

## **HIDRAZIDAS BLOQUEADORAS DE Nav 1.7 Y/O Nav 1.8, SUS PROCESOS DE OBTENCIÓN, COMPOSICIONES, USOS, MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LOS MISMOS Y KITS**

### **Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere a hidrazidas bloqueadoras de Nav 1.7 y/o Nav 1.8, sus procesos de obtención, composiciones que contengan los mismos, usos, kits y métodos de tratamiento para tratar o prevenir patologías relacionadas al dolor. La presente invención pertenece a los campos de la química medicinal, síntesis orgánica, al igual que al tratamiento de enfermedades relacionadas al dolor.

### **Antecedentes de la Invención**

**[0002]** El dolor fisiológico es un importante mecanismo de protección desarrollado para alertar el organismo sobre lesiones reales o potenciales que pueden poner en riesgo su integridad. En términos generales, el dolor fisiológico puede ser clasificado en dolor nociceptivo y dolor inflamatorio. El dolor nociceptivo se caracteriza por presentar un alto límite de activación, que permanece hasta que el estímulo que lo generó haya sido eliminado. El dolor inflamatorio, que surge como una respuesta al daño tisular, se caracteriza por presentar un bajo límite de activación y es consecuencia de la actividad de los mediadores moleculares del proceso inflamatorio en la sensibilización de nociceptores (Schaible. Langenbecks Arch. Surg. 2004, 389, 237). Cuando estos procesos nociceptivos permanecen en la ausencia de estímulos nocivos o en respuesta a estímulos no nocivos, el rol protector y reparador del dolor pierde su funcionalidad, se configurando un cuadro mal adaptativo de la plasticidad neural y, como consecuencia, un estado patológico de dolor crónico. Entre los síndromes incluidos en esta clasificación, el dolor neuropático presenta grande 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 es proveniente de lesiones en la médula espinal o de enfermedades del sistema nervioso central, como esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson (Ducreux. Brain, 2006, 129, 963). Ya el dolor neuropático periférico puede ser causado por trauma, desórdenes metabólicos, neurotoxicidad química, infección o invasión tumoral, entre otras. Entre los síndromes más comunes de dolor neuropático, se encuentran el dolor neuropático inducido por quimioterapia, el dolor regional complejo, la neuropatía relacionada a la infección viral, la neuropatía secundaria a la infiltración de tumor, la neuropatía diabética, el dolor del miembro fantasma, la neuralgia posherpética, la neuralgia del trigémino y la neuralgia postquirúrgica (Pak. Curr. Pain Headache Rep., 2018, 22(2), 9).

**[0004]** En la actualidad, no existe un tratamiento específico para el control de las patologías relacionadas al dolor neuropático, sin embargo, la alternativa de primer nivel consiste en el uso de analgésicos opioides, y – como coadyuvantes – anestésicos locales, anticonvulsivantes y antidepresivos. No obstante, los efectos adversos y la poca eficacia limitan drásticamente el uso de los mismos agentes en el control de las diversas patologías relacionadas al 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) ejercen un rol fundamental en la transmisión de estímulos relacionados al dolor. Estos canales son activados en respuesta a la despolarización de la membrana, permitiendo la generación y propagación de potenciales de acción en neuronas (y otras células eléctricamente excitables), mediante el control del flujo de iones de sodio a través de las membranas. Estructuralmente, los canales de sodio dependientes de voltaje son proteínas transmembrana heterodiméricas constituidas por una subunidad  $\alpha$  y dos subunidades  $\beta$  auxiliares. La subunidad  $\alpha$  está organizada en cuatro dominios homólogos (I–IV), cada uno con seis segmentos transmembrana (S1–S6). El segmento S4 de cada dominio se caracteriza por presentar una región conservada de residuos de arginina, los cuales actúan como sensores del ambiente eléctrico intra– y extracelular de la neurona. Este mecanismo permite

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

**[0006]** En mamíferos, han sido identificadas nueve subunidades  $\alpha$  (Nav 1.1 – Nav 1.9) y cuatro subunidades auxiliares  $\beta$  ( $\beta 1$ – $\beta 4$ ). Las subunidades  $\alpha$  también pueden ser clasificadas cuanto a su susceptibilidad de bloqueo por la tetrodotoxina (TTX), siendo clasificadas como sensibles a la tetrodotoxina (Nav 1.1, Nav 1.2, Nav 1.3, Nav 1.4, Nav 1.6 y Nav 1.7) o resistentes a la tetrodotoxina (Nav 1.5, Nav 1.8 y Nav 1.9) (Lera–Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093; Bagal. *J. Med. Chem.*, 2013, 56(3), 593). Cada una de estas subunidades  $\alpha$  presentan un perfil diferenciado de expresión y función, de tal forma que algunas de las mismas son esenciales para el adecuado funcionamiento de órganos como corazón y/o cerebro. De esta manera, el bloqueo no selectivo de los mismos canales está relacionado a diversos tipos de efectos adversos, tales como jaqueca, 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 están distribuidos principalmente en el sistema nervioso central y periférico, en neuronas y glías. Los canales Nav 1.1, 1.2 y 1.3 son principalmente expresados en el cerebro. Los canales Nav 1.4 y Nav 1.5 se encuentran principalmente en los músculos esqueléticos y cardíacos, respectivamente. Los canales Nav 1.6 se expresan en el sistema nervioso central y periférico, mientras los canales Nav 1.9 se expresan, de manera selectiva, en fibras nociceptivas del tipo C en el ganglio de la raíz dorsal. Por otro lado, los canales Nav 1.7 y Nav 1.8 se encuentran, principalmente, en el sistema nervioso periférico y se relacionan directamente a los procesos de transmisión del dolor (Lei. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(7), 1389; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera–Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093).

**[0008]** Los canales de sodio Nav 1.7 se expresan ampliamente en el epitelio olfatorio, ganglio simpático y ganglio de la raíz dorsal, predominantemente en las fibras nociceptivas C y A $\delta$ . Una grande cantidad de evidencias sostiene el

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

**[0009]** Los canales de sodio Nav 1.8 presentan mayor expresión en el sistema nervioso periférico, ampliamente (pero no exclusivamente) en fibras nociceptivas del tipo C en el ganglio de la raíz dorsal. Evidencias recientes que incluyen niveles de expresión elevada de Nav 1.8 en estados de dolor crónico, datos con animales Nav 1.8 *knockout* y actividad analgésica de 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), sostienen el rol del canal de sodio Nav 1.8 en el desarrollo y proceso de patologías relacionadas al dolor (Kingwell. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18, 321; Lei. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(7), 1389; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera–Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093).

**[0010]** De esta manera, los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y Nav 1.8 son considerados blancos terapéuticos promisorios para el tratamiento de disfunciones relacionadas al dolor neuropático (Kornecook. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2017, 362, 146; Kingwell. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18, 321; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera–Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093; Deuis. *Neuropharmacology*, 2017, 127, 87 y 108; Kushnarev. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2020, 29(3), 259; McKerrall. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.*, 2018, 28, 3141; Emery. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2016, 20(8), 975; Bagal. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.*, 2014, 24, 3690).

**[0011]** Un gran número de compuestos ha sido descrito en la literatura por su capacidad de actuar como bloqueadores de los canales de sodio Nav 1.7 y 1.8, sin embargo, estos presentan una gran diversidad estructural, hecho que no permite que se establezca un agrupamiento farmacofórico en común.

**[0012]** La literatura sobre patentes contiene diversos ejemplos de compuestos que actúan como bloqueadores de los canales de sodio. Particularmente, los bloqueadores de los canales de sodio selectivos Nav 1.7 son descritos en US10550080, US9765029 y US10000475. Adicionalmente, algunos documentos describen bloqueadores selectivos de los canales de sodio Nav 1.8 como WO2020261114, WO2020092667, US9163042, WO2014120808, WO2014120815, WO2018213426, WO2019014352, WO2015006280 y US7928107. Estos documentos describen compuestos con estructuras distintas de la presente invención.

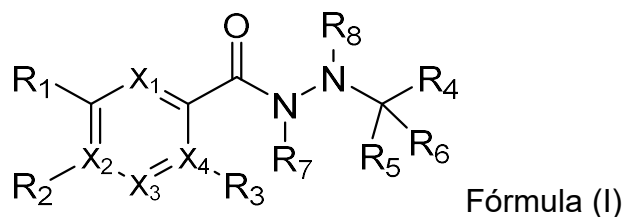
**[0013]** Aún, existen documentos de patentes que describen bloqueadores duales de Nav 1.7 y 1.8, incluyendo WO2018235851, US8629149, JP2017001991 que describen, respectivamente, piridil-aminas, derivados de oxo-piperazina y benzoxazolonas. Sin embargo, todos estos documentos describen compuestos con estructuras y características fisicoquímicas distintas de la presente invención.

**[0014]** En este contexto, es ventajoso el desarrollo de novas alternativas de compuestos que puedan actuar como bloqueadores de Nav 1.7 y/o Nav 1.8, que presenten acción farmacológica adecuada y, preferentemente, que propicien efectos adversos mitigados. Por lo tanto, la presente invención se refiere a las hidrazidas como alternativa y/o complementación del tratamiento de enfermedades relacionadas al dolor.

### **Síntesis de la invención**

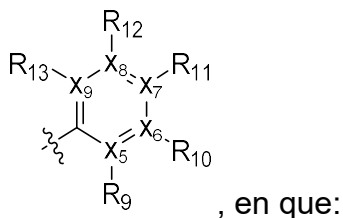
**[0015]** La presente invención describe hidrazidas con actividad bloqueadora de los canales de Nav 1.7 y/o 1.8, frente a patologías relacionadas al dolor, además de composiciones, usos, kits, métodos de tratamiento y procesos de preparación relacionados.

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

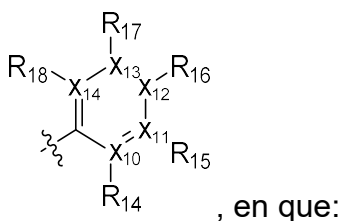


o un sal, hidrato, solvato, éster e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en que:

- X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que:
  - cuando al menos uno de los sustituyentes X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> es N o CH, el R correspondiente (R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>) es nulo.
- R<sub>1</sub> es:



- X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>8</sub> y X<sub>9</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que:
  - cuando al menos uno de los sustituyentes X<sub>5</sub>–X<sub>9</sub> es N o CH, el R correspondiente (R<sub>9</sub>–<sub>13</sub>) es nulo;
- R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, ciclo–alcoxi C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>, difluoro–metilo, trifluoro–metilo, halo–alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, hidroxilo, y alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- R<sub>4</sub> es:



- X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>12</sub>, X<sub>13</sub> y X<sub>14</sub> son independientemente seleccionados del

grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno; en que:

- cuando al menos uno de los sustituyentes  $X_{10}$ – $X_{14}$  es N o CH, el R correspondiente ( $R_{14}$ – $R_{18}$ ) es nulo;
- $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$  y  $R_{18}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil (alquilo  $C_2$ – $C_4$  lineal o ramificado), alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado;
- $R_4$  y  $R_8$  son opcionalmente sustituidos formando juntos una piperidina, homopiperidina, homomorfolina o una pirrolidina;
- $R_5$  y  $R_6$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado; y
- $R_7$  y  $R_8$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado.

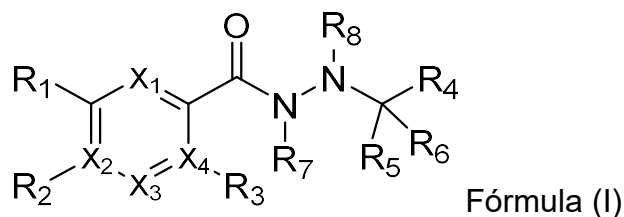
**[0017]** Adicionalmente, la presente invención también se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuesto(s) de la fórmula (I) o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo (s); y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

**[0018]** Adicionalmente, los kits de acuerdo con la presente invención pueden comprender tales 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 la fórmula (I) dispuestos en una o más formas farmacéuticas, incluyendo sin limitaciones, comprimidos, acompañado de instrucciones de administración.

**[0019]** La presente invención aún se refiere a métodos de tratamiento, prevención, alivio, supresión y/o control de enfermedades relacionadas al dolor neuropático. También son presentados usos de compuesto(s) de la fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de patologías relacionadas al dolor neuropático. Finalmente, la presente invención presenta procesos de obtención de compuesto(s) de la fórmula (I).

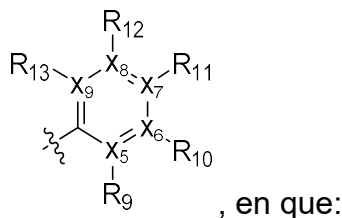
### **Descripción detallada de la invención**

**[0020]** La presente invención presenta, en una primera forma de realización, el compuesto de la fórmula (I):

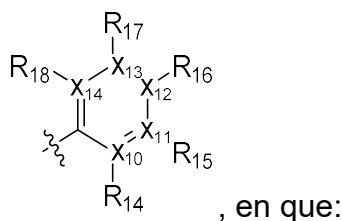


o un sal, hidrato, solvato, éster e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en que:

- X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que:
  - cuando al menos uno de los sustituyentes X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> es N o CH, el R correspondiente (R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>) es nulo;
- R<sub>1</sub> es:



- X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>8</sub> y X<sub>9</sub> son independientemente seleccionados del grupo que comprende carbono, CH o nitrógeno, en que:
  - cuando al menos uno de los sustituyentes X<sub>5</sub>–X<sub>9</sub> es N o CH, el R correspondiente (R<sub>9</sub>–<sub>13</sub>) es nulo;
- R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, ciclo–alcoxi C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>, difluoro–metilo, trifluoro–metilo, halo–alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, hidroxilo, y alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- R<sub>4</sub> es:



- X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>12</sub>, X<sub>13</sub> y X<sub>14</sub> son independientemente seleccionados del

grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que:

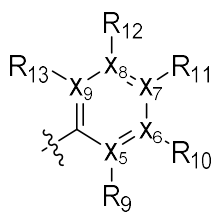
- cuando al menos uno de los sustituyentes  $X_{10}$ – $X_{14}$  es N o CH, el R correspondiente ( $R_{14}$ – $R_{18}$ ) es nulo;
- $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$  y  $R_{18}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi(alquilo  $C_2$ – $C_4$  lineal o ramificado), alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado;
- $R_4$  y  $R_8$  son opcionalmente sustituidos formando juntos una piperidina, homopiperidina, homomorfolina o una pirrolidina, siendo  $R_{18}$  nulo;
- $R_5$  y  $R_6$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado; y
- $R_7$  y  $R_8$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado.

**[0021]** De acuerdo como aquí es descripto, los compuestos de la presente invención comprenden múltiples grupos variables (R,  $X_1$  etc.). Como un técnico en la materia reconocerá que las combinaciones de grupos contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable” en este contexto, se refiere a compuestos que no son sustancialmente alterados cuando sometidos a condiciones que permitan su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más uno de los propósitos aquí descriptos. En algunas forma de realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es aquél que no es sustancialmente alterado cuando mantenido a una temperatura de 40 °C o menos, en la ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, al menos por una semana.

**[0022]** Adicionalmente, las estructuras químicas ilustradas aquí se destinan a ser comprendidas como serían comprendidas por un técnico en la materia. Por ejemplo, con relación a las fórmulas III, IV, X, un técnico en la materia entendería que  $X_2$  y  $X_3$  están conectados por un enlace simple, mismo que los enlaces entre estos grupos puedan ser encubiertos por los rótulos de los átomos en las estructuras químicas.

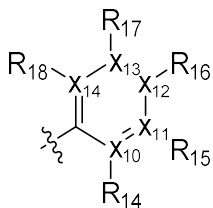
**[0023]** En una forma de realización,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que

cuando al menos uno de los sustituyentes  $X_2$ ,  $X_4$  es N o CH, el R correspondiente ( $R_2$ ,  $R_3$ ) es nulo;  $R_1$  es:



, en que:

$X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $X_8$  y  $X_9$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que cuando al menos uno de los sustituyentes  $X_5$ – $X_9$  es N o CH, el R correspondiente ( $R_9$ – $R_{13}$ ) es nulo;  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y  $R_{13}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado, ciclo–alcoxi  $C_3$ – $C_7$ , difluoro–metilo, trifluoro–metilo, halo–alcoxi  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado;  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, hidroxilo, y alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado;  $R_4$  es:

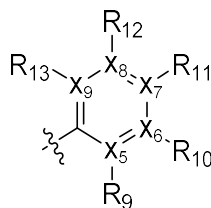


, en que:

$X_{10}$ ,  $X_{11}$ ,  $X_{12}$ ,  $X_{13}$  y  $X_{14}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que cuando al menos uno de los sustituyentes  $X_{10}$ – $X_{14}$  es N o CH, el R correspondiente ( $R_{14}$ – $R_{18}$ ) es nulo;  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$  y  $R_{18}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo(alquilo  $C_{2-4}$  lineal o ramificado), alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado;  $R_4$  y  $R_8$  son opcionalmente reemplazados formando juntos una piperidina, homopiperidina, homomorfolina o una pirrolidina;  $R_5$  y  $R_6$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado; y  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ – $C_6$  lineal o ramificado.

**[0024]** En una forma de realización,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono y nitrógeno.

**[0025]** En una forma de realización, R<sub>1</sub> es:

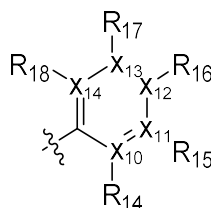


en que X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>8</sub> y X<sub>9</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono y nitrógeno. Preferentemente, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> y X<sub>9</sub> son carbono y X<sub>8</sub> es seleccionado entre carbono y nitrógeno.

**[0026]** En una forma de realización, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son independientemente seleccionados del grupo que comprende hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, ciclopropoxilo, ciclobutoxilo, ciclopentoxilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo. Preferentemente, R<sub>9</sub> es seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, flúor y metilo; R<sub>10</sub> es hidrógeno; R<sub>11</sub> es seleccionado del grupo que comprende cloro, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, ciclopropoxilo y difluorometoxilo; R<sub>12</sub> es hidrógeno o ausente cuando X<sub>8</sub> es nitrógeno; y R<sub>13</sub> es seleccionado del grupo que comprende hidrógeno y metilo.

**[0027]** En una forma de realización, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente seleccionados del grupo que comprende hidrógeno, flúor, cloro, bromo, amina, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo; o ausente cuando el sustituyente X<sub>2</sub> y X<sub>4</sub> correspondiente a nitrógeno. Preferentemente, R<sub>2</sub> es hidrógeno o ausente cuando X<sub>2</sub> es nitrógeno; y R<sub>3</sub> es hidrógeno o ausente cuando X<sub>4</sub> es nitrógeno.

**[0028]** En una forma de realización, R<sub>4</sub> es:



en que X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>12</sub>, X<sub>13</sub> y X<sub>14</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono y nitrógeno. Preferentemente, X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>12</sub> y X<sub>14</sub> son carbono y X<sub>13</sub> es seleccionado entre carbono y nitrógeno.

**[0029]** En una forma de realización, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo; o nulo cuando R<sub>4</sub> y R<sub>8</sub> formen juntos una piperidina homopiperidina, homomorfolina o una pirrolidina. Preferentemente, R<sub>14</sub> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y flúor; R<sub>15</sub> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo y 2-hidroxietilo; R<sub>16</sub> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, metoxilo; R<sub>17</sub> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metoxilo, etoxilo o ausente cuando X<sub>13</sub> es nitrógeno; y R<sub>18</sub> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo o nulo cuando R<sub>4</sub> y R<sub>8</sub> formen juntos una piperidina homopiperidina, homomorfolina o una pirrolidina.

**[0030]** En una forma de realización, R<sub>4</sub> y R<sub>8</sub> son opcionalmente sustituidos formando juntos una piperidina, homopiperidina, homomorfolina o una pirrolidina, siendo R<sub>18</sub> nulo.

**[0031]** En una forma de realización, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

**[0032]** En una forma de realización, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente seleccionados del grupo que comprende hidrógeno y metilo.

**[0033]** En una forma de realización de la primera modalidad, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) es(son) seleccionado(s) del(los) grupo(s) que consiste en:

- N'-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-metoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 1);
- N'-(4-clorobencil)-6-(4-metoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 2);

- *N'*-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-isopropoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 3);
- *N'*-(4-clorobencil)-6-(4-ciclopropoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 4);
- *N'*-(4-clorobencil)-6-(4-clorofenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 5);
- *N*-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(4-clorofenil)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 6);
- 6-(4-(difluorometoxi)fenil)-*N'*-(3,5-dimetoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 7);
- 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(3,5-dimetoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 8);
- *N'*-(4-clorobencil)-6-(4-etoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 9);
- *N'*-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-etoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 10);
- 6-(4-etoxifenil)-*N*-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[c]azepin-2-il)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 11);
- 6-(4-etoxifenil)-*N*-(7-metoxi-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 12);
- 6-(4-etoxifenil)-*N*-(5-metoxiisoindolin-2-il)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 13);
- 6-(4-etoxifenil)-*N'*-(5-metoxi-2-metilbencil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 14);
- 6-(4-etoxifenil)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 15);
- 6-(4-etoxifenil)-*N'*-(3-metoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 16);
- *N'*-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-etoxifenil)-*N'*-metilpirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 17);
- 6-(4-etoxifenil)-*N'*-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 18);
- 6-(4-etoxifenil)-*N'*-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxibencil)pirazin-2-

carbohidrazida (Compuesto 19);

– 6–(4–etoxifenil)–*N'*–((2–fluoro–5–(1–hidroxietil)piridin–3–il)metil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 20);

– 6–(4–etoxifenil)–*N'*–(2–fluoro–5–(1–hidroxietil)bencil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 21);

– 6–(4–etoxifenil)–*N'*–(2–fluorobencil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 22);

– 6–(4–etoxifenil)–*N'*–(3–(1–hidroxietil)bencil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 23);

– (*S*)–*N'*–(1–(3,5–dimetoxifenil)etil)–6–(4–etoxifenil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 24);

– (*R*)–*N'*–(1–(3,5–dimetoxifenil)etil)–6–(4–etoxifenil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 25);

– 6–(4–etoxifenil)–*N'*–((2–fluoro–5–metoxipiridin–3–il)metil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 26);

– *N'*–(3,5–dimetoxibencil)–6–(4–etoxi–2–fluorofenil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 27);

– *N'*–(3,5–dimetoxibencil)–6–(4–etoxi–2–metilfenil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 28);

– *N'*–(3,5–dimetoxibencil)–6–(6–etoxipiridin–3–il)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 29);

– 6–(6–etoxipiridin–3–il)–*N'*–(3–metoxibencil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 30);

– 6–(6–etoxipiridin–3–il)–*N'*–((2–fluoro–5–metoxipiridin–3–il)metil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 31);

– 6–(6–etoxipiridin–3–il)–*N'*–(2–fluoro–5–metoxibencil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 32);

– 6–(6–etoxipiridin–3–il)–*N'*–(5–metoxi–2–metilbencil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 33);

– 6–(6–etoxipiridin–3–il)–*N'*–((5–metoxi–2–metilpiridin–3–il)metil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 34);

– 6–(6–etoxipiridin–3–il)–*N'*–(3–(1–hidroxietil)bencil)pirazin–2–carbohidrazida (Compuesto 35);

- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 36);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 37);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)bencil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 38);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluorobencil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 39);
- *N'*-(3,5-dimetoxibencil)-6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 40);
- *N'*-(3,5-dimetoxibencil)-6-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 41);
- 6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-*N'*-(3,5-dimetoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 42);
- *N'*-(3,5-dimetoxibencil)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida (Compuesto 43);
- 4-(4-clorofenil)-*N'*-(3,5-dimetoxibencil)pirimidina-2-carbohidrazida (Compuesto 44);
- 6-(4-etoxifenil)-*N'*-(7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)pirazin-2-carboxamida (Compuesto 45);
- 6-(4-etoxifenil)-*N'*-(2-fluorobencil)piridazina-4-carbohidrazida (Compuesto 46);
- 5-(4-etoxifenil)-*N'*-(2-fluorobencil)piridazina-3-carbohidrazida (Compuesto 47);
- 4-(4-etoxifenil)-*N'*-(2-fluorobencil)picolinohidrazida (Compuesto 48);
- 5-(4-etoxifenil)-*N'*-(2-fluorobencil)nicotinohidrazida (Compuesto 49);
- 6-(4-etoxifenil)-*N'*-(2-fluorobencil)picolinohidrazida (Compuesto 50);
- 2-(4-etoxifenil)-*N'*-(2-fluorobencil)isonicotinohidrazida (Compuesto 51);

- 2–(4–etoxifenil)–*N'*–(2–fluorobencil)pirimidina–4–carbohidrazida (Compuesto 52) y
- 4–(4–etoxifenil)–*N'*–(2–fluorobencil)pirimidina–2–carbohidrazida (Compuesto 53).

**[0034]** En una forma de realización de la primera modalidad, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) son bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y/o Nav 1.8. En una forma de realización preferible, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) son bloqueadores duales de los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y Nav 1.8.

**[0035]** En una forma de realización de la primera modalidad, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) pueden tener naturaleza básica y, consecuentemente, sales farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas por la adición de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos no limitativos de ácidos orgánicos que pueden ser utilizados son ácidos fumárico, maleico, benzoico, láctico, entre otros. Entre los ácidos inorgánicos se puede mencionar ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, entre otros.

**[0036]** En una forma de realización de la primera modalidad, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) pueden ser obtenidos en la forma de cristales, que pueden ser opcionalmente presentados como solvatos farmacéuticamente aceptables, en que el solvente es incorporado en proporciones estequiométricas o no a la red cristalina. En formas de realización adicionales, el solvente de cristalización es el agua, resultando en hidratos farmacéuticamente aceptables.

**[0037]** Finalmente, en una forma de realización de la primera modalidad, el(los) compuesto(s) de la fórmula (I) pueden presentar más de un isómero, incluyendo sin limitación, isomería espacial, como isomería geométrica y óptica.

### **Definiciones**

**[0038]** Con el objetivo de esclarecimiento o elucidación de los términos usados en la presente invención, son presentadas las definiciones a continuación, siendo que el alcance no se limita a estas.

**[0039]** El término “halógeno” se refiere a los elementos de la familia 7A de la tabla periódica, los cuales son: flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), astato

(At) y teneso (Ts).

**[0040]** El término “alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado” se refiere a los grupos hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo, *sec*–butilo y *terc*–butilo, pero sin limitarse a los mismos.

**[0041]** El término “alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado” se refiere a los grupos alquilo ligados a un oxígeno radical como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, *sec*–butoxilo y *terc*–butoxilo, pero sin limitarse a los mismos.

**[0042]** El término “ciclo–alcoxi C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>” se refiere a los grupos ciclos de alquilo ligados a un oxígeno radical como, por ejemplo, ciclopropoxilo, ciclobutoxilo, ciclopentoxilo y ciclohexilo, pero sin limitarse a los mismos.

**[0043]** El término “halo–alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado” se refiere a los grupos alquilo ligados a un oxígeno radical y al menos un halógeno como, por ejemplo, cloro metoxilo, dicloro metoxilo, tricloro metoxilo, fluoro metoxilo, difluoro metoxilo y trifluoro metoxilo, pero sin limitarse a los mismos.

**[0044]** El término “hidroxi(alquilo C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub> lineal o ramificado)” se refiere a los grupos alquilo saturados, lineal o ramificados, reemplazados por al menos un hidroxilo como, por ejemplo, 1–hidroxietilo, 2–hidroxietilo, 1–hidroxipropilo, 2–hidroxipropilo, 3–hidroxipropilo, hidroxi–isopropilo, hidroxi–isobutilo, 1–hidroxibutilo, 2–hidroxibutilo, 3–hidroxibutilo, 4–hidroxibutilo, hidroxi–*sec*–butilo y hidroxi–*terc*–butilo, pero sin limitarse a los mismos.

**[0045]** En una segunda forma de realización, la presente invención presenta una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto(s) de la fórmula (I) de la presente invención o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

**[0046]** Se considera como excipientes farmacéuticamente aceptables cualquier sustancia, diferente del insumo farmacéutico activo, que haya sido evaluada cuanto a su seguridad y que sea adicionada intencionalmente a la forma de dosificación. Tales excipientes son seleccionados de acuerdo con la forma de dosificación farmacéutica de interés, su vía de administración, la compatibilidad fisicoquímica con el ingrediente activo y el efecto en la eficacia.

**[0047]** Además, los mencionados excipientes son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y son clasificados de acuerdo con su función, incluyendo sin limitación diluyentes, aglutinantes, desintegrantes o disgregantes, lubricantes, agentes de suspensión, espesantes, solventes, surfactantes, deslizantes, antiaglomerantes o agentes de flujo, agentes de revestimiento, plastificantes, edulcorantes, edulcorantes, agentes de isotonicidad, colorantes y pigmentos, conservantes, antioxidantes, agentes modificadores o de control de pH, agentes complejantes, agentes quelantes, aromatizantes, saborizantes, agentes modificadores de viscosidad, opacificantes, promotores de permeación, entre otros.

**[0048]** En una forma de realización de la segunda forma de realización, las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por diversas vías incluyendo vía oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular, rectal, pero sin limitarse a las mismas.

**[0049]** En una tercera forma de realización, la presente invención presenta el uso de compuesto(s) de la fórmula (I) o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos para preparar un medicamento para tratar patologías relacionadas al dolor neuropático.

**[0050]** En una forma de realización de la tercera forma de realización, las mencionadas patologías son seleccionadas a partir del grupo que comprende dolor neuropático periférica, neuropatía inducido por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada a la infección viral, neuropatía secundaria a la infiltración de tumor, neuropatía diabética, dolor del miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia postquirúrgica.

**[0051]** En una cuarta forma de realización, la presente invención presenta un método de tratamiento, prevención, alivio, supresión y/o control de patologías relacionadas al dolor neuropático que comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto(s) de la fórmula (I) o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

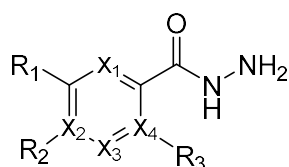
**[0052]** En una forma de realización de la cuarta modalidad, el método es para el tratamiento, prevención, alivio, supresión y/o control de dolor neuropático periférica, neuropatía inducido por quimioterapia, dolor regional complejo,

neuropatía relacionada a la infección viral, neuropatía secundaria a la infiltración de tumor, neuropatía diabética, dolor del miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia postquirúrgica.

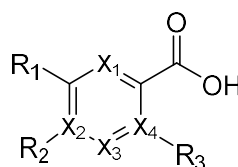
**[0053]** En una otra forma de realización de la cuarta modalidad, a administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) es seleccionada del grupo que comprenden vía oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular y rectal.

**[0054]** En una quinta forma de realización de la invención, son presentados procesos de obtención de compuesto(s) de la fórmula (I) que comprenden las siguientes etapas:

(a) formación del intermedio de la fórmula IV o Fórmula VI:

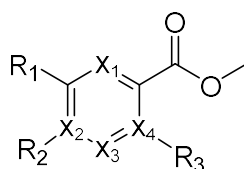


**Fórmula IV**



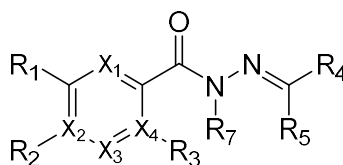
**Fórmula VI**

a partir de la reacción de hidrazinólisis o hidrólisis de un intermedio de la fórmula V:



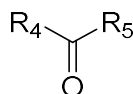
**Fórmula V**

(b) formación del intermedio de la fórmula II:



**Fórmula II**

a partir de la condensación entre los intermedios de la fórmula III

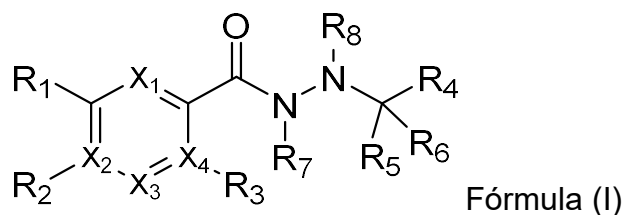


**Fórmula III**

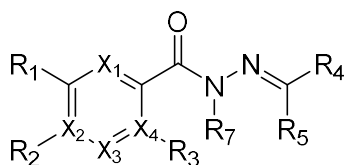
e intermedios de la fórmula IV con o sin presencia de catalizador y un

solvente adecuado;

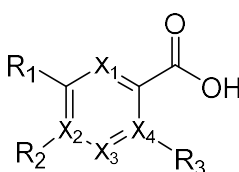
(c) obtención de compuesto de la fórmula I:



a partir de la reducción de los intermedios de la fórmula II o a partir de reacciones y acoplamiento de amida entre los intermedios VI y VII con o sin presencia de catalizador y un solvente adecuado:



Fórmula II



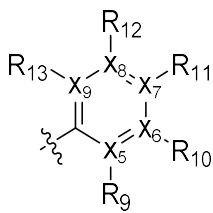
Fórmula VI



Fórmula VII

en que:

- X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que:
- cuando al menos uno de los sustituyentes X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> es N o CH, el R correspondiente (R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>) es nulo;
- R<sub>1</sub> es:

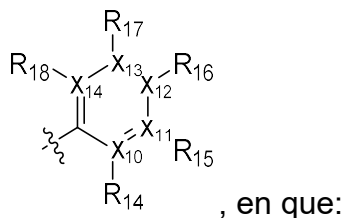


, en que:

- X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>8</sub> y X<sub>9</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que:
- cuando al menos uno de los sustituyentes X<sub>5</sub>–X<sub>9</sub> es N o CH, el R correspondiente (R<sub>9</sub>–R<sub>13</sub>) es nulo;
- R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, ciclo–alcoxi C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>, difluoro–metilo, trifluoro–metilo, halo–alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente seleccionados del grupo que

consiste en hidrógeno, halógeno, amina, hidroxilo, y alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

– R<sub>4</sub> es:



– X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>12</sub>, X<sub>13</sub> y X<sub>14</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que:

– cuando al menos uno de los sustituyentes X<sub>10</sub>–X<sub>14</sub> es N o CH, el R correspondiente (R<sub>14</sub>–R<sub>18</sub>) es nulo;

– R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo(alquilo C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub> lineal o ramificado), alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado;

– R<sub>4</sub> y R<sub>8</sub> son opcionalmente sustituidos formando juntos una piperidina, homopiperidina, homomorfolina o una pirrolidina;

– R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado; y

– R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> lineal o ramificado.

**[0055]** En una forma de realización de la quinta modalidad, el proceso comprende adicionalmente una etapa (d) de formación de compuesto(s) de la fórmula (I) en que R<sub>7</sub> es metil a partir de la reacción de *N*-alquilación de un compuesto obtenido en la etapa (c) con formaldehído.

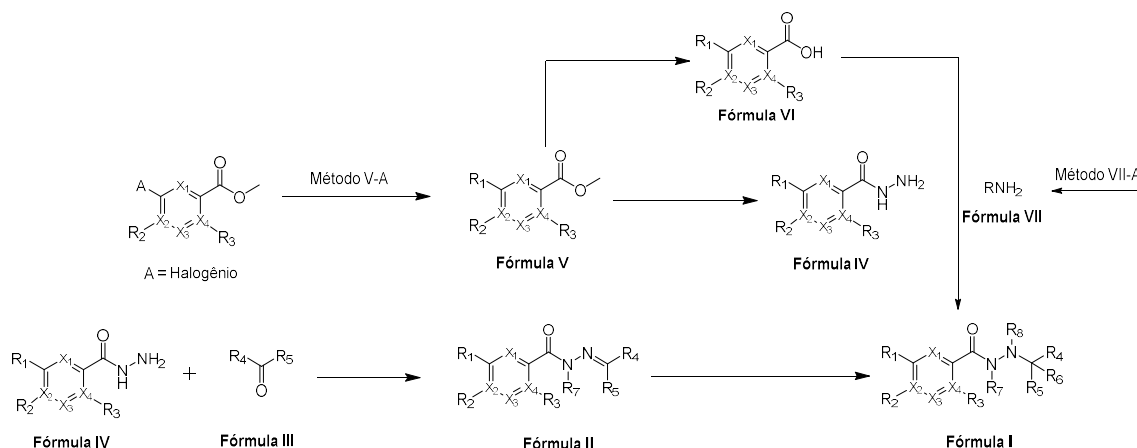
**[0056]** En una forma de realización de la quinta modalidad, a etapa (b) el compuesto de la fórmula III es un derivado de acetofenona. En una otra forma de realización, el compuesto de la fórmula III es un derivado de benzaldehído.

**[0057]** En una forma de realización de la quinta modalidad, el agente reductor de la etapa (c) es seleccionado entre trietilsilano o borhidruro de sodio. En una otra forma de realización, en la etapa (c) dicho ácido ser seleccionado como TFA.

**[0058]** El(los) compuesto(s) de la fórmula (I) de la presente invención han sido preparados a partir de la ruta sintética descrita en el Esquema general 1. Sin embargo, aquellos versados en la técnica han de notar instantáneamente que

detalles adicionales y/o modificaciones en el arreglo de una o más etapas pueden ser realizados sin apartarse de los procesos aquí presentados. Tales variaciones pueden ser, sin limitación, combinaciones de solventes y catalizadores, incluyendo aquellos estereoselectivos, grupos protectores, entre otros.

**[0059]** En el Esquema general 1 a continuación, es descripta la formación de los intermedios de las Fórmulas II, III, IV y V además de la formación del(de los) compuesto(s) de la fórmula (I), R<sub>7</sub> puede ser hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.



### Esquema general 1

**[0060]** Como es ilustrado en el Esquema general 1, los compuestos de la fórmula I, pueden ser preparados a partir de reacciones de reducción de los intermedios de la fórmula II sin o mediante catálisis ácida usando ácido clorhídrico concentrado, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido fórmico en solventes adecuados, como THF. A su vez, los intermedios de la fórmula II, pueden ser preparados mediante reacción de condensación entre las hidrazidas de la fórmula IV y aldehídos o cetonas de la fórmula III. Los intermedios de la fórmula IV pueden ser preparados a través de reacciones de hidrazinólisis a partir de los ésteres correspondientes (Fórmula V) obtenidos siguiendo los métodos descriptos a continuación. Los intermedios de la fórmula III pueden ser preparados a partir de los reactivos correspondientes siguiendo los métodos descriptos a continuación, siendo que algunos de los mismos pueden ser obtenidos comercialmente.

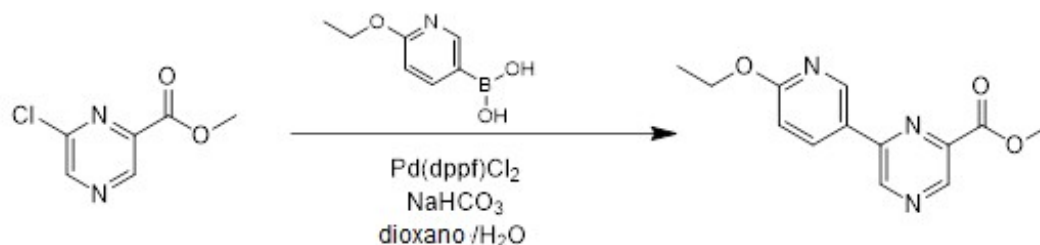
### Intermedios de la fórmula V:

**[0061]** Siguiendo el Esquema general 1, son presentados los intermedios de la

fórmula V, sin embargo, tales métodos no tienen carácter limitativo.

### **Método V–A**

*Intermedios V–1 a IV–18:*



**[0062]** En un matraz de fondo redondo que contiene metil 6–cloro pirazin–2–carboxilato (26,0 mmol) en dioxano (50,0 mL) y H<sub>2</sub>O (10,0 mL), han sido adicionados ácido 6–(etoxi–piridin–3–il) borónico (28,6 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (39,1 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,30 mmol) bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a 70 °C por 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida para remover el solvente. El residuo obtenido ha sido diluido con H<sub>2</sub>O (100 mL) y extraído con lacOEt (100 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida y purificada por columna cromatográfica (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 → 0/1). Han sido obtenidos 4,50 g (61,3% de rendimiento) del éster correspondiente en la forma de un sólido blanco.

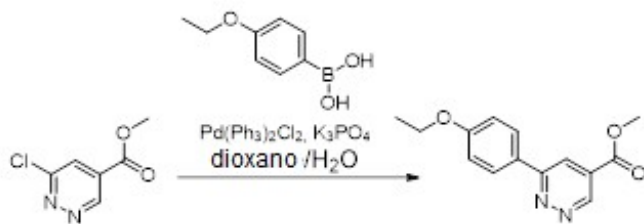
**Tabla 1.** Intermedios obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo el Método V–A.

| Intermedio | Estructura | Intermedio | Estructura |
|------------|------------|------------|------------|
| V–1        |            | V–10       |            |
| V–2        |            | V–11       |            |
| V–3        |            | V–12       |            |

| Intermedio | Estructura | Intermedio | Estructura |
|------------|------------|------------|------------|
| V-4        |            | V-13       |            |
| V-5        |            | V-14       |            |
| V-6        |            | V-15       |            |
| V-7        |            | V-16       |            |
| V-8        |            | V-17       |            |
| V-9        |            | V-18       |            |

## Método V-B

### Intermedio V-19



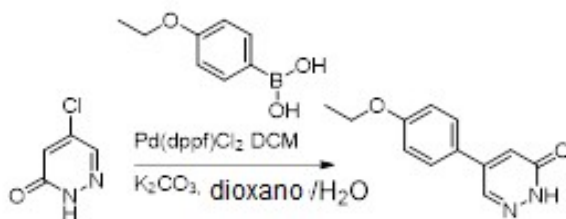
**[0063]** En un matraz de fondo redondo que contiene metil 6-cloro piridazina-4-carboxilato (17,4 mmol) y ácido (4-etoxifenil) borónico ( 20,8 mmol) en dioxano (10,0 mL) y agua (10 mL) ha sido adicionado  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (43,5 mmol). La mezcla de reacción desgasificada con  $\text{N}_2$  y, luego, ha sido adicionado cloruro de bis(trifenil fosfina) paladio (8,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción ha sido mantenida bajo agitación a 60 °C por 16 horas. Después del consumo total del

reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido filtrada en celite y concentrada. El residuo ha sido diluido en agua y extraído con lacOEt. La fase orgánica ha sido concentrada y purificada por columna cromatográfica (éter de petróleo/AcOEt 85/15) suministrando el producto de interés en la forma de un sólido verdoso en 40% de rendimiento (1,8 g).

### **Método V–C**

#### **Etapas V–C–i:**

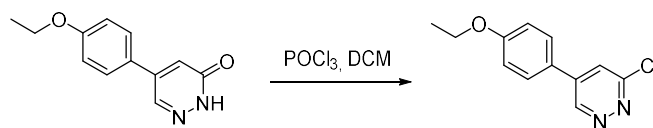
##### *Precursor V–20i:*



**[0064]** En un matraz de fondo redondo que contiene 5–cloro piridazin–3(2H)–ona (45,9 mmol) en dioxano (120,0 mL) y agua (12 mL) han sido adicionados ácido (4–etoxifenil)borónico (45,9 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68,9 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (4,59 mmol). La reacción ha sido mantenida bajo agitación a 90 °C por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido resfriada a temperatura ambiente, diluida en agua helada (50 mL) y extraída con lacOEt (150 mL x 2). La fase orgánica ha sido concentrada resultando en un sólido amarillo. El compuesto obtenido ha sido utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### **Etapas V–C–ii:**

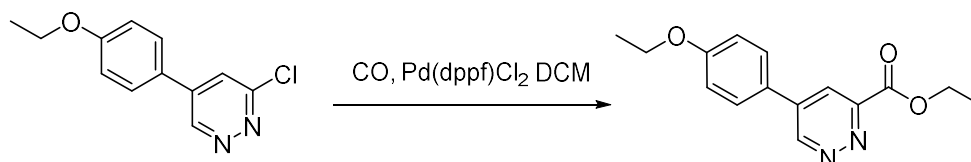
##### *Precursor V–20ii:*



**[0065]** En un matraz de fondo redondo que contiene 5-(4-etoxifenil) piridazin-3(2H)-ona (23,1 mmol) en DCM (100,0 mL) ha sido adicionado, a 0 °C, cloruro de fosforila (34,7 mmol). La mezcla ha sido calentada a 80 °C y mantenida bajo agitación por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, diluida en agua helada (50 mL) y extraída con lacOEt (200 mL x 2). La fase orgánica ha sido concentrada resultando en un sólido amarillo. El compuesto obtenido ha sido utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### Etapa V-C-III:

##### *Intermedio V-20:*

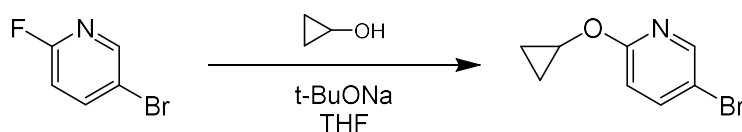


**[0066]** En un matraz de fondo redondo que contiene 3-cloro-5-(4-etoxifenil) piridazina (8,5 mmol) en etanol (50,0 mL) han sido adicionados trietilamina (3,59 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,85 mmol), a temperatura ambiente, y aplicado CO (100 Psi) en un autoclave. La mezcla ha sido calentada a 90 °C y mantenida bajo agitación por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, diluida en agua helada (50 mL) y extraída con lacOEt (100 mL x 2). La fase orgánica ha sido concentrada resultando en un sólido marrón. Ha sido obtenido 1,6 g del producto de interés en rendimiento de 68,9%.

#### Método V-D

##### Etapa V-D-i:

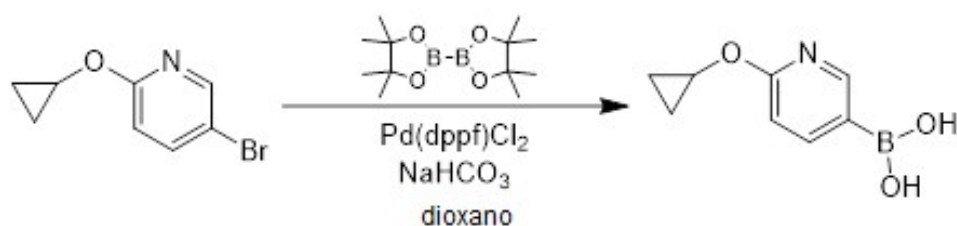
##### *Precursores V-21i y V-22i:*



**[0067]** En un matraz de fondo redondo que contiene 5-bromo-2-fluoropiridina (28,4 mmol) en THF (50,0 mL) han sido adicionados ciclopropanol (42,62 mmol) y *t*-BuONa (42,6 mmol). La mezcla ha sido calentada a 90 °C y mantenida bajo agitación por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, diluida en agua (50 mL) y extraída con *i*-acOEt (30 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada y el residuo ha sido purificado por columna cromatográfica (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 → 5/1). El producto de interés ha sido obtenido en 82,2% de rendimiento (5,0 g) en la forma de un aceite amarillo.

Etapa V-D-ii:

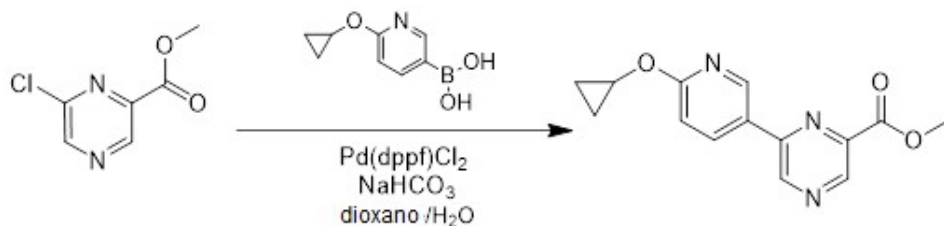
*Precursores V-21ii y V-22ii:*



**[0068]** En un matraz de fondo redondo que contiene 5-bromo-2-ciclo propoxi piridina (23,4 mmol) en dioxano (50,0 mL) han sido adicionados 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolana (28,0 mmol), KOAc (70,1 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,34 mmol). La mezcla ha sido calentada a 90 °C y mantenida bajo agitación por 16 horas en atmosfera inerte. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, diluida en agua (50 mL) y extraída con *i*-acOEt (30 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada y el residuo ha sido purificado por columna cromatográfica (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 → 5/1). El producto de interés ha sido obtenido en 80,4% de rendimiento (5,6 g) en la forma de un sólido blanco.

Etapa V-D-III:

*Intermedios V-21 y V-22:*



**[0069]** En un matraz de fondo redondo que contiene metil 6-cloro pirazin-2-carboxilato (31,3 mmol) en dioxano (50,0 mL) y agua (10 mL) han sido adicionados ácido (6-ciclo propoxi piridin-3-il)borónico (37,5 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (62,6 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,6 mmol). La mezcla ha sido calentada a 60 °C y mantenida bajo agitación por 12 horas en atmosfera de N<sub>2</sub>. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, diluida en agua (50 mL) y extraída con lacOEt (30 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada y el residuo ha sido purificado por columna cromatográfica (éter de petróleo/AcOEt: 30/1 → 2/1). Han sido obtenidos 5,0 g del producto de interés (49,5% de rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

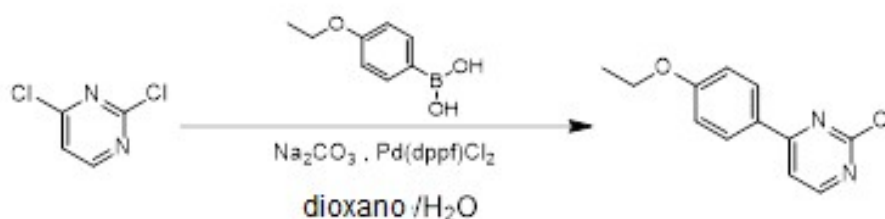
**Tabla 2.** Intermedios obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo a *etapa V-D-III*.

| Intermedio | Estructura |
|------------|------------|
| V-21       |            |
| V-22       |            |

## **Método V-E**

### **Etapa V-E-i:**

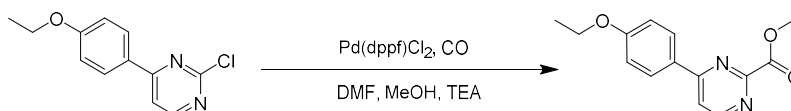
*Precursor V-22i:*



**[0070]** En un matraz de fondo redondo que contiene 2,4–dicloro pirimidino metilo (67,1 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (30 mL) han sido adicionados ácido (4–etoxifenil)borónico (67,1 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (201 mmol) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (671  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla ha sido calentada a 60 °C y mantenida bajo agitación por 16 horas en atmosfera de  $\text{N}_2$ . Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC–MS), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, diluida en agua (150 mL) y extraída con  $\text{IacOEt}$  (50 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada y el residuo ha sido purificado por columna cromatográfica (éter de petróleo/ $\text{AcOEt}$ : 20/1  $\rightarrow$  1/1). Han sido obtenidos 8,9 g del producto de interés (56,5% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

#### Etapas V–E–ii:

##### *Intermedio V–22:*



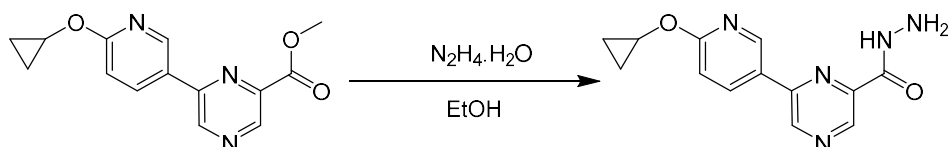
**[0071]** En un matraz de fondo redondo que contiene 2–cloro–4–(4–etoxifenil)pirimidina (21,3 mmol) en metanol (25 mL) y  $\text{DMF}$  (25 mL) han sido adicionados trietilamina (25 mL) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (1,07 mmol). La mezcla ha sido calentada a 80 °C, ha sido aplicado  $\text{CO}$  (50 Psi) mantenida bajo agitación por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC–MS), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, diluida en agua (80 mL) y extraída con  $\text{IacOEt}$  (20 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada y el residuo ha sido purificado por columna cromatográfica (éter de petróleo/ $\text{AcOEt}$ : 20/1  $\rightarrow$  1/1). Han sido obtenidos 4,45 g del producto de interés (80,9% de rendimiento) en la forma de un sólido marrón.

### Intermedios de la fórmula IV:

[0072] Siguiendo el Esquema general 1, son presentados los intermedios de la fórmula IV, sin embargo, tales métodos no tienen carácter limitativo.

### Método IV-A

*Intermedios IV-1 a IV-21:*



[0073] En un matraz de fondo redondo que contiene metil 6-(6-ciclo propoxi piridin-3-il)pirazin-2-carboxilato (18,4 mmol) en EtOH (35,0 mL) ha sido adicionado  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (56,7 mmol). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a 90 °C por 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido filtrada y concentrada. Han sido obtenidos 3,80 g (76% de rendimiento) de la hidrazida de interés en la forma de un sólido blanco, que ha sido encaminado para la próxima etapa sin purificación adicional.

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

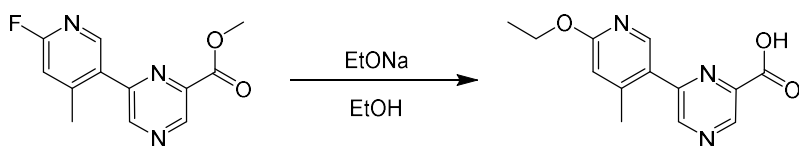
| Intermedio | Estructura | Intermedio | Estructura |
|------------|------------|------------|------------|
| IV-1       |            | IV-12      |            |
| IV-2       |            | IV-13      |            |
| IV-3       |            | IV-14      |            |

| Intermedio | Estructura | Intermedio | Estructura |
|------------|------------|------------|------------|
| IV-4       |            | IV-15      |            |
| IV-5       |            | IV-16      |            |
| IV-6       |            | IV-17      |            |
| IV-7       |            | IV-18      |            |
| IV-8       |            | IV-19      |            |
| IV-9       |            | IV-20      |            |
| IV-10      |            | IV-21      |            |
| IV-11      |            |            |            |

## Método IV-B

### Etapas IV-B-i:

Precursores IV-22i e IV-23i:



[0074] En un matraz de fondo redondo que contiene metil 6-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)pirazin-2-carboxilato (19,4 mmol) en EtOH (50,0 mL) ha sido adicionado EtONa (135,9 mmol). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a 90 °C por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida

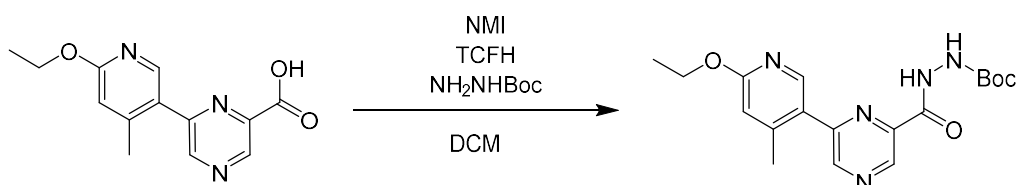
(monitoreado por LC–MS), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, diluida en agua (50 mL) y extraída con *lacOEt* (30 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada y el residuo obtenido ha sido usado directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. Han sido obtenidos 2,5 g del producto de interés (24,8% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo.

**Tabla 4.** Precursores obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo a *Etapa IV–B–i*.

| Precursor     | Estructura |
|---------------|------------|
| <i>IV–22i</i> |            |
| <i>IV–22i</i> |            |

#### Etapa IV–B–ii:

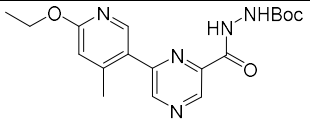
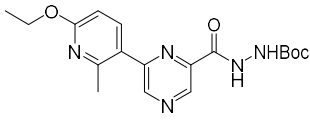
*Precursores IV–22ii e iV–23ii:*



**[0075]** En un matraz de fondo redondo que contiene ácido 6–(6–etoxi–4–metilpiridin–3–il)pirazin–2–carboxílico (4,82 mmol) en DCM (20,0 mL) han sido adicionados *terc*–butil *N*–amino carbamato (5,06 mmol), TCFH (7,23 mmol) y NMI (9,64 mmol). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC–MS), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, diluida en agua (20 mL) y extraída con *lacOEt* (10 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada y el residuo ha sido purificado por columna cromatográfica (éter de petróleo/*AcOEt*: 30/1 → 2/1) y por prep–HPLC

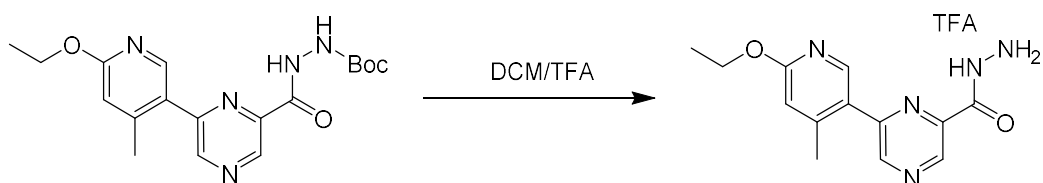
[H<sub>2</sub>O(NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>)–ACN] (gradiente 30%–60% B). Han sido obtenidos 3,74 g del producto de interés (77,6% de rendimiento) en la forma de un aceite amarillo.

**Tabla 5.** Precursores obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo a *Etapa IV–B–ii*.

| Precursor      | Estructura                                                                         |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>IV–22ii</i> |  |
| <i>IV–22ii</i> |  |

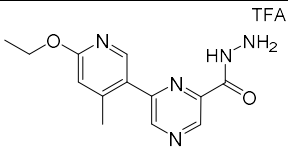
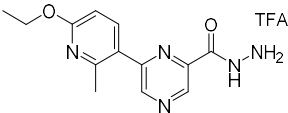
#### Etapa IV–B–III:

*Intermedios IV–22 e iV–23:*



**[0076]** En un matraz de fondo redondo que contiene *terc*-butil 2–(6–(6-etoxi–4–metilpiridin–3–il)pirazin–2–carbonil)hidrazina–1–carboxilato (3,75 mmol) en DCM (15,0 mL) ha sido adicionado TFA (5,0 mL). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a temperatura ambiente por 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida. Han sido obtenidos 2,2 g del producto de interés (90,9% de rendimiento) en la forma de un sólido negro que ha sido utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Tabla 6.** Intermedios obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo a *Etapa IV–B–III*.

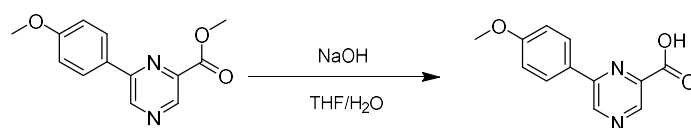
| Intermedio | Estructura                                                                         |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| IV-22      |  |
| IV-23      |  |

### **Intermedios de la fórmula VI:**

**[0077]** Siguiendo el Esquema general 1, son presentados los intermedios de la fórmula VI, sin embargo, tales métodos no tienen carácter limitativo.

### **Método VI-A**

*Intermedios VI-1 a VI-3:*



**[0078]** En un matraz de fondo redondo que contiene metil 6-(4-metoxifenil)pirazin-2-carboxilato (15,2 mmol) en THF (50,0 mL) ha sido adicionado NaOH (22,9 mmol) en agua (10,0 mL). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a temperatura ambiente por 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), el pH ha sido ajustado para 5 con HCL 2N, y el precipitado formado ha sido filtrado. EL filtrado ha sido concentrado y usado directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. Han sido obtenidos 3,5 g del producto de interés (97,6% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

**Tabla 7.** Intermedios obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo el Método VI-A.

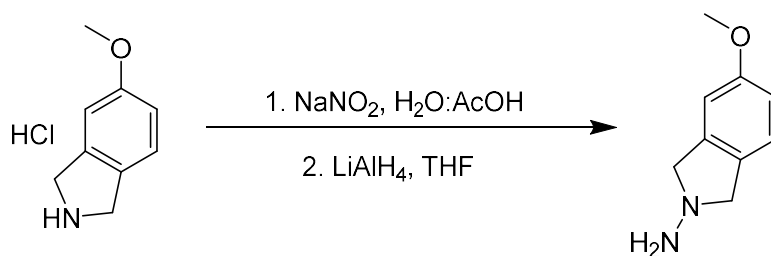
| Intermedio | Estructura |
|------------|------------|
| IV-1       |            |
| IV-2       |            |
| IV-3       |            |

### **Intermedios de la fórmula VII:**

**[0079]** Siguiendo el Esquema general 1, son presentados los intermedios de la fórmula VII, sin embargo, tales métodos no tienen carácter limitativo.

### **Método VII-A**

*Intermedio VII-1:*

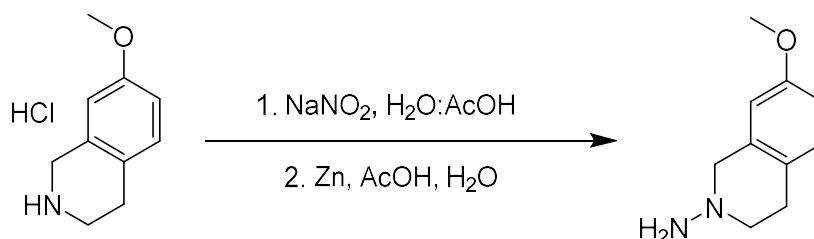


**[0080]** En un matraz de fondo redondo que contiene una solución de  $\text{NaNO}_2$  (2,00 eq.) en  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL), ha sido adicionado clorhidrato de 5-metoxi isoindolina (1,00 eq., HCl). Luego, ha sido adicionado AcOH (3 mL) a la 20 °C y la mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación por 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido filtrada y el residuo obtenido ha sido liofilizado. Luego, el producto bruto de reacción ha sido disuelto en THF (45,0 mL) y ha sido adicionado  $\text{LiAlH}_4$  (2,0 eq.) en porciones al matraz de reacción. La mezcla de reacción ha sido agitada a 20 °C por 3 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), ha sido adicionado  $\text{NaNO}_2$  (2,0 eq.) en  $\text{H}_2\text{O}$ , el producto bruto de reacción

ha sido filtrado bajo celite y el residuo obtenido ha sido purificado por HPLC ([H<sub>2</sub>O( NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)–ACN]; B%: 10%–40%).

### **Método VII–B**

*Intermedio VII–2:*

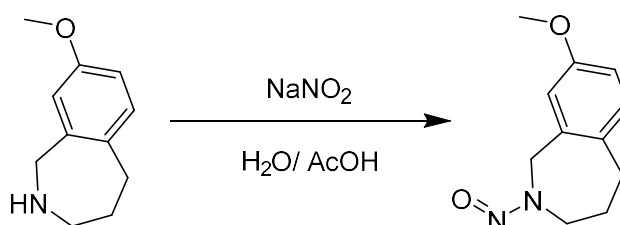


**[0081]** A Etapa 1 ha sido realizada a través de procedimiento experimental equivalente a la Etapa 1 del Intermedio VII–1 – Método VII–A, a través de la utilización de los materiales de partida correspondientes. Luego, el producto bruto de reacción ha sido disuelto en AcOH (10,0 mL) y H<sub>2</sub>O (10,0 mL) y ha sido adicionado Zn (5,00 eq.) en porciones al matraz de reacción. La mezcla de reacción se mantuvo a 20 °C por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC–MS), la mezcla ha sido filtrada bajo celite y el residuo obtenido ha sido purificado por HPLC ([H<sub>2</sub>O(HCl)–ACN] 1%→ 21% B). Luego, MeCN ha sido evaporada y el producto obtenido ha sido liofilizado.

### **Método VII–C**

Etapa VII–C–i:

*Precursor VII–3i:*

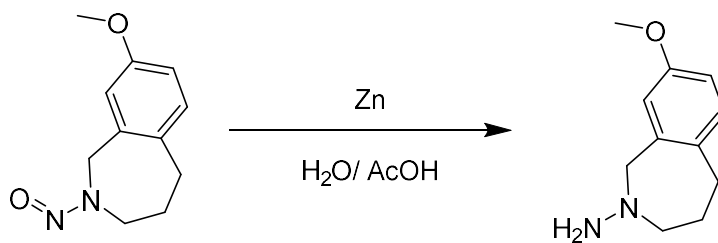


**[0082]** En un matraz de fondo redondo que contiene 8–metoxi–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–benzo[*c*]azepina (5,64 mmol) en H<sub>2</sub>O (10,0 mL) y AcOH (10,0

mL), ha sido adicionado  $\text{NaNO}_2$  (16,9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C por 3 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC–MS), el pH de la mezcla ha sido ajustado para 8 por medio de la adición de solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . El residuo obtenido ha sido diluido con  $\text{H}_2\text{O}$  (20,0 mL) y extraído con  $\text{IacOEt}$  (20,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida. Ha sido obtenido 1,00 g (85,9% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un aceite amarillo, que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### Etapas VII–C–ii:

##### *Intermedio VII–3:*

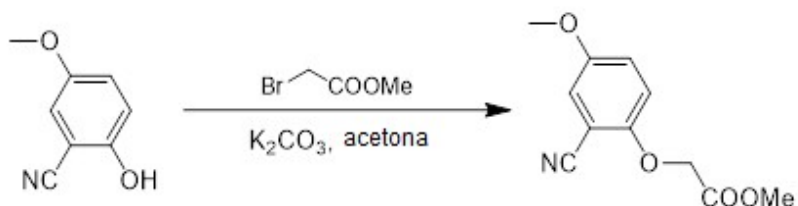


**[0083]** En un matraz de fondo redondo que contiene 8–metoxi–2–nitroso–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–benzo[c]azepina (4,85 mmol) en  $\text{AcOH}$  (10,0 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10,0 mL), ha sido adicionado  $\text{Zn}$  (24,2 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 20 °C por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC–MS), la mezcla ha sido filtrada y el pH de la fase orgánica ha sido ajustado para 8 por medio de la adición de solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . El residuo obtenido ha sido diluido con  $\text{H}_2\text{O}$  (20,0 mL) y extraído con  $\text{IacOEt}$  (10,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida. Han sido obtenidos 700 mg (75,0% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un aceite amarillo, que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### Método VII–D

##### Etapas VII–D–i:

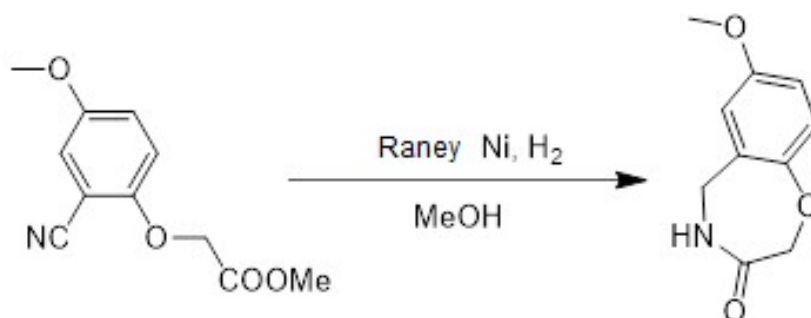
##### *Precursor VII–4i:*



**[0084]** En un matraz de fondo redondo que contiene 2-hidroxi-5-metoxi benzonitrila (33,5 mmol) y  $K_2CO_3$  (50,2 mmol) en acetona (50,0 mL), ha sido adicionado 2-bromo acetato de metilo (36,8 mmol) gota-a-gota a 20 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 20 °C por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla ha sido diluida con  $H_2O$  (100 mL) y extraída con  $iacOEt$  (50,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida. Han sido obtenidos 7,40 g (99,7% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido blanco, que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapas VII-D-ii:

*Precursor VII-4ii:*

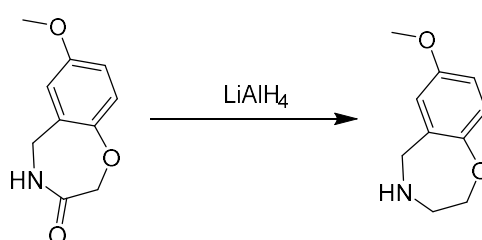


**[0085]** En un matraz de fondo redondo que contiene 2-(2-ciano-4-metoxi-fenoxi) acetato de metilo (33,4 mmol) en  $MeOH$  (70,0 mL), ha sido adicionado Raney-Ni (172 mmol) y  $NH_3 \cdot H_2O$  (33,4 mmol) bajo atmosfera de  $N_2$ . A suspensión ha sido desgasificada y purgada con  $H_2$ . La mezcla ha sido mantenida en agitación bajo atmosfera de  $H_2$  (50 Psi) a 50 °C por 6 horas.

Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC–MS), la mezcla ha sido filtrada, lavada con MeOH (50,0 mL x 3) y concentrada. Han sido obtenidos 6,00 g (92,8% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido blanco, que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapas VII–D–III:

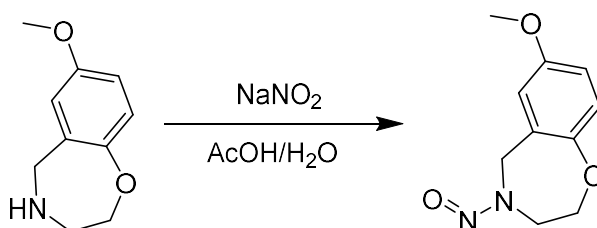
*Precursor VII–4iii:*



**[0086]** En un matraz de fondo redondo que contiene 7–metoxi–4,5–dihidrobenczo [1,4]oxazepin–3(2H)–ona (10,3 mmol) en THF (20 mL), ha sido adicionado  $\text{LiAlH}_4$  (41,4 mmol) a 0 °C. Subsecuentemente, la mezcla de reacción ha sido mantenida en agitación a 70 °C por 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC–MS), han sido adicionados a la mezcla de reacción  $\text{H}_2\text{O}$  (2,0 mL) y solución acuosa de NaOH (2,0 mL). Luego, la mezcla ha sido diluida con  $\text{H}_2\text{O}$  (10,0 mL) y extraída con  $\text{EtOAc}$  (10,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida. Han sido obtenidos 1,80 g (97,02% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido amarillo, que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapas VII–D–iv:

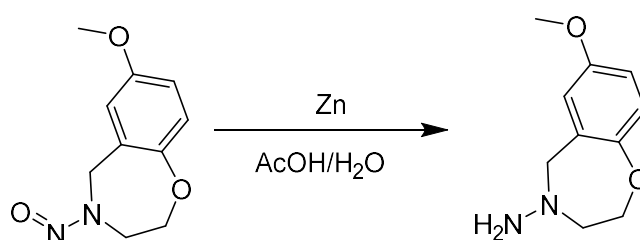
*Precursor VII–4iv:*



**[0087]** En un matraz de fondo redondo que contiene 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [1,4]oxazepina (10,0 mmol) en AcOH (10,0 mL), ha sido adicionado NaNO<sub>2</sub> (30,1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C por 3 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), el pH de la mezcla ha sido ajustado para 8 por medio de la adición de solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El residuo obtenido ha sido diluido con H<sub>2</sub>O (50,0 mL) y extraído con lacOEt (30,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida. Han sido obtenidos 1,80 g (86,0% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido amarillo, que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa VII-D-v:

*Intermedio VII-4:*



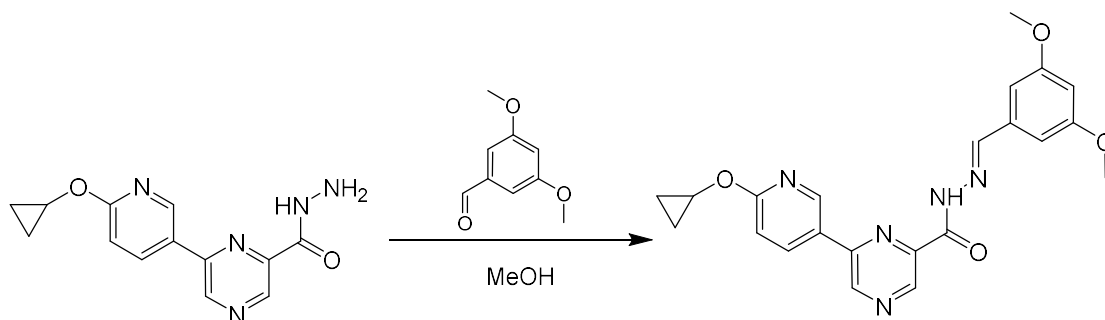
**[0088]** En un matraz de fondo redondo que contiene 7-metoxi-4-nitroso-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[1,4]oxazepina (8,64 mmol) en AcOH (10,0 mL) y H<sub>2</sub>O (10,0 mL), ha sido adicionado Zn (48,1 mmol) en porciones, a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 20 °C por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla ha sido filtrada y el pH de la fase orgánica ha sido ajustado para 8 por medio de la adición de solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El residuo obtenido ha sido diluido con H<sub>2</sub>O (20,0 mL) y extraído con lacOEt (20,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida. Han sido obtenidos 700 mg (41,6% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un aceite amarillo, que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Intermedios de la fórmula II:**

**[0089]** Siguiendo el Esquema general 1, son presentados los intermedios de la fórmula II, sin embargo, tales métodos no tienen carácter limitativo.

### **Método II–A**

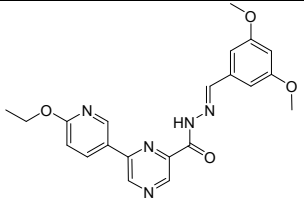
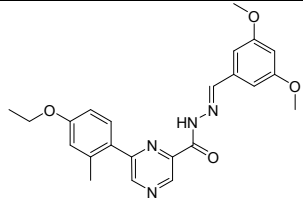
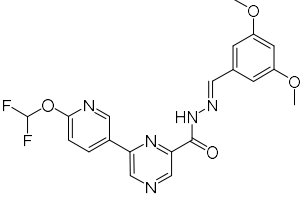
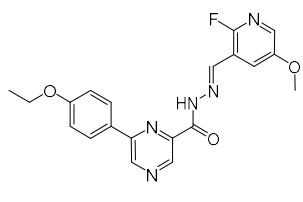
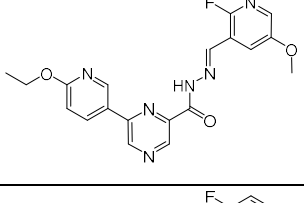
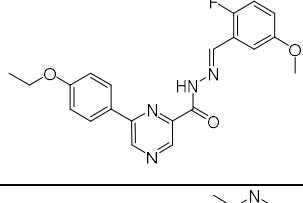
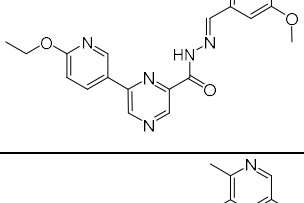
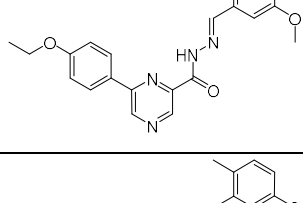
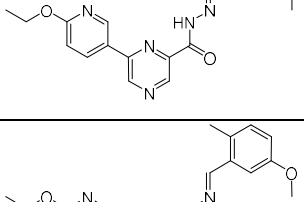
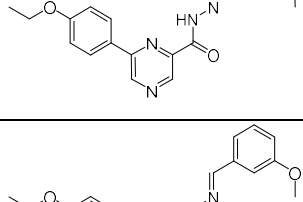
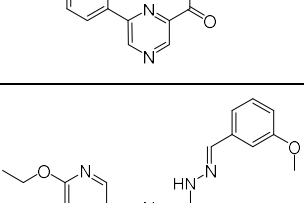
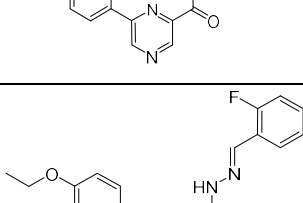
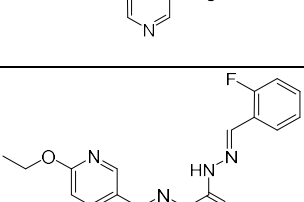
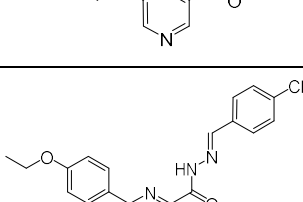
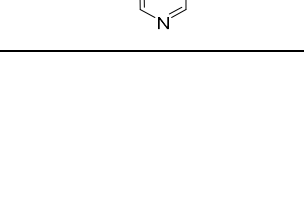
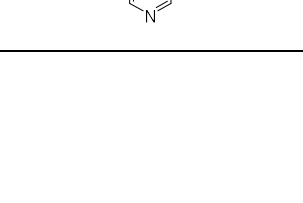
*Intermedios II–1 a II–23:*



**[0090]** En un matraz de fondo redondo, que contiene 6–(6–ciclo propoxi piridin–3–il)pirazin–2–carbohidrazida (1,11 mmol) en metanol (3 mL) ha sido adicionado 3,5–dimetoxi benzaldehído (1,16 mmol). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a 60 °C por 12 horas. Después del término de la reacción, la mezcla ha sido filtrada, el residuo lavado con MeOH (5 mL) y el filtrado ha sido concentrado bajo presión reducida. Han sido obtenidos 400 mg del producto de interés (86,1% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Tabla 8.** Intermedios obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo el Método II–A.

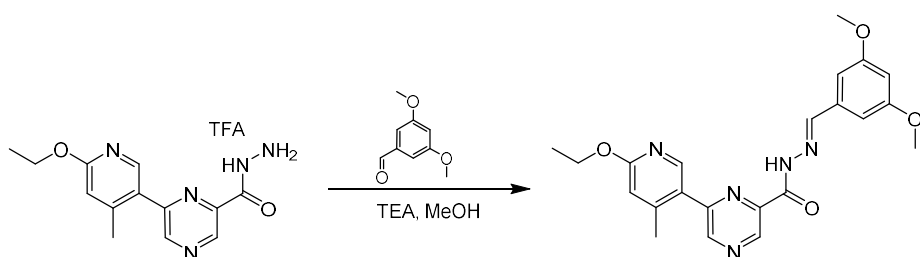
| Intermedio | Estructura | Intermedio | Estructura |
|------------|------------|------------|------------|
| II–1       |            | II–12      |            |
| II–2       |            | II–13      |            |

| Intermedio | Estructura                                                                          | Intermedio | Estructura                                                                            |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| II-3       |    | II-14      |    |
| II-4       |    | II-15      |    |
| II-5       |    | II-16      |    |
| II-6       |   | II-17      |   |
| II-7       |  | II-18      |  |
| II-8       |  | II-19      |  |
| II-9       |  | II-20      |  |
| II-10      |  | II-21      |  |

| Intermedio | Estructura | Intermedio | Estructura |
|------------|------------|------------|------------|
| II-11      |            | II-22      |            |
| II-12      |            | II-23      |            |

### **Método II-B**

*Intermedios II-24 e II-25:*



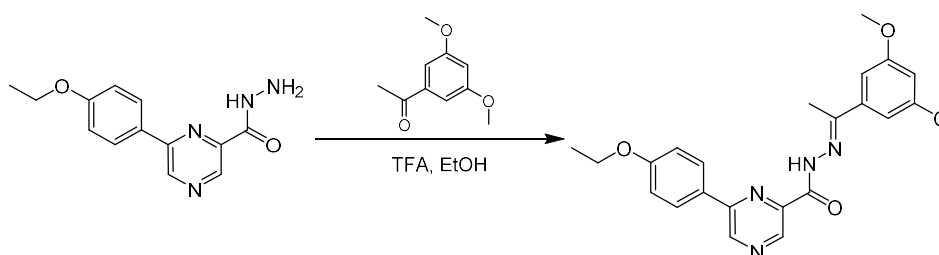
**[0091]** En un matraz de fondo redondo que contiene 6-(6-etoxi-4-metil piridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida (3,41 mmol) en metanol (20 mL) han sido adicionados TEA (3,41 mmol) y 3,5-dimetoxibenzaldehído (3,75 mmol). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a 50 °C por 12 horas. Después del término de la reacción, la mezcla ha sido filtrada, el residuo lavado con MeOH (5 mL) y el filtrado ha sido concentrado bajo presión reducida. Han sido obtenidos 1,2 g del producto de interés (80,2% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Tabla 9.** Intermedios obtenidos, a partir de los reactivos correspondientes siguiendo el Método II-B.

| Intermedio | Estructura |
|------------|------------|
| II-24      |            |
| II-25      |            |

### **Método II-C**

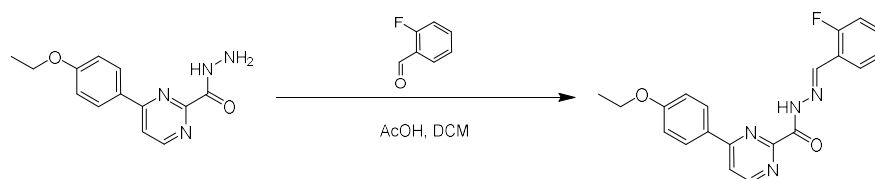
*Intermedio II-26:*



**[0092]** En un matraz de fondo redondo que contiene 6-(4-etoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (3,87 mmol) en etanol (15 mL) han sido adicionados TFA (7,74 mmol), 1-(3,5-dimetoxi fenil) etanona (4,07 mmol) y tamiz molecular 4A (3,87 mmol). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a 90 °C por 16 horas. Después del término de la reacción, la mezcla ha sido diluida en DCM (20 mL), el precipitado formado ha sido filtrado y lavado con DCM y el filtrado resultante ha sido concentrado bajo presión reducida. Han sido obtenidos 1,55 g del producto de interés (95,2% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco que ha sido utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional.

### **Método II-D**

*Intermedios II-27 a II-32:*



**[0093]** En un matraz de fondo redondo que contiene 4-(4-etoxifenil)pirimidina-2-carbohidrazida (3,10 mmol) y 2-fluoro benzaldehído (3,25 mmol) en DCM (8,0 mL) ha sido adicionado AcOH (3,10 mmol). La mezcla de reacción ha sido mantenida bajo agitación a temperatura ambiente por 1 hora. Después del término de la reacción, la mezcla ha sido concentrada y el residuo obtenido ha sido triturado con MTBE (5,0 mL). Han sido obtenidos 1,1 g del producto de interés (97,5% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

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

| Intermedio | Estructura | Intermedio | Estructura |
|------------|------------|------------|------------|
| II-27      |            | II-30      |            |
| II-28      |            | II-31      |            |
| II-29      |            | II-32      |            |

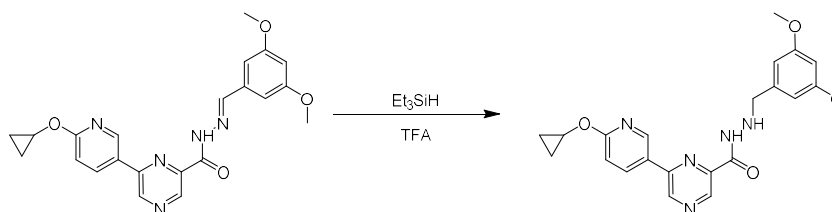
## Ejemplos

**[0094]** Los ejemplos a continuación, descriptos detalladamente, sirven para ilustrar formas de realización de la presente invención sin poseer, no obstante, cualquier carácter limitativo al alcance de protección de la misma.

**[0095]** El(los) compuesto(s) de la fórmula general I de la presente invención han

sido obtenidos a partir de la reducción de los intermedios de la fórmula II utilizando-se o no catálisis ácida y agentes de reducción, como descripto anteriormente. Las metodologías de preparación de los intermedios II–V están esquematizadas en el Esquema general 1, pero no se limitando a las mismas.

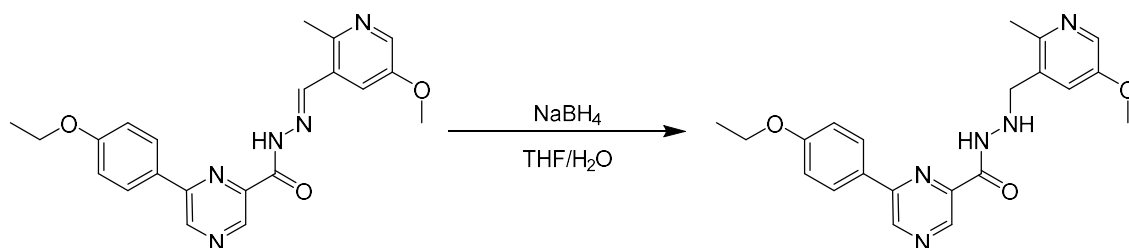
**Ejemplo 1.** 6–(6–ciclopropoxipiridin–3–il)–*N'*–(3,5–dimetoxibencil)pirazin–2–carbohidrazida.



**[0096]** En un matraz de fondo redondo que contiene (*E*)-6-(6–ciclopropoxipiridin–3–il)–*N'*–(3,5–dimetoxibencilideno)pirazin–2–carbohidrazida (953,7  $\mu$ mol) en TFA (4,0 mL), ha sido adicionado Et<sub>3</sub>SiH (1,91 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido concentrada bajo presión reducida, el residuo ha sido diluido en H<sub>2</sub>O (10 mL), el pH ha sido ajustado para 8 por medio de la adición de solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla ha sido extraída con lacOEt (5,0 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida. El residuo obtenido ha sido purificado por prep–TLC (éter de petróleo/AcOEt: 20/1  $\rightarrow$  2/1). Han sido obtenidos 260 mg (64,6% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido amarillo.

**[0097]** Los compuestos 1–5, 7–10, 14–16, 22, 24–33, 39–44, 49 y 51–53, de acuerdo a la Tabla 11, son obtenidos por medio del procedimiento descripto para el Ejemplo 1, cambiando los intermedios II e III correspondientes.

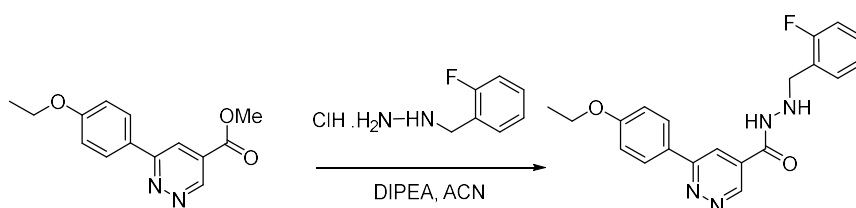
**Ejemplo 2.** 6–(4–etoxifenil)–*N'*–((5–metoxi–2–metilpiridin–3–il)metil)pirazin–2–carbohidrazida.



**[0098]** En un matraz de fondo redondo que contiene (*E*)-6-(4-etoxifenil)-*N'*-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metileno)pirazin-2-carbohidrazida (1,15 mmol) en THF (50,0 mL) y H<sub>2</sub>O (10,0 mL), ha sido adicionado NaBH<sub>4</sub> (6,34 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido resfriada a 0 °C y el pH ha sido ajustado para 8 por medio de la adición de solución de HCL (2N). El precipitado formado ha sido filtrado y triturado con DCM/ metanol (10/1). Han sido obtenidos 200 mg (42,7% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido amarillo.

**[0099]** Los compuestos 18, 34, 48, 50, de acuerdo a la Tabla 11, son obtenidos por medio del procedimiento descrito para el Ejemplo 1, cambiando los intermedios II e III correspondientes.

**Ejemplo 3.** 6-(4-etoxifenil)-*N'*-(2-fluorobencil)piridazina-4-carbohidrazida.

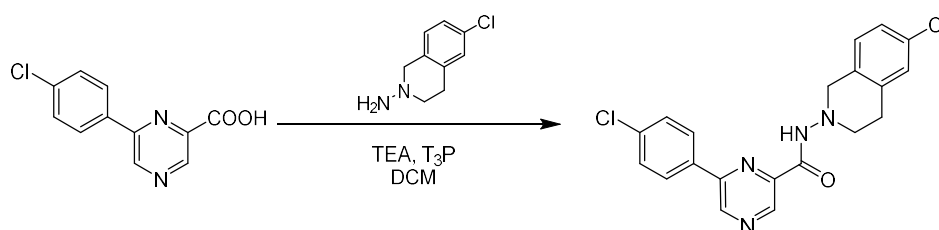


**[0100]** En un matraz de fondo redondo que contiene metil 6-(4-etoxifenil)piridazina-4-carboxilato (3,87 mmol) e clorhidrato de (2-fluorobencil)hidrazina (4,64 mmol) en ACN (10,0 mL) y H<sub>2</sub>O (10,0 mL), ha sido adicionado DIPEA (5,0 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a 100 °C por 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido diluida en agua (25 mL) y extraída con DCM (25 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida y el residuo ha sido

purificado por prep-HPLC. Han sido obtenidos 160 mg (11,2% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido blanco.

**[0101]** Los compuestos 46 y 47, de acuerdo a la Tabla 11, son obtenidos por medio del procedimiento descrito para el Ejemplo 1, cambiando los intermedios II e III correspondientes.

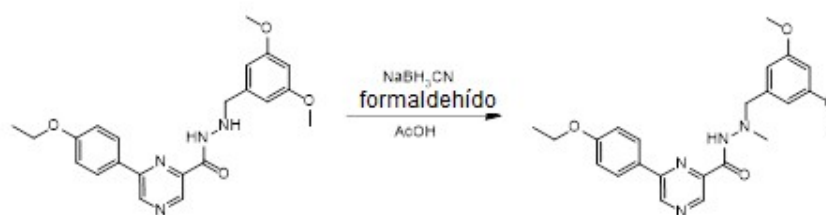
**Ejemplo 4.** *N*-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-6-(4-chlorofenil)pirazin-2-carboxamida



**[0102]** En un matraz de fondo redondo que contiene ácido 6-(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (2,56 mmol) en DCM (6,0 mL), han sido adicionados T<sub>3</sub>P (3,84 mmol), 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-amina (2,81 mmol) y TEA (5,11 mmol), a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido diluida en agua (10 mL) y extraída con DCM (10 mL x 2). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida y el residuo ha sido purificado por prep-HPLC ([H<sub>2</sub>O(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 35%-70%). Han sido obtenidos 260 mg (25,4% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido blanco.

**[0103]** Los compuestos 6, 11-13, 45 y 47, de acuerdo a la Tabla 11, son obtenidos por medio del procedimiento descrito para el Ejemplo 1, cambiando los intermedios II e III correspondientes.

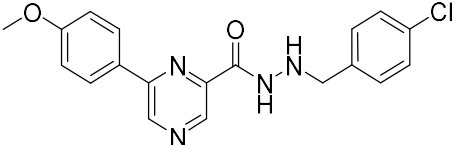
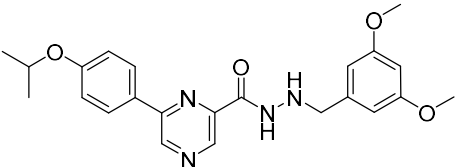
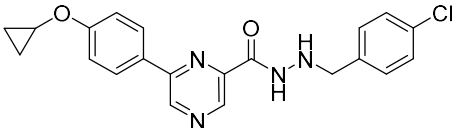
**Ejemplo 5.** *N'*-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-etoxifenil)-*N'*-metilpirazin-2-carbohidrazida

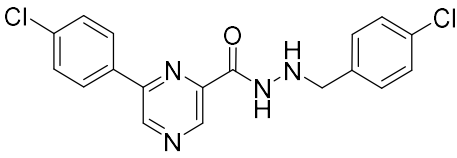
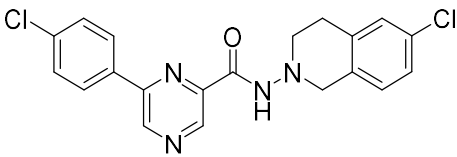


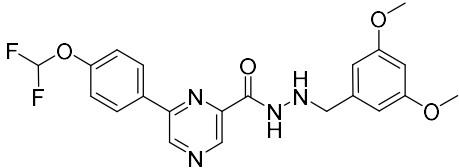
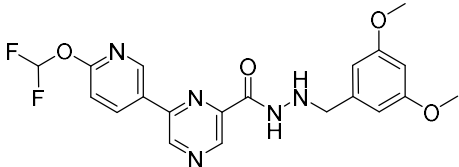
**[0104]** En un matraz de fondo redondo que contiene *N'*-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-etoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida (1,05 mmol) en DCM (15,0 mL), han sido adicionados  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3,16 mmol) y formaldehído (10,5 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla ha sido diluida en agua (20 mL) y extraída con DCM (5 mL x 3). La fase orgánica ha sido concentrada bajo presión reducida y el residuo ha sido purificado por columna cromatográfica ( $[\text{H}_2\text{O}(\text{NH}_4\text{HCO}_3)\text{--ACN}]$ ; B%: 37%–67%). Han sido obtenidos 278 mg (62,5% de rendimiento) del producto de interés en la forma de un sólido blanco.

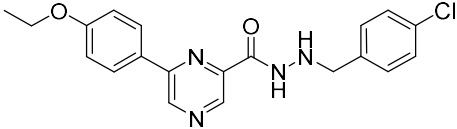
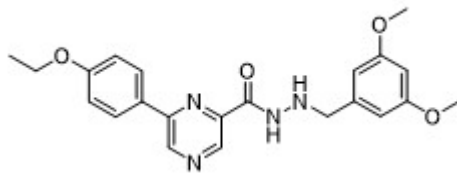
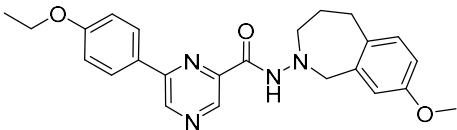
**Tabla 11.** Compuestos obtenidos, siguiendo el Esquema 1

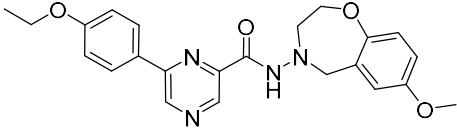
| Nº del compuesto | Estructura                                                                      | $^1\text{H}$ -RMN / MS(m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                | <p><i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-metoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida</p> | $^1\text{H}$ -RMN, 400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$<br>$\delta$ = 10,43 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,38 – 8,32 (m, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 6,61 (d, $J$ = 2,2 Hz, 2H), 6,38 (t, $J$ = 2,3 Hz, 1H), 5,58 (br s, 1H), 4,01 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 6H). |

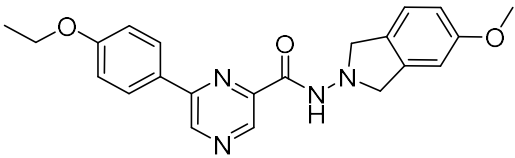
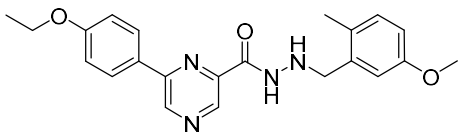
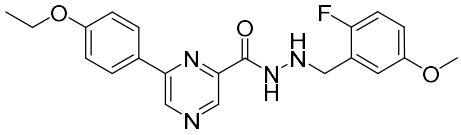
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                              | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2                |  <p><i>N'</i>-(4-clorobencil)-6-(4-metoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida</p>            | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 3,87 (s, 3 H) 4,08 (s, 2 H) 7,08 – 7,15 (m, 2 H) 7,37 – 7,43 (m, 2 H) 7,44 – 7,50 (m, 2 H) 8,30 – 8,40 (m, 2 H) 8,97 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 369,0.                                                                                                                                     |
| 3                |  <p><i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-isopropoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,46 – 10,36 (m, 1H), 9,42 – 9,31 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,39 – 8,24 (m, 2H), 7,13 – 7,01 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,42 – 6,32 (m, 1H), 5,57 (q, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,84 – 4,68 (m, 1H), 4,01 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 423,4. |
| 4                |  <p><i>N'</i>-(4-clorobencil)-6-(4-ciclopropoxifenil)pirazin-2-</p>                  | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,42 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,39 –                                                                                                                                                                                                                                                           |

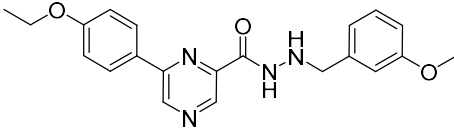
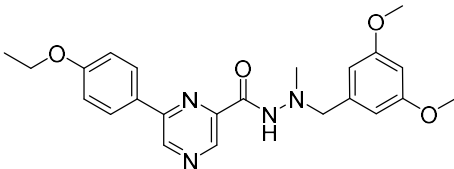
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                          | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | carbohidrazida                                                                                                                                                                      | 8,31 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 5,65 (q, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (tt, <i>J</i> = 2,9, 6,0 Hz, 1H), 0,90 – 0,80 (m, 2H), 0,74 – 0,68 (m, 2H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 395,0.                                                                            |
| 5                |  <p><i>N'</i>-(4-clorobencil)-6-(4-clorofenil)pirazin-2-carbohidrazida</p>                       | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,54 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 5,67 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 373,0. |
| 6                |  <p><i>N</i>-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6-(4-clorofenil)pirazin-2-carboxamida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,24 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,33 – 7,11 (m, 3H), 4,15 (s, 2H),                                                                                                                            |

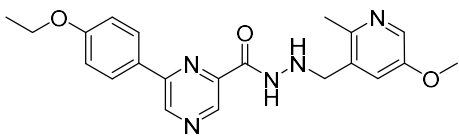
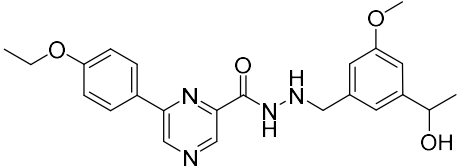
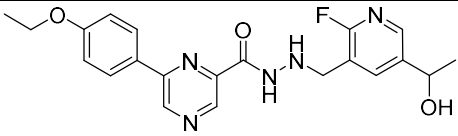
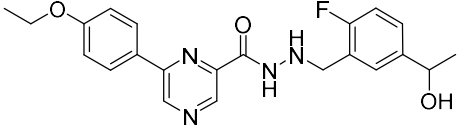
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                           | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                      | 3,26 (br t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 2,99 (br t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 399,0.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 7                |  <p>6-(4-(difluorometoxi)fenil)-<i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>          | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,50 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,64 – 7,16 (m, 3H), 6,60 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 6,38 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,77 – 5,44 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,71 (s, 6H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 431,4.                                                                                           |
| 8                |  <p>6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,60 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,30 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,95 (dd, <i>J</i> = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,83 (t, <i>J</i> = 72,5 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,68 – 6,31 (m, 3H), 5,61 (q, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,02 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 6H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 431,1. |

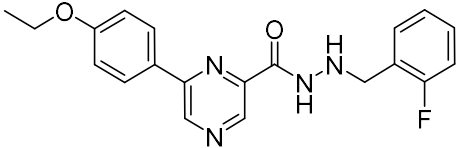
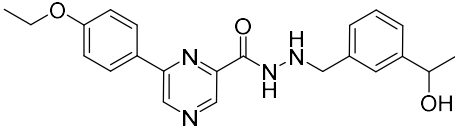
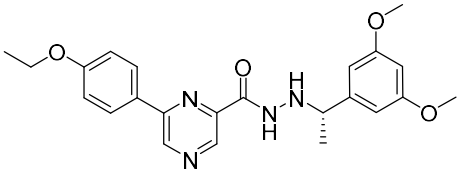
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                         | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9                |  <p><i>N'</i>-(4-clorobencil)-6-(4-etoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida</p>        | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,43 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,42 – 8,28 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 4,14 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,54 – 2,53 (m, 1H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 383,0.                                          |
| 10               |  <p><i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-etoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,49 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 6,39 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,13 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 409,0. |
| 11               |  <p>6-(4-etoxifenil)-<i>N</i>-(8-metoxi-1,3,4,5-</p>                            | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, CDCl <sub>3</sub><br>$\delta$ = 9,19 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                                     |

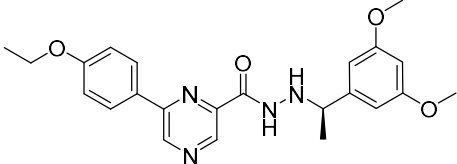
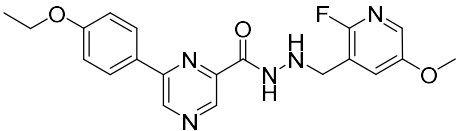
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                              | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | tetrahidro-2H-benzo[c]azepin-2-il)pirazin-2-carboxamida                                                                                                                                 | 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 2,7, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 4,35 (br s, 2H), 4,14 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 3,01 – 2,93 (m, 2H), 1,83 – 1,77 (m, 2H), 1,49 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 419,2. |
| 12               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)pirazin-2-carboxamida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, CDCl <sub>3</sub><br>δ = 9,12 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 3H), 6,74 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 421,2. |

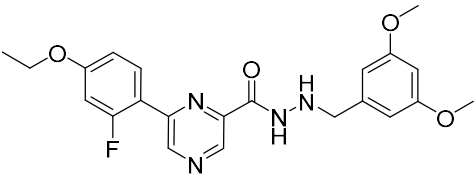
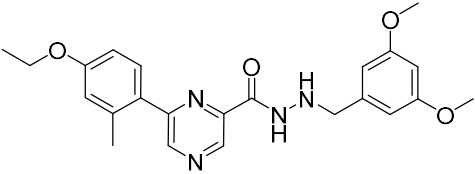
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                      | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N-(5-metoxiisindolin-2-il)pirazin-2-carboxamida</p>       | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 1,37 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 4,14 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H) 4,37 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H) 6,83 – 6,89 (m, 2 H) 7,08 – 7,20 (m, 3 H) 4,37 (s, 2 H) 4,20 (s, 2 H) 8,37 – 8,40 (m, 2 H) 9,01 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 391,2.              |
| 14               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N'-(5-metoxi-2-metilbencil)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 1,37 (t, <i>J</i> = 6,94 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,91 – 4,20 (m, 4 H) 5,46 (s, 1 H) 6,74 (dd, <i>J</i> = 8,38, 2,75 Hz, 1 H) 6,86 – 7,20 (m, 4 H) 8,36 (d, <i>J</i> = 8,88 Hz, 2 H) 8,99 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,50 (d, <i>J</i> = 6,38 Hz, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 393,4. |
| 15               |                                                                              | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 2,18 – 2,33 (m, 3                                                                                                                                                                                                                                                                               |

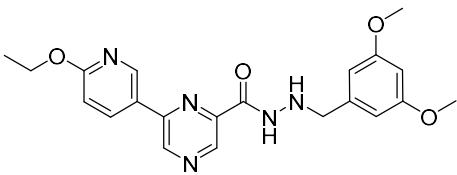
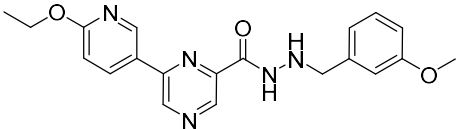
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                           | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | 6-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluoro-5-metoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida                                                                                                | H) 3,53 (s, 3 H) 7,05 – 7,73 (m, 7 H) 8,08 – 8,17 (m, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 11,10 – 11,19 (m, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 397,4.                                                                                                                                                                         |
| 16               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N'-(3-metoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>               | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ = 1,37 (t, J = 6,94 Hz, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,96 – 4,21 (m, 4 H) 5,55 (q, J = 6,21 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 12,13 Hz, 6 H) 8,33 (d, J = 8,88 Hz, 2 H) 8,84 (d, J = 4,50 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 10,34 – 10,61 (m, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 379,4. |
| 17               |  <p>N'-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-etoxifenil)-N'-metilpirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, CDCl <sub>3</sub><br>δ = 9,23 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,98 – 7,83 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,42 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,22 – 4,02 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H).                           |

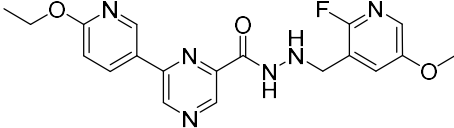
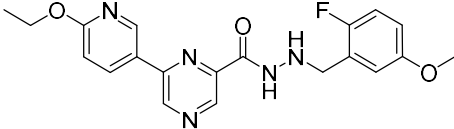
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                              | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                         | [M+H] <sup>+</sup> : 423,5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 18               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N'-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)pirazin-2-carbohidrazida</p>              | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 1,30 (t, <i>J</i> = 6,94 Hz, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,04 (q, <i>J</i> = 6,84 Hz, 2 H) 4,20 (d, <i>J</i> =1,38 Hz, 2 H) 6,94 (d, <i>J</i> = 8,88 Hz, 2 H) 7,22 – 7,32 (m, 1 H) 7,47 (br d, <i>J</i> = 5,38 Hz, 1 H) 7,59 (d, <i>J</i> = 3,13 Hz, 1 H) 7,92 (d, <i>J</i> = 8,88 Hz, 2 H) 8,12 (d, <i>J</i> = 2,88 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 394,1. |
| 19               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N'-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 20               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N'-((2-fluoro-5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metil)pirazin-2-carbohidrazida</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 21               |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

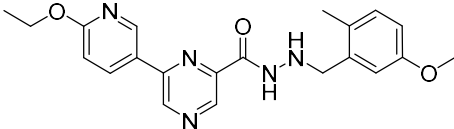
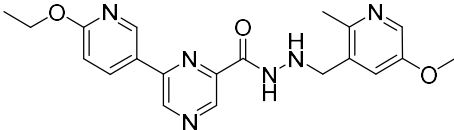
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                          | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | 6-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)bencil)pirazin-2-carbohidrazida                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 22               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluorobencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>                               | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 1,37 (t, <i>J</i> = 6,94 Hz, 3 H) 4,05 – 4,17 (m, 4 H) 5,49 – 5,66 (m, 1 H) 7,02 – 7,21 (m, 4 H) 7,27 – 7,38 (m, 1 H) 7,47 – 7,64 (m, 1 H) 8,35 (d, <i>J</i> = 8,75 Hz, 2 H) 8,96 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 10,51 (d, <i>J</i> = 6,50 Hz, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 367,4. |
| 23               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N'-(3-(1-hidroxietil)bencil)pirazin-2-carbohidrazida.</p>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 24               |  <p>(S*)-N'-(1-(3,5-dimetoxifenil)etil)-6-(4-etoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida<sup>1</sup></p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, CDCl <sub>3</sub><br>$\delta$ = 9,19 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,94 – 7,78 (m, 2H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 6,67 – 6,58 (m, 2H), 6,42 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 5,33 – 4,77 (m, 1H), 4,23 (q, <i>J</i> = 6,6                                                                                        |

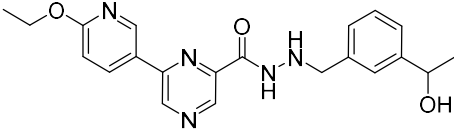
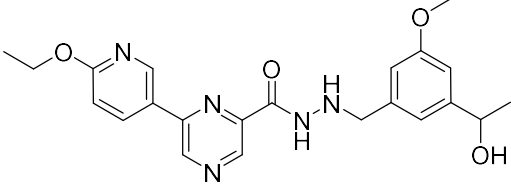
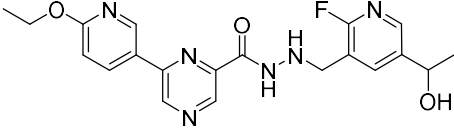
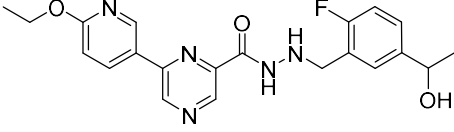
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                                                 | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                                            | Hz, 1H), 4,12 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 1,52 – 1,43 (m, 6H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 423,5.                                                                                                                                                                                                                                   |
| 25               |  <p>(<i>R</i><sup>*</sup>)-<i>N'</i>-(1-(3,5-dimetoxifenil)etil)-6-(4-etoxifenil)pirazin-2-carbohidrazida<sup>1</sup></p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, CDCl <sub>3</sub><br>δ = 9,21 – 9,07 (m, 2H), 7,91 – 7,79 (m, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,62 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,42 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,24 (q, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,12 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,86 – 3,68 (m, 6H), 1,52 – 1,42 (m, 6H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 423,5. |
| 26               |  <p>6-(4-etoxifenil)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metil)pirazin-2-carbohidrazida</p>                       | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ = 1,37 (t, <i>J</i> = 6,94 Hz, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,06 – 4,17 (m, 4 H) 5,83 (q, <i>J</i> = 5,63 Hz, 1 H) 7,07 (d, <i>J</i> = 8,76 Hz, 2 H) 7,74 – 7,78 (m, 2 H) 8,34 (d, <i>J</i> = 8,76 Hz, 2 H) 8,95 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 10,48 (d, <i>J</i> = 6,00 Hz, 1 H).                       |

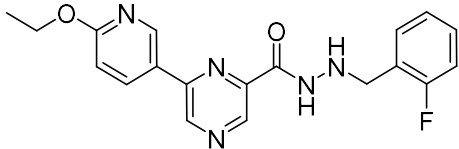
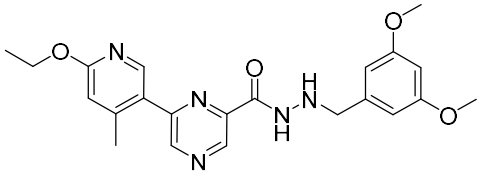
| Nº del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                 | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                            | [M+H] <sup>+</sup> : 398,1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 27               |  <p><i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-etoxi-2-fluorofenil)pirazin-2-carbohidrazida</p>  | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,38 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 9,15 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,42 – 8,22 (m, 1H), 7,09 – 6,90 (m, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,58 (q, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,15 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,03 – 3,97 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,37 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 427,4. |
| 28               |  <p><i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)-6-(4-etoxi-2-metilfenil)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,07 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 9,08 – 8,89 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,99 – 6,83 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,36 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,60 (q, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,09 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,96 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 1,35                             |

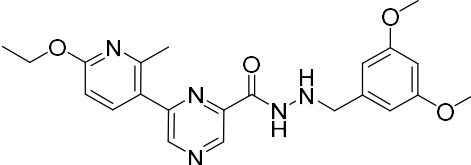
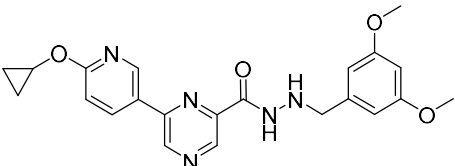
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                              | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                         | (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 423,4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 29               |  <p><i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,52 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,19 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,72 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,37 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 5,58 (q, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,40 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,10 – 3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 409,1. |
| 30               |  <p>6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-(3-metoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>   | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 1,36 (t, <i>J</i> = 7,00 Hz, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 4,04 (br d, <i>J</i> = 5,75 Hz, 2 H) 4,40 (q, <i>J</i> = 7,05 Hz, 2 H) 5,57 (q, <i>J</i> = 6,00 Hz, 1 H) 6,82 (dd, <i>J</i> = 8,19, 2,19 Hz, 1 H) 6,93 – 7,04 (m, 3 H) 7,21 – 7,26 (m, 1 H) 8,72 (dd, <i>J</i> = 8,76,                                                                                                                                        |

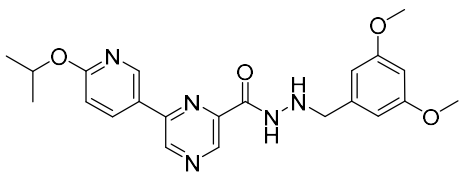
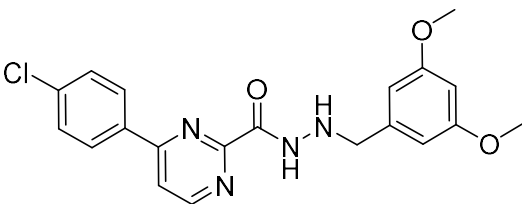
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                          | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                     | 2,50 Hz, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 9,20 (d, <i>J</i> = 2,25 Hz, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 10,55 (br d, <i>J</i> = 6,50 Hz, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 380,4.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 31               |  <p>6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metil)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ = 1,33 – 1,38 (m, 3 H) 3,80 (d, <i>J</i> = 1,50 Hz, 3 H) 4,09 (br d, <i>J</i> = 4,75 Hz, 2 H) 4,37 – 4,43 (m, 2 H) 5,79 – 5,85 (m, 1 H) 6,93 – 6,99 (m, 1 H) 7,71 – 7,79 (m, 2 H) 8,68 – 8,74 (m, 1 H) 9,01 (d, <i>J</i> = 1,25 Hz, 1 H) 9,15 – 9,22 (m, 1 H) 9,42 – 9,48 (m, 1 H) 10,53 (br d, <i>J</i> = 6,38 Hz, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 399,4. |
| 32               |  <p>6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>             | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ = 1,33 – 1,40 (m, 3 H) 3,71 (br s, 3 H) 4,09 (br s, 2 H) 4,37 – 4,44 (m, 2 H) 5,65 (br d, <i>J</i> = 1,38 Hz, 1 H) 6,79 – 6,86 (m, 1 H)                                                                                                                                                                                                                  |

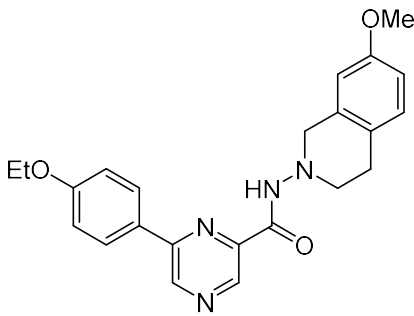
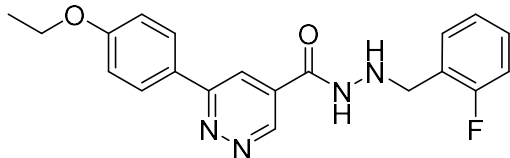
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                           | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                      | 6,93 – 6,99 (m, 1 H)<br>7,04 – 7,16 (m, 2 H)<br>8,68 – 8,75 (m, 1 H)<br>9,00 – 9,05 (m, 1 H)<br>9,19 (br s, 1 H) 9,42 – 9,48 (m, 1 H) 10,52 – 10,59 (m, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 398,4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 33               |  <p>6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-(5-metoxi-2-metilbencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>              | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 1,36 (t, <i>J</i> = 7,07 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,01 (d, <i>J</i> = 6,25 Hz, 2 H) 4,41 (q, <i>J</i> = 7,09 Hz, 2 H) 5,41 (q, <i>J</i> = 6,38 Hz, 1 H) 6,74 (dd, <i>J</i> = 8,25, 2,75 Hz, 1 H) 6,94 – 7,03 (m, 2 H) 7,07 (d, <i>J</i> = 8,38 Hz, 1 H) 8,73 (dd, <i>J</i> = 8,76, 2,50 Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 9,21 (d, <i>J</i> = 2,13 Hz, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 10,58 (d, <i>J</i> = 6,50 Hz, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 394,4. |
| 34               |  <p>6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 1,31 – 1,37 (m, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,30 (d, <i>J</i> =                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

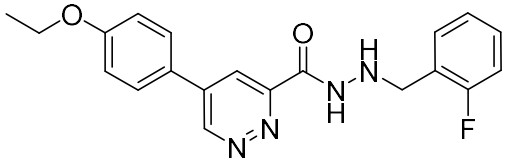
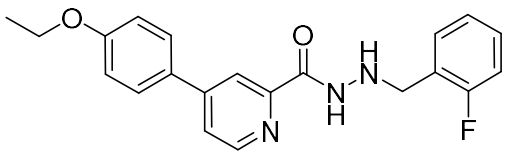
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                                     | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                      |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | carbohidrazida                                                                                                                                                                                 | 1,50 Hz, 2 H) 4,37 (q, J = 7,05 Hz, 2 H) 6,89 (d, J = 8,75 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 6,13 Hz, 1 H) 7,58 – 7,70 (m, 2 H) 8,18 (d, J = 3,00 Hz, 1 H) 8,49 (dd, J = 8,76, 2,50 Hz, 1 H) 8,66 – 8,75 (m, 2 H) 10,93 (s, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 395,4. |
| 35               |  <p>6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(3-(1-hidroxietil)bencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>                        |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 36               |  <p>6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>              |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 37               |  <p>6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metil)pirazin-2-carbohidrazida</p> |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 38               |  <p>6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)bencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>              |                                                                                                                                                                                                                                                      |

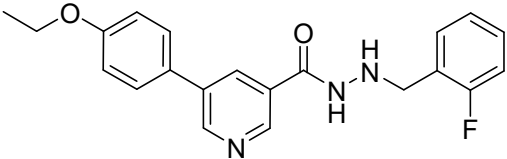
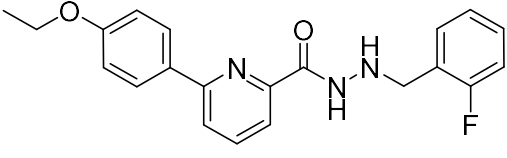
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                 | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | hidroxietil)bencil)pirazin-2-carbohidrazida                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 39               |  <p>6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(2-fluorobencil)pirazin-2-carbohidrazida</p>               | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 1,37 (q, <i>J</i> = 7,09 Hz, 3 H) 4,12 (br s, 2 H) 4,37 – 4,46 (m, 2 H) 5,57 – 5,67 (m, 1 H) 6,93 – 7,01 (m, 1 H) 7,12 – 7,22 (m, 2 H) 7,27 – 7,37 (m, 1 H) 7,52 – 7,60 (m, 1 H) 8,69 – 8,77 (m, 1 H) 8,99 – 9,05 (m, 1 H) 9,21 (br d, <i>J</i> = 4,88 Hz, 1 H) 9,46 (br d, <i>J</i> = 7,88 Hz, 1 H) 10,59 (br t, <i>J</i> = 6,82 Hz, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 368,3. |
| 40               |  <p>N'-(3,5-dimetoxibencil)-6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 9,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 2H), 6,44 – 6,37 (m, 1H), 4,44 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 423,4.                                                                                                                   |

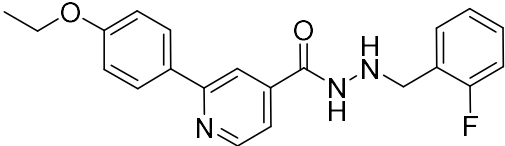
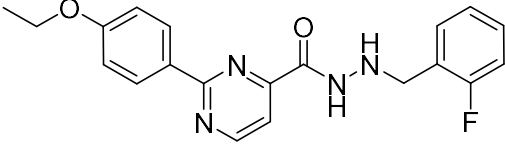
| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                       | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 41               |  <p><i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)-6-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida</p>  | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,15 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,86 – 6,74 (m, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,36 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 5,60 (q, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,37 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,49 (br s, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 423,4. |
| 42               |  <p>6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,52 (br d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (br dd, <i>J</i> = 1,7, 8,6 Hz, 1H), 7,02 (br d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,37 (br s, 1H), 5,66 – 5,49 (m, 1H), 4,31 (br d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 4,01 (br d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 0,89 –                                                                                |

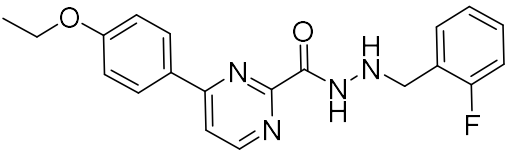
| Nº del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                   | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                              | 0,62 (m, 4H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 421,4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 43               |  <p><i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)pirazin-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 10,52 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,19 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,37 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,58 (q, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,35 (q, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,01 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 6H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 423,4. |
| 44               |  <p>4-(4-clorofenil)-<i>N'</i>-(3,5-dimetoxibencil)pirimidina-2-carbohidrazida</p>        | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ 10,44 (s, 1H), 8,99 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,43 – 8,36 (m, 2H), 8,24 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,38 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (s, 6H).                                                                                                                                                                                                    |

| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                                  | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N-(7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirazin-2-carboxamida</p> | <sup>1</sup> H-RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ = 1,36 ( t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H) 2,87 – 2,90 (m, 2 H), 3,21 – 3,24 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 4,09 – 4,15 ( m, 4 H), 6,67 – 6,76 (m, 2 H), 7,01 – 7,09 (m, 3 H) 8,32 – 8,34 (m, 2 H), 8,99 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 405,2.                                          |
| 46               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluorobencil)piridazina-4-carbohidrazida</p>                  | <sup>1</sup> H RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>$\delta$ : 10,55 (br s, 1H), 9,35 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,16–8,12 (m, 2H), 7,53–7,49 (m, 1H), 7,36–7,31 (m, 1H), 7,20–7,17 (m, 4 H), 5,76 (br s, 1H), 4,14 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 4,11–4,08 (m, 2H), 1,38 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 367,21. |

| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                               | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 47               |  <p>5-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluorobencil)piridazina-3-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ: 11,71 (s, 1H), 10,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99–7,95 (m, 2H), 7,59–7,55 (m, 1H), 7,32–7,28 (m, 1H), 7,18–7,09 (m, 4H), 5,69 (dd, J = 6,0 Hz, 12,0 Hz, 1H), 4,15 (m, 4H), 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 367,24.              |
| 48               |  <p>4-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluorobencil)picolinohidrazida</p>         | <sup>1</sup> H RMN, 400 MHz, CDCl <sub>3</sub><br>δ 8,51 (d, J = 5,14 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,35 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 5,07, 1,77 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,08 (t, J = 9,17 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 1,46 (t, J = 6,97 Hz, 3H). |

| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                       | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                  | [M+H] <sup>+</sup> : 366,1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 49               |  <p>5-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluorobencil)nicotinohidrazida</p>   | <sup>1</sup> H RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ 10,29 (br d, <i>J</i> = 6,13 Hz, 1H), 8,97 (d, <i>J</i> = 2,13 Hz, 1H), 8,84 (d, <i>J</i> = 1,88 Hz, 1H), 8,32 (t, <i>J</i> = 2,06 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,50 (td, <i>J</i> = 7,60, 1,81 Hz, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,76 Hz, 2H), 5,64 (br d, <i>J</i> = 5,63 Hz, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 4H), 1,35 (t, <i>J</i> = 6,94 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 366,1. |
| 50               |  <p>6-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluorobencil)picolinohidrazida</p> | <sup>1</sup> H RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ 10,24 (d, <i>J</i> = 6,75 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,76 Hz, 2H), 8,10 – 8,04 (m, 1H), 7,98 (t, <i>J</i> = 7,82 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,38 Hz, 1H), 7,55 (td, <i>J</i> = 7,63, 1,63 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> =                                                                                                                                             |

| N° del compuesto | Estructura                                                                                                                                                 | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                            | 8,88 Hz, 2H), 5,54 (q, <i>J</i> = 6,21 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 4H), 1,36 (t, <i>J</i> = 6,94 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 366,1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 51               |  <p>2-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluorobencil)isonicotinohidrazida</p>         | <sup>1</sup> H RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ 10,40 (d, <i>J</i> = 6,25 Hz, 1H), 8,72 (dd, <i>J</i> = 5,00, 0,63 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 – 8,03 (m, 2H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 5,00, 1,50 Hz, 1H), 7,50 (td, <i>J</i> = 7,60, 1,81 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 5,67 (q, <i>J</i> = 5,50 Hz, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 4H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,00 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 366,1. |
| 52               |  <p>2-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluorobencil)pirimidina-4-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ 10,65 (br d, <i>J</i> = 6,38 Hz, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 4,88 Hz, 1H), 8,59 – 8,53 (m, 2H), 7,75 (d, <i>J</i> = 4,88 Hz, 1H), 7,54 (td, <i>J</i> = 7,66, 1,81 Hz, 1H), 7,32 (tdd, <i>J</i> =                                                                                                                                                                                           |

| Nº del compuesto | Estructura                                                                                                                                                 | <sup>1</sup> H-RMN / MS(m/z) [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                            | 7,69, 7,69, 5,63, 1,75 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 5,63 (q, <i>J</i> = 6,25 Hz, 1H), 4,17 – 4,09 (m, 4H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,00 Hz, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 367,1.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 53               |  <p>4-(4-etoxifenil)-N'-(2-fluorobencil)pirimidina-2-carbohidrazida</p> | <sup>1</sup> H RMN, 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub><br>δ 10,39 (d, <i>J</i> = 6,75 Hz, 1H), 8,86 (d, <i>J</i> = 5,38 Hz, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,88 Hz, 2H), 8,11 (d, <i>J</i> = 5,50 Hz, 1H), 7,55 (td, <i>J</i> = 7,63, 1,75 Hz, 1H), 7,32 (tdd, <i>J</i> = 7,71, 7,71, 5,60, 1,75 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2 H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,01 Hz, 2H), 5,61 (q, <i>J</i> = 6,09 Hz, 1H), 4,18 – 4,07 (m, 4H), 1,37 (s, 3H).<br>[M+H] <sup>+</sup> : 367,1. |

<sup>1</sup> Estereoquímica Relativa

### **Ejemplo 3. Ensayos *in vitro*:**

**[0105]** Los ensayos biológicos han sido realizados en células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan los canales de sodio humanos Nav 1.8 o Nav 1.7 de forma estable.

**[0106]** El protocolo experimental *voltage-clamp* utilizando a configuración de células entera ha sido establecido en la plataforma automatizada ScreenPatch® 384P (SP384PE, Nanion Technologies, Livingston, NJ) y el registro de los resultados ha sido realizado con un Nanion 384–well Patch Clamp chip (NPC) (Nanion Technologies, Livingston, NJ).

**[0107]** Compuestos de la fórmula I han sido diluidos en ocho concentraciones en la solución extracelular compuesta por solución fisiológico salina, tamponada con HEPES (mM): NaCl, 137; KCl, 4; CaCl<sub>2</sub>, 3,8; MgCl<sub>2</sub>, 1; HEPES, 10; Glucosa, 10; pH 7,4. La solución extracelular es compuesta por (mM) CsCl, 50; CsF, 90; MgCl<sub>2</sub>, 5; EGTA, 5; HEPES, 10; pH 7,2. La duración de la exposición de cada compuesto con las células expresando Nav 1.7 o Nav 1.8, ha sido de, al menos, cinco minutos y los ensayos han sido realizados a temperatura ambiente.

**[0108]** Las medidas de las corrientes de sodio del Nav 1.8 y Nav 1.7 han sido obtenidas utilizando el protocolo de voltaje descrito a continuación.

**[0109]** Una voltaje holding de –100 mV ha sido establecida seguida por una etapa de voltaje de inactivación a –40 mV por 8 segundos, seguido por una etapa de –100 mV por 20 ms, seguida de una etapa de 20 ms para 10 mV para Nav 1.8 o 0 mV para Nav 1.7 (TP1A) antes de retornar para el voltaje de holding de –100 mV.

**[0110]** El protocolo ha sido repetido en una frecuencia de 0,05 Hz y la amplitud de la corriente ha sido cuantificada a lo largo del registro de la fase TP1A. La variación en la amplitud del pico de la corriente ha sido evaluada de acuerdo con la Fórmula descrita a continuación, después de la exposición de las células expresando los canales, a cada concentración de los diferentes compuestos:

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

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

**[0111]** La disminución en la amplitud del pico de la corriente, después de la exposición de las células a los compuestos, ha sido utilizada para calcular el porcentaje de bloqueo relativo de los canales en relación al control positivo de

acuerdo con la Fórmula a continuación:

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

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

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

donde [Ensayo] representa la concentración de la molécula evaluada,  $\text{IC}_{50}$  es la concentración del compuesto que genera 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) bloqueada en cada concentración de la molécula evaluada. Los datos han sido obtenidos por regresión no lineal (*nonlinear least squares*) con XLfit para Excel (Microsoft, Redmond, WA).

**[0112]** Los compuestos han sido testeados en al menos un ensayo para obtención del valor de  $\text{IC}_{50}$ . Para los compuestos que han sido testeados en dos o más ensayos, los resultados son descriptos como el promedio de los valores de  $\text{IC}_{50}$ .

**[0113]** La Tabla 5 presenta la eficacia *in vitro* de compuestos seleccionados frente a Nav 1.8 y Nav 1.7. Valores de  $\text{IC}_{50}$  inferiores a 500 nM están representados con la simbología (+++); valores de  $\text{IC}_{50}$  entre 500 nM y 1000 nM están representados con la simbología (++) , valores de  $\text{IC}_{50}$  superiores a 1000 nM son demostrados con la simbología (+).

**Tabla 5.** Valores de  $\text{IC}_{50}$  de los compuestos de la presente invención en los canales Nav 1.8 y Nav 1.7.

| N° del compuesto | Nav 1.8 $\text{IC}_{50}$ (nM) | Nav 1.7 $\text{IC}_{50}$ (nM) |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1                | ++                            | +                             |
| 2                | +                             | +                             |
| 3                | +++                           | +                             |
| 4                | +                             | +                             |

| N° del compuesto | Nav 1.8 IC <sub>50</sub> (nM) | Nav 1.7 IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 5                | +                             | +                             |
| 6                | +                             | +                             |
| 7                | ++                            | +                             |
| 8                | +++                           | +                             |
| 9                | +                             | +                             |
| 10               | +++                           | ++                            |
| 11               | +                             | +                             |
| 12               | +                             | +                             |
| 13               | +++                           | +                             |
| 14               | +++                           | +                             |
| 15               | +++                           | +                             |
| 16               | +++                           | +                             |
| 17               | +                             | +                             |
| 18               | +++                           | +                             |
| 22               | +++                           | +                             |
| 24               | +                             | +                             |
| 25               | ++                            | +                             |
| 26               | ++                            | +                             |
| 27               | +++                           | +                             |
| 28               | +++                           | +                             |
| 29               | ++                            | +                             |
| 30               | +++                           | +                             |
| 31               | +                             | +                             |
| 32               | +++                           | +                             |
| 33               | +++                           | +                             |
| 34               | +++                           | +                             |
| 39               | +++                           | +                             |
| 40               | +                             | +                             |
| 41               | ++                            | +                             |
| 42               | ++                            | +                             |
| 43               | +++                           | ++                            |

| N° del compuesto | Nav 1.8 IC <sub>50</sub> (nM) | Nav 1.7 IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 44               | +                             | +                             |
| 45               | +++                           | +                             |
| 47               | +                             | +                             |
| 48               | +                             | +                             |
| 49               | +++                           | +                             |
| 50               | +                             | +                             |

**[0114]** A partir de estos resultados, queda comprobada la actividad bloqueadora de Nav 1.7 y/o 1.8, cuya aplicación es prontamente realizada por aquellos versados en la técnica en composiciones farmacéuticas, que pueden comprender uno o más de los mencionados compuestos de la fórmula I, kits, además de usos en el tratamiento de patologías relacionadas al dolor.

**[0115]** En particular, tales resultados indican la posibilidad de uso de los compuestos de la fórmula (I) en la preparación de medicamentos para tratamiento de condiciones como dolor neuropático periférico, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada a la infección viral, neuropatía secundaria a la infiltración de tumor, neuropatía diabética, dolor del miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia postquirúrgica.

**[0116]** Se debe comprender que las formas de realización descritas anteriormente son meramente ilustrativas y que diversas modificaciones a las mismas pueden ser llevadas a cabo por un técnico en el asunto sin apartarse del alcance de la presente invención. Consecuentemente, la presente invención no debe considerarse limitada a las formas de realización ejemplificativas descritas en el presente pedido.