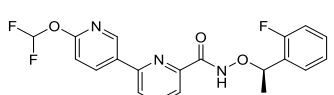
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
108	 6'-etoxi-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-[2,3'-bipiridine]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,02 (br s, 1H), 9,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 1H), 7,08 - 7,20 (m, 2H), 6,91 - 7,02 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,0.
109	 2-(6-etohipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,47 (s, 1H), 9,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 399,4.
110	 2-(6-etohipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,21 - 1,58 (m, 2 H) 1,37 - 1,37 (m, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 3 H) 4,36 - 4,48 (m, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,83 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 7,62 - 8,11 (m, 2 H) 8,59 - 8,93 (m, 1 H) 8,68 - 8,90 (m, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 12,33 - 12,57 (m, 1 H). [M+H] ⁺ : 400,0.
111	 4-(6-etohipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,96 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,1.
112	 2-(4-etoifenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-hidroxipirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,82 (br s, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,36 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 - 6,92 (m, 5H), 6,72 (br s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,0.
113	 4-(4-etoifenil)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-6-hidroxipirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,83 (br dd, J = 1,9, 9,9 Hz, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,36 (br d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (td, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,0.

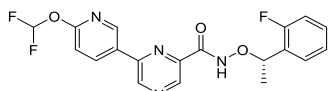
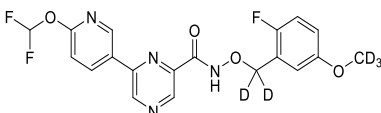
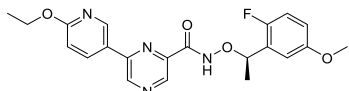
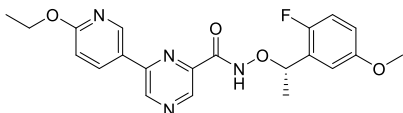
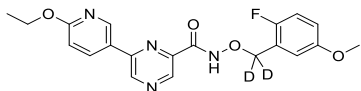
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
114	 6'-etoxi-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (br s, 1H), 9,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,86 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 421,3.
115	 6'-(difluorometoxi)-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (s, 1H), 9,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 - 7,57 (m, 2H), 7,30 - 7,09 (m, 3H), 6,96 (td, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 420,3.
116	 6'-(difluorometoxi)-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,93 - 12,12 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 - 8,42 (m, 2H), 7,78 (t, J = 72,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 - 7,22 (m, 2H), 6,91 - 7,02 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 420,1.
117	 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,84 (s, 3 H) 5,06 (s, 2 H) 7,29 (d, J=8,76 Hz, 1 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 8,07 (m, 3 H) 9,02 (dd, J=8,63, 2,38 Hz, 1 H) 9,17 (d, J=5,00 Hz, 1 H) 9,45 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 12,55 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 422,0.
118	 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,55 (s, 1H), 9,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,04 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 8,05 - 7,62 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 421,4.
119	 4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 72,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 6,96 (td, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 421,0.

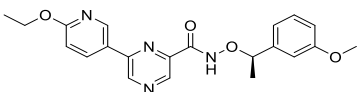
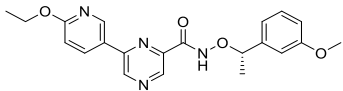
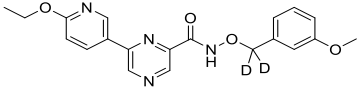
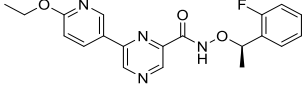
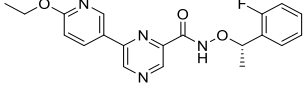
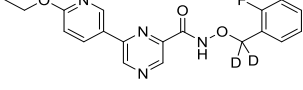
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
120	 3-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (s, 1H), 9,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 - 7,61 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,96 (td, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 437,4.
121	 3-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,09 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 1H), 7,98 - 7,54 (m, 3H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,84 - 3,65 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 436,4.
122	 5-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,61 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,32 (dd, J = 8,51, 2,50 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 72,73 Hz, 1 H), 7,03 - 7,24 (m, 5 H), 3,74 (s, 3 H), 6,94 (dt, J = 8,82, 3,72 Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H). [M+H] ⁺ : 436,0.
123	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,26 (br s, 1H), 9,22 - 9,12 (m, 2H), 8,77 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 6,98 (td, J = 3,6, 8,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 439,3.
124	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, Metanol-d ₄ δ = 9,01 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 1H), 7,67 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,92 (td, J = 3,6, 9,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 439,4.
125	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirazina-2-carboxamida	

Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
126	 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,34 - 12,96 (m, 1H), 12,22 (br s, 1H), 9,25 (br s, 1H), 8,88 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 72,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 2H), 7,01 - 6,80 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 437,1.
127	 4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)pirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,75 (s, 3 H) 5,00 (s, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 6,97 (dt, J = 8,88, 3,63 Hz, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,27 (d, J = 8,76 Hz, 1 H) 7,82 (t, J = 72,35 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J = 8,75, 2,38 Hz, 1 H) 9,25 (d, J = 2,00 Hz, 1 H) 12,13 - 12,30 (m, 1 H) 12,77 - 13,43 (m, 1 H). [M+H] ⁺ : 437,1.
128	 (R*)-N-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,94 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,00 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,14 (q, J = 6,40 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 424,0.
129	 (R*)-N-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,93 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,00 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,14 (q, J = 6,40 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 424,0.
130	 N-((3,5-dimetoxifenil)metoxi-d2)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,14 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 1,38 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,0.
131	 (R*)-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	

Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
132	 (S*)-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(2-flúor-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
133	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-flúor-5-metoxifenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	
134	 (R*)-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
135	 (S*)-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
136	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-flúor-5-metoxifenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	
137	 (R*)-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
138	 (S*)-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	

Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
139	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-fluorofenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	
140	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((3-metoxifenil) metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,38 (s, 1H) , 9,57 (s, 1H) , 9,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H) , 9,12 (s, 1H) , 8,94 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H) , 7,83 (t, J = 72,5 Hz, 1H) , 7,37 - 7,26 (m, 2H) , 7,13 - 7,01 (m, 2H) , 6,94 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H) , 3,77 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 405,1.
141	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((3-metoxifenil) metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,40 (br s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 7,45 (ddt, J = 1,8, 5,7, 7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 393,1.
142	 (<i>R</i>[*])-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,14 - 11,99 (m, 1H) , 9,53 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 5,17 (q, J = 6,4 Hz, 1H) , 3,76 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 417,4.
143	 (<i>R</i>[*])-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,06 (br s, 1H) , 9,52 (s, 1H) , 9,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H) , 9,07 (s, 1H) , 8,88 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H) , 7,81 (t, J = 72,5 Hz, 1H) , 7,33 - 7,21 (m, 2H) , 7,13 - 6,97 (m, 2H) , 6,87 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H) , 5,16 (q, J = 6,5 Hz, 1H) , 3,76 (s, 3H) , 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 417,4.
144	 (<i>R</i>[*])-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,14 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,02 - 7,62 (m, 2H), 7,42 - 7,13 (m, 4H), 5,48 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 405,1.

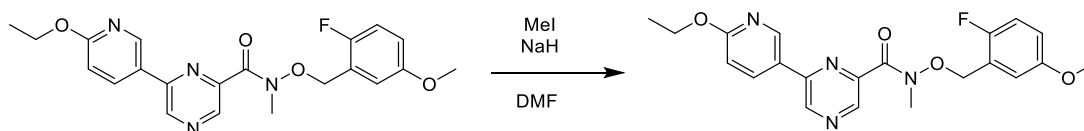
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
145	 (<i>R</i>[*])-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,14 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,03 - 7,60 (m, 2H), 7,42 - 7,12 (m, 4H), 5,49 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 405,1.
146	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluor-5-(metoxi-d₃)fenil)metoxi-d₂)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (br s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,05 - 7,53 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 6,95 (td, J = 3,8, 8,8 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 426,3.
147	 (<i>R</i>[*])-6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluor-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,09 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,16 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 8,76, 2,38 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,75, 3,25 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,44 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 8,88, 3,63 Hz, 1H), 5,46 (q, J = 6,46 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,00 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,50 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,00 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,15.
148	 (<i>S</i>[*])-6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluor-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,09 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,17 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 8,76, 2,50 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,88, 3,13 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,38 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 9,04, 3,61 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 6,50 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,05 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,50 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,00 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,15.
149	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluor-5-metoxifenil)metoxi-d₂)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 10,10 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,69, 2,56 Hz, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 1H), 6,99 - 7,03 (m, 1H), 6,84 - 6,91 (m, 2H), 4,45 (q, J = 7,05 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,07 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 400,15.

Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
150	 (<i>R</i>[*])-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluor-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
151	 (<i>S</i>[*])-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
152	 6-(6-(etoxipiridin)piridin-3-il)-<i>N</i>-((3-metoxifenil) metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	
153	 (<i>R</i>[*])-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
154	 (<i>S</i>[*])-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
155	 6-(6-(etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluorofenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	

(*R*^{*}) (*S*^{*}) = Estereoquímica relativa.

Compuestos de Fórmula Ib

Ejemplo 2. 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluor-5-metoxibencilo)oxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (**156**)

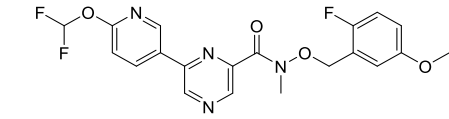
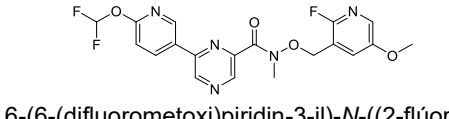


[0144] En un matraz que contenía 3.57 mmol de 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida, disuelto en 50 mL de DMF, se añadieron 4.28 mmol de NaH (60% de pureza) a 0 °C. La mezcla se calentó a 20 oC durante 2 horas, luego añadir 9,86 mmol de yodometano. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 oC durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con una solución de NH₄Cl. El producto se filtró y se lavó con etanol (10 mL). Se obtuvieron 440 mg (30% de rendimiento) del producto de interés.

Compuestos –156 – 159

Tabla 12 . Compuestos obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el método del ejemplo 2.

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
156	6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-<i>N</i>-metilpirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,33 (s, 1H), 8,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,37 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,96 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,77 (br s, 1H), 6,67 - 6,46 (m, 1H), 4,99 (br s, 2H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (br s, 3H), 3,42 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,1.
157	6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-<i>N</i>-metilpirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,33 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,36 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,54 (m, 1H), 7,45 - 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,67 (br s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,0.

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
158	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxibencilo)oxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,40 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,57 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,51 (m, 3H), 4,98 (br s, 2H), 3,55 (br s, 3H), 3,43 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 435,1.
159	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-flúor-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,41 (s, 1H), 8,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,56 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 8,04 - 7,76 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,00 (br s, 2H), 3,67 (br s, 3H), 3,44 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 436,1.

Ejemplo 3. Pruebas in vitro:

[0145] 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.

[0146] 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).

[0147] Compuestos de Formula I 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.

[0148] Las mediciones de corriente de sodio de Nav 1.8 y Nav 1.7 se obtuvieron utilizando el protocolo de voltaje descrito a continuación.

[0149] Se estableció un voltaje de mantenimiento 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.

[0150] 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:

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

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

[0151] 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%.

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

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).

[0152] 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.

[0153] La Tabla 5 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 (+).

Tabla 13. Valores IC₅₀ de los compuestos de la presente invención en los canales Nav 1.8 y Nav 1.7.

Nº de lo 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	+++	++
19	+	+
20	+	+

Nº de lo compuesto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
21	+	+
22	+	+
23	+	+
24	+	+
25	++	+
26	+++	++
27	+++	+
28	+++	+
29	+	+
30	+++	+
31	++	+
32	++	+
33	+++	+
34	+	+
35	+++	+
36	+++	+
37	+++	+
38	+++	+
39	+++	+
40	+++	+
41	+++	+
42	+++	+
43	+	+
44	+	+
45	+	+
46	+	+
47	+	+
48	+	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
52	+	+

Nº de lo compuesto	Nav1.8 IC₅₀ (nM)	Nav1.7 IC₅₀ (nM)
53	+	+
54	+	+
55	+++	++
56	+++	++
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+++	++
61	+++	+
62	+	+
63	+	+
64	+	+
65	+	+
66	+	+
67	+++	+
68	+	+
69	+	+
70	+++	++
71	+++	+++
72	+++	+++
73	+++	+
74	+++	+
75	+++	+++
76	+++	++
77	+	+
78	+	+
79	+	+
80	++	+
81	+	+
82	+	+
83	+	+
84	+++	+

Nº de lo compuesto	Nav1.8 IC₅₀ (nM)	Nav1.7 IC₅₀ (nM)
85	+	+
86	+++	+
87	+++	+
88	+	+
89	+++	+
90	++	+
91	+	+
92	+++	+
93	+	+
94	+	+
95	++	+
96	+++	+++
97	+++	+
98	+	+
99	+++	+
100	+++	+
101	+	+
102	+++	+
103	++	+
104	+++	+
105	++	+
106	+	+
107	+	+
108	+	+
109	+++	+
110	+++	++
111	+	+
112	+++	+
113	+++	+
114	++	+
115	+	+
116	+++	+

Nº de lo compuesto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
117	+	+
118	+++	+
119	+++	+
120	+	+
121	+++	+
122	+	+
123	+	+
124	+	+
125	+	+

[0154] 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 I, kits, además de usos en el tratamiento de patologías relacionadas con el dolor.

[0155] 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.

[0156] 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.