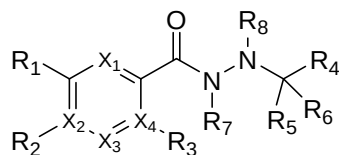


REIVINDICACIONES

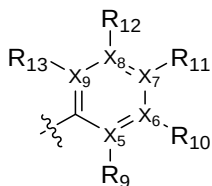
1. COMPUESTO, **caracterizado porque** su fórmula (I) es la siguiente:



Fórmula (I)

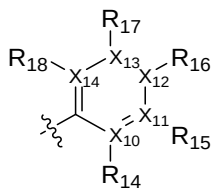
o un sal, hidrato, solvato, éster e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en que:

- 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, 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 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.

2. COMPUESTO, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se selecciona del grupo 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–tetrahydro–2H–benzo[c]azepin–2–il)pirazin–2–carboxamida (Compuesto 11);
- 6–(4–etoxifenil)–*N*–(7–metoxi–2,3–dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin–4(5H)–il)pirazin–2–carboxamida (Compuesto 12);
- 6–(4–etoxifenil)–*N*–(5–metoxiisindolin–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).

3. COMPUESTO, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** es bloqueador de los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y/o Nav 1.8.

4. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, **caracterizada porque** comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I) o de un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo(s), de acuerdo como es definido en cualquiera de

reivindicaciones 1 a 3, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** es formulada como una composición oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular o rectal.

6. USO DE COMPUESTO(S) DE LA FÓRMULA (I), de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** es adecuado para preparar un medicamento para tratar patologías relacionadas al dolor neuropático.

7. USO, de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** las mencionadas patologías son seleccionadas a partir del grupo que comprende 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.

8. MÉTODO DE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN, ALIVIO, SUPRESIÓN Y/O CONTROL de patologías relacionadas al dolor neuropático, **caracterizado porque** es realizada la administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) o un sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo como es definido en cualquiera de reivindicaciones 1 a 3.

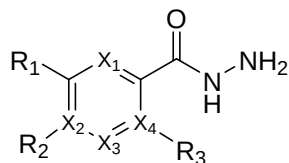
9. MÉTODO, de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** tiene como objetivo el tratamiento o profilaxis de dolor neuropático periférica, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada a la infección viral, neuropatía secundaria a la infiltración de tumor, neuropatía diabética, dolor del miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia postquirúrgica.

10. MÉTODO, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizado porque** la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) sea seleccionada del grupo que comprende vía oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular y rectal.

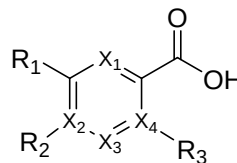
11. PROCESO DE OBTENCIÓN DE COMPUESTO DE LA FÓRMULA

GENERAL (I), de acuerdo como es definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** comprender las etapas:

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

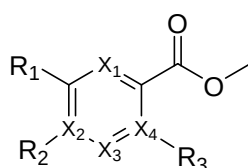


Fórmula IV



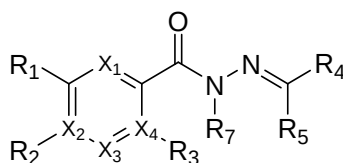
Fórmula VI

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



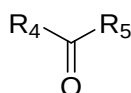
Fórmula V

(b) formación del intermedio de la fórmula II:



Fórmula II

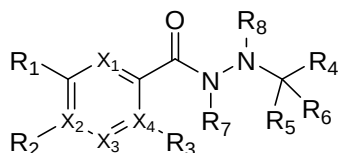
a partir de la condensación entre los intermedios de la fórmula III:



Fórmula III

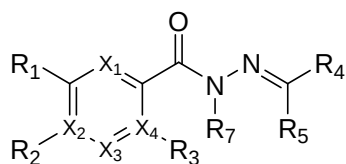
e intermedios de la fórmula IV con o sin presencia de catalizador y un solvente adecuado;

(c) obtención de compuesto de la fórmula I:

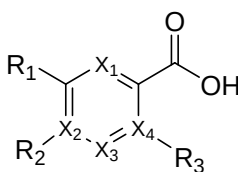


Fórmula (I)

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 la presencia de catalizador y un solvente adecuado:



Fórmula II



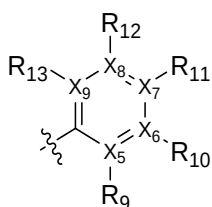
Fórmula VI



Fórmula VII

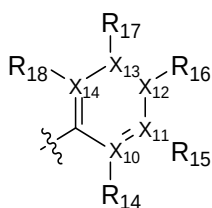
en que:

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



, en que:

- X₅, X₆, X₇, X₈ y X₉ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, en que:
 - cuando al menos uno de los sustituyentes X₅–X₉ es N o CH, el R correspondiente (R₉–R₁₃) es nulo;
- R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁–C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado, ciclo alcoxi C₃–C₇, difluoro metilo, trifluoro metilo, halo alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado;
- R₂ y R₃ son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amina, hidroxilo, y alquilo C₁–C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁–C₆ lineal o ramificado;
- R₄ es:



, en que:

- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃ y X₁₄ 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 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 comprende hidrógeno, alquilo C_1 – C_6 lineal o ramificado.

12. PROCESO, de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa (d) de formación de compuesto(s) de la fórmula (I) en que R_7 es metilo a partir de la reacción de *N*-alquilación de un compuesto obtenido en la etapa (c) con formaldehído.

13. PROCESO, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, **caracterizado porque** el compuesto de la fórmula III de la etapa (b) sea un derivado de acetofenona o un derivado de benzaldehído.

14. PROCESO, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, **caracterizado porque** en la etapa (c) el agente reductor de la etapa sea seleccionado entre trietilsilano o borhidruro de sodio, y el ácido ser TFA.

15. KIT, **caracterizado porque** comprende una composición farmacéutica, conforme definida en la reivindicación 4 y un dispositivo de aplicación.