

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

Campo de la invención

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

Fundamentos de la Invención

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

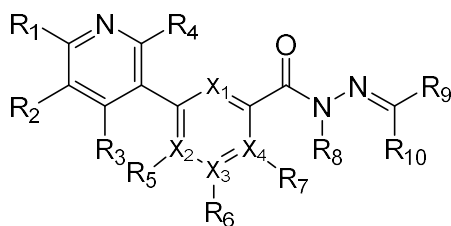
[0013] Además, existen documentos de patente que describen inhibidores duales de Nav 1.7 y 1.8, incluidos WO2018235851, US8629149, JP2017001991 que describen, respectivamente, aminas de piridilo, derivados de oxopiperazina y benzoxazolonas. Sin embargo, todos estos documentos divulgan compuestos con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

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

Sumario de la invención

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

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



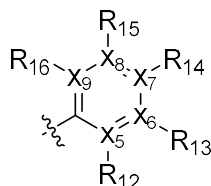
Fórmula (I)

o una sal, hidrato, solvato e isómero del mismo farmacéuticamente aceptables, donde:

- X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
 - cuando al menos uno de los sustituyentes X_2 , X_3 y X_4 es N o CH, al menos uno de R_5 , R_6 y/o R_7 , respectivamente, es nulo, y
 - cuando dos de los sustituyentes X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son nitrógeno, los otros sustituyentes deben ser carbono;
- R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C_2 - C_4 lineal o ramificado), alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, cicloalcoxi C_3 - C_7 , haloalcoxi C_1 - C_6 , hidroxilo haloalquilo C_1 - C_6 , hidroxialcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, difluorometilo, trifluorometilo, azetidinoxilo, azetidinalcoxi C_1 - C_3 , *N*-(alquilo C_1 - C_3 lineal) -azetidinoxilo, *N*-alquilo(lineal) C_1 - C_3 lineal) C_1 - C_3 azetidinalcoxi, carboxilo, éster de carboxialquilo C_1 - C_3 , imidazol, nitrilo, sulfinilo, alquilsulfinilo C_1 - C_6 , sulfonamida, alquilsulfonilamida C_1 - C_6 , *N,N*-(dialquil)sulfonilamida, sulfonylo C_1 - C_6 , alquilsulfonylo C_1 - C_6 , amino(alquilo C_2 - C_4 lineal o ramificado)alcoxi, (alquilamino C_1 - C_6)alcoxi C_1 - C_6 , aminoalcoxi C_1 - C_6 , (-*S*-alquilo C_1 - C_6)alcoxi C_1 - C_6 , carbamoilo, *N*-alquilcarbamoilo $-C_6$, *N,N*-*dialquilcarbamoilo* C_1 - C_6 , C_1 - C_2 alcoxi que contiene uno o más átomos enriquecidos isotópicamente tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ^2H (también representado como 'D' de deuterio), pero no limitado a los mismos;
- R_5 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, amina, hidroxilo, carbonilo, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, haloalquilo C_1 - C_6 ; en donde cuando R_5 es carbonilo, el anillo de X_2 tendrá solo dos insaturaciones y X_2 será carbono;
- R_6 se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C_1 - C_2 ;
- R_8 y R_{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado;

- R₉ se selecciona del grupo que consiste en arilo, piridinilo o piridinilo sustituido, piridona, cicloalquilo C₃-C₇ saturado o insaturado, cicloalquilo C₃-C₇ saturado o insaturado, alquilo C₁-C₅ sustituido o insaturado, cicloalquilo C₃-C₇ saturado o insaturado, halosustituido o R₁₁ o R₁₇;

- R₁₁ es:



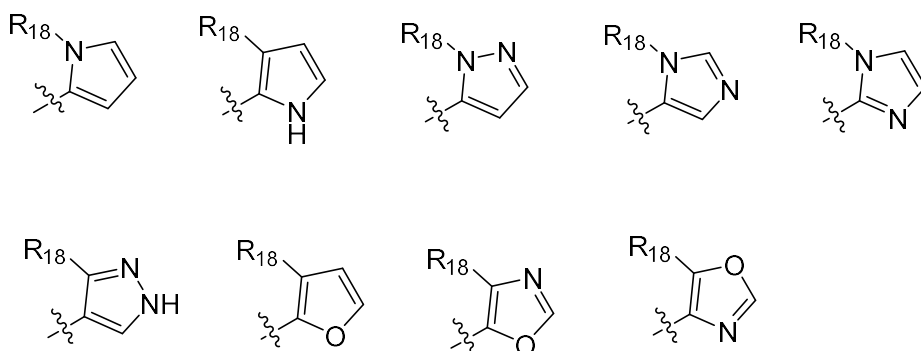
donde:

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

- cuando al menos uno de los sustituyentes X₅, X₆, X₇, X₈ y X₉ es N o CH, al menos uno de R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y/o R₁₆, respectivamente, es nulo;

- R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado), alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, haloalcoxi, carboxilo, éster carboxialquílico C₁-C₃, amina, *N*-alquil C₁-C₄-amina, *N,N*-dialquil C₁-C₄-amina, amino(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado), sulfonamida, alquilsulfonilamida C₁-C₆, *N,N*-(dialquil)sulfonilamida, sulfonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, sulfinilo, alquilsulfinilo C₁-C₆, azetidinoxilo, azetidinoxilalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂ lineal o ramificado, hidroxizetidinoxilo, oxo-dihidropiridinilo, oxo-dihidropiridinilalcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ que contiene o más átomos enriquecidos isotópicamente como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H pero no limitado a los mismos;

- R₁₇ se selecciona del grupo que consiste en:



, donde:

- R₁₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado), alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, haloalcoxi, nitrilo, carboxilo, éster carboxialquilo C₁-C₃, amina, *N* - *alquilamina*, *N,N*-dialquilamina, amino(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado), sulfonamida, alquilsulfonilamida C₁-C₆, *N,N*-(dialquil)sulfonilamida, sulfonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, sulfinilo, alquilsulfinilo C₁-C₆, azetidinoxilo, azetidinalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂ lineal o ramificado, hidroxizetidinilo, alcoxi C₁-C₆ que contiene uno o más átomos isotópicamente enriquecidos tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H, pero no limitado a estos.

[0017] Además, algunos compuestos descritos en la presente invención pueden existir como tautómeros, de esta manera, los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, se incluyen en los compuestos de la Fórmula I.

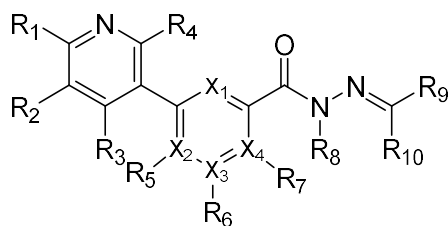
[0018] Además, la presente invención también se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales, hidratos, solvatos e isómeros farmacéuticamente aceptables; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0019] Además, los kits según la presente invención pueden comprender tales composiciones y dispositivos de administración, que pueden incluir ampollas, jeringas y similares. Alternativamente, los kits de acuerdo con la presente invención comprenden más de un compuesto de fórmula (I) dispuesto en una o más formas de dosificación, incluidos, entre otros, comprimidos, acompañados de instrucciones de administración.

[0020] La presente invención se refiere además a métodos para tratar, prevenir, aliviar, suprimir y/o controlar enfermedades relacionadas con el dolor neuropático. También se enseñan usos de compuestos de fórmula (I) para preparar un medicamento para el tratamiento de afecciones relacionadas con el dolor neuropático. Finalmente, la presente invención enseña procesos para obtener compuesto(s) de Fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

[0021] La presente invención presenta, en una primera realización, el compuesto de Fórmula (I):



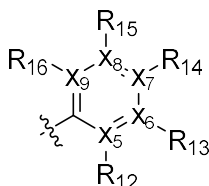
Fórmula (I)

o una sal, hidrato, solvato e isómero del mismo farmacéuticamente aceptables, donde:

- X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
 - cuando al menos uno de los sustituyentes X_2 , X_3 y X_4 es N o CH, al menos uno de R_5 , R_6 y/o R_7 , respectivamente, es nulo, y
 - cuando dos de los sustituyentes X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son nitrógeno, los otros sustituyentes deben ser carbono;
- R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C_2 - C_4 lineal o ramificado), alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, cicloalcoxi C_3 - C_7 , haloalcoxi C_1 - C_6 , hidroxilo haloalquilo C_1 - C_6 , hidroxialcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, difluorometilo, trifluorometilo, azetidinoxilo, azetidinalcoxi C_1 - C_3 , *N*-(alquilo C_1 - C_3 lineal)-azetidinoxilo, *N*-alquilo(lineal) C_1 - C_3 lineal) C_1 - C_3 azetidinalcoxi, carboxilo, éster de carboxialquilo C_1 - C_3 , imidazol, nitrilo, sulfinilo, alquilsulfinilo C_1 - C_6 , sulfonamida, alquilsulfonilamida C_1 - C_6 , *N,N*-(dialquil)sulfonilamida, sulfonilo C_1 - C_6 , alquilsulfonilo C_1 - C_6 , amino(alquilo C_2 - C_4 lineal o ramificado)alcoxi, (alquilamino C_1 - C_6)alcoxi C_1 - C_6 , aminoalcoxi C_1 - C_6 , (-*S*-alquilo C_1 - C_6)alcoxi C_1 - C_6 , carbamoilo, *N*-alquilcarbamoilo- C_6 , *N,N*-*dialquilcarbamoilo* C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_2 que contiene uno o más átomos enriquecidos isotópicamente tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ^2H , pero no limitado a los mismos;
- R_5 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, amina, hidroxilo, carbonilo, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, haloalquilo C_1 - C_6 ; en donde cuando R_5 es carbonilo, el anillo de X_2 tendrá solo dos insaturaciones y X_2 será carbono;
- R_6 se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C_1 - C_2 ;
- R_8 y R_{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado;

- R₉ se selecciona del grupo que consiste en arilo, piridinilo o piridinilo sustituido, piridona, cicloalquilo C₃-C₇ saturado o insaturado, cicloalquilo C₃-C₇ saturado o insaturado, alquilo C₁-C₅ sustituido o insaturado, cicloalquilo C₃-C₇ saturado o insaturado, halosustituido o R₁₁ o R₁₇;

- R₁₁ es:



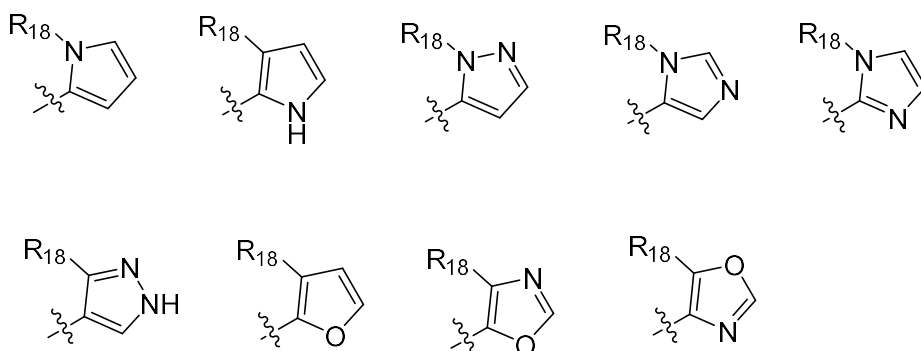
donde:

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

- cuando al menos uno de los sustituyentes X₅, X₆, X₇, X₈ y X₉ es N o CH, al menos uno de R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y/o R₁₆, respectivamente, es nulo;

- R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado), alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, haloalcoxi, carboxilo, éster carboxialquílico C₁-C₃, amina, *N*-alquil C₁-C₄-amina, *N,N*-dialquil C₁-C₄-amina, amino(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado), sulfonamida, alquilsulfonilamida C₁-C₆, *N,N*-(dialquil)sulfonilamida, sulfonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, sulfinilo, alquilsulfinilo C₁-C₆, azetidinilo, azetidinilalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂ lineal o ramificado, hidroxizetidinilo, oxo-dihidropiridinilo, oxo-dihidropiridinilalcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ que contiene o más átomos enriquecidos isotópicamente como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H pero no limitado a los mismos;

- R₁₇ se selecciona del grupo que consiste en:



, donde:

- R₁₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo lineal o ramificado C₂-C₄), alquilo lineal o ramificado C₁-C₄ alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, carboxilo, éster de carboxialquilo C₁-C₃, amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, amino (alquilo C₂-C lineal o ramificado), sulfonamida, C₁-C₆ alquilsulfonamida, C₁-C₆ *N,N*-(dialquil)sulfonamida, sulfonilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, sulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfinilo, azetidinoxio, C₁-C₃ azetidinoxio, alcoxi lineal o ramificado C₁-C₂, hidroxiazetidinoxio, alcoxi C₁-C₆ que contenga uno o más átomos enriquecidos isotópicamente, como el isótopo de hidrógeno ²H, entre otros.

[0022] Como se describe en el presente documento, los compuestos previstos por Markush de Fórmula I de la presente invención comprenden múltiples grupos variables (R, X, etc.). Como reconocerá un experto en la técnica, las combinaciones de grupos contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

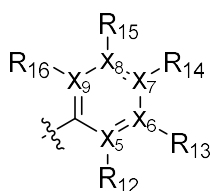
[0023] El término "estable" en este contexto se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en la presente.

[0024] En algunas modalidades, un compuesto estable o un compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

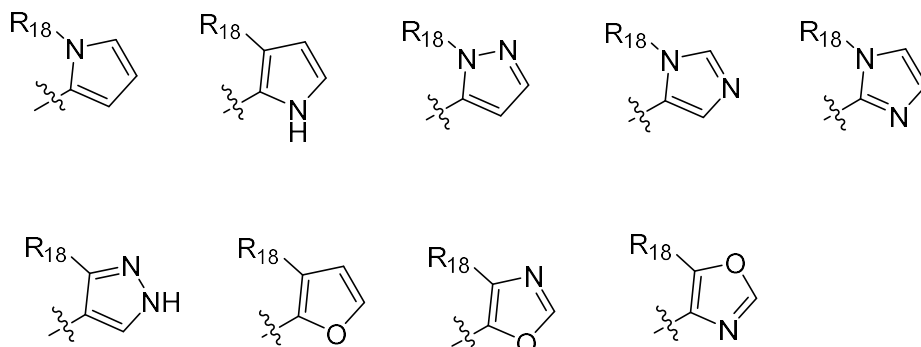
[0025] Además, se pretende que las estructuras químicas dibujadas en la presente se entiendan como entendería un experto en la técnica. Por ejemplo, con respecto a las Fórmulas III, IV, X, un experto en la técnica entendería que X₂ y X₃ están conectados por un enlace simple, aunque los enlaces entre estos grupos pueden estar ocultos por las etiquetas de los átomos en las estructuras químicas.

[0026] En una realización, X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono y nitrógeno, en donde cuando al menos uno de los sustituyentes X₂, X₃ y X₄ es nitrógeno o CH, al menos uno de R₅, R₆ y/o

R₇, respectivamente, es nulo, y cuando dos de los sustituyentes X₁, X₂, X₃ y X₄ son nitrógeno, los sustituyentes restantes deben ser carbono; R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, azetidinoxilo, azetidinoxialcoxi C₁-C₃, *N*-(C₁-C₃ lineal) -azetidinoxialquilo, *N*-(C₁-C₃ lineal) azetidinoxialcoxi, carboxilo C₁-C₃, imidazol, nitrilo, alquilsulfinilo C₁-C₆, sulfonamida, alquilsulfonamida C₁-C₆, aminoalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₂ que contiene uno o más átomos enriquecidos isotópicamente como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H, de modo no taxativo; R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo e imidazol; R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ lineal y alcoxi C₁-C₆ lineal; R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ lineal y alcoxi C₁-C₆ lineal; R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amina, hidroxilo, carbonilo o nulo cuando X₂ es nitrógeno; en donde cuando R₅ es carbonilo, el anillo de X₂ tendrá solo dos insaturaciones y X₂ es carbono; R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ lineal; R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amina e hidroxilo; R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ lineal; R₁₀ es hidrógeno; R₉ se selecciona del grupo que consiste en R₁₁ o R₁₇; R₁₁ es



en donde, R₁₂ es hidrógeno; R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado), alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, alquilo *N*-C₁-C₄-amina, *N,N*-dialquilo, amina C₁-C₄, sulfonamida, sulfinilo, azetidinoxilo, hidroxiazetidinoxilo y alcoxi C₁-C₆ que contiene uno o más átomos isotópicamente enriquecidos tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H, pero no limitado a estos; R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; R₁₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado) y alquilo *N*-C₁-C₄-amina; R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado; R₁₇ se selecciona del grupo que consiste en:



, en donde

R₁₈ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado y nitrilo.

[0027] En una realización preferida, R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-dicloroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 1-hidroxietoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropoxi, 3-hidroxipropoxi, azetidin-3-iloxi, azetidin-2-iloxi, azetidin-1-iloxi, azetidinilmetoxi, azetidiniletoxi, azetidinilpropoxi, metilazetidiniloxi, etilazetidiniloxi, metilazetidinilmetoxi, metilazetidiniletoxi, metilazetidinilpropoxi, etilazetidinilmetoxi, etilazetidiniletoxi, etilazetidinilpropoxi, propilazetidinilmetoxi, propilazetidineletoxi, propilazetidinilpropoxi, carboxilo, imidazol, nitrilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, sulfonamida, metilsulfonamida, etilsulfonamida, propilsulfonamida, aminometoxi, 1-aminoetoxi, 2-aminoetoxi, 1-aminopropoxi, 2-aminopropoxi, 3-aminopropoxi, metoxi-d₁, metoxi-d₂, metoxi-d₃, etoxi-1-d₁, etoxi-2-d₁, etoxi-1,1-d₂, etoxi-1,2-d₂, etoxi-2,2-d₂, etoxi-1,1,1-d₃, etoxi-1,1,2-d₃, etoxi-1,2,2-d₃, etoxi-2,2,2-d₃, etoxi-1,1,2,2-d₄, etoxi-1,2,2,2-d₄, etoxi-d₅. Preferiblemente, R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, etoxi, ciclopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, azetidin-3-iloxi, azetidin-3-ilmetoxi, azetidin-3-iloxi, 1-metilazetidin-3-iloxi, 1-metilazetidin-3-ilmetoxi, 1-metilazetidin-3-iloxi, carboxilo, imidazol, nitrilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, sulfonamida, metilsulfonamida, 2-aminoetoxi, 2-aminopropoxi, etoxi-1,1-d₂, etoxi-2,2,2-d₃ y etoxi-d₅; en donde R₁ es imidazol cuando está junto con R₂.

[0028] En una realización preferida, R₂ se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, hidroxil e imidazol, donde R_2 es imidazol cuando está junto con R_1 .

[0029] En una realización preferida, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Preferentemente, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, metilo y metoxi.

[0030] En una realización preferida, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Preferentemente, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, metilo y metoxi.

[0031] En una realización preferida, R_5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amina, hidroxil, carbonilo o nulo cuando X_2 es nitrógeno; en donde cuando R_5 es carbonilo, el anillo de X_2 tendrá solo dos insaturaciones y X_2 será carbono.

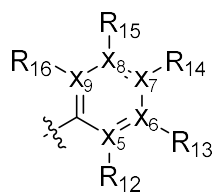
[0032] En una realización preferida, R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente, R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

[0033] En una realización preferida, R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amina e hidroxil.

[0034] En una realización preferida, R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente, R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

[0035] En una realización preferida, R_9 se selecciona del grupo que consiste en R_{11} y R_{17} .

[0036] En una realización preferida, R_{10} es hidrógeno.



[0037] En una realización preferida, R_{11} es

[0038] En una realización preferida, R_{12} es hidrógeno.

[0039] En una realización preferida, R_{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo,

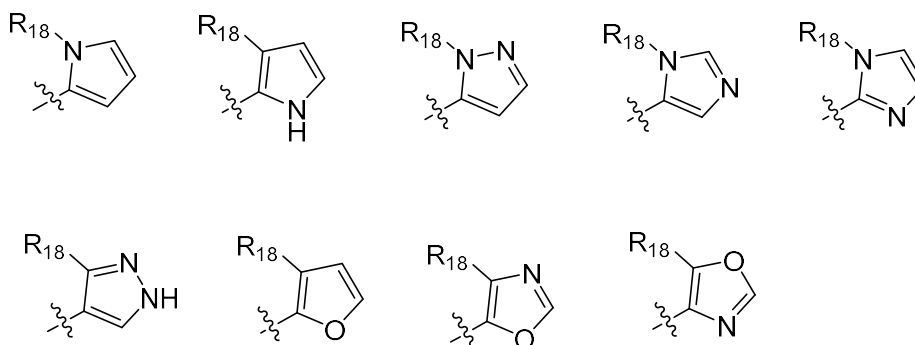
3-hidroxi-propilo, 1-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, sulfonamida, sulfinilo, azetidinilo, metilazetidinilo, etilazetidinilo, 2-hidroxi-azetidinilo, 3-hidroxi-azetidinilo, metoxi-d₁, metoxi-d₂, metoxi-d₃, etoxi-1-d₁, etoxi-2-d₁, etoxi-1,1-d₂, etoxi-1,2-d₂, etoxi-2,2-d₂, etoxi-1,1,1-d₃, etoxi-1,1,2-d₃, etoxi-1,2,2-d₃, etoxi-2,2,2-d₃, etoxi-1,1,2,2-d₄, etoxi-1,2,2,2-d₄ y etoxi-d₅. Preferentemente, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, 1-hidroxietilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, aminometilo, 1-aminoetilo, dimetilamino, sulfonamida, metilsulfinilo, azetidinilo, azetidinilo, metilazetidinilo, 3-hidroxi-azetidinilo y metoxi-d₃.

[0040] En una realización preferida, R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y bromo. Preferentemente, R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor.

[0041] En una realización preferida, R₁₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y 3-aminopropilo. Preferentemente, R₁₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, 1-hidroxietilo y 1-aminoetilo.

[0042] En una realización preferida, R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente, R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo y metilo.

[0043] En una realización preferida, R₁₇ se selecciona del grupo que consiste en:



[0044] En una realización preferida, R₁₈ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi y nitrilo. Preferentemente, R₁₈ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, metoxi y nitrilo.

[0045] En una realización preferida, el o los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan de los grupos que consisten en:

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 1);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(4-fluoro-3-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 2);

(*E*)-*N'*-(2,4-difluoro-5-metoxibenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 3);

(*E*)-*N'*-(5-etoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 4);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-isopropoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 5);

(*E*)-*N'*-(5-ciclopropoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 6);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 7);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((5-fluoro-5-metoxipiridin-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 8);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((4-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 9);

Ácido (*E*)-3-((2-(6-(6-etoxipiridin-3-il) pirazina-2-carbonil)hidrazinoiliden)metil)-4-fluorobenzoico (Compuesto 10);

(*E*)-*N'*-(5-(dimetilamino)-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 11);

(*E*)-*N'*-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 12);

(*E*)-*N'*-(5-(aminometil)-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 13);

(*E*)-3-((2-(6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbonil)hidrazinoiliden)metil)-4-fluorobencenosulfonamida (Compuesto 14);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 15);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-(metilsulfinil)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 16);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(5-metoxi-2-metilbenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 17);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 18);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-hidroxi-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 19);

(*E*)-*N'*-(5-(azetidín-3-iloxi)-2-fluorobencilideno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 20);

(*E*)-*N'*-(5-ciclobutoxi-2-fluorobencilideno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 21);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(3-(1-hidroxietil)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 22);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 23);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 24);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 25);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 26);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-

il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 27);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-hidroxipiridin-3-

il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 28);

(*E*)-*N'*-(3-(1-aminoetil)-5-metoxibenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 29);

(*E*)-*N'*-(5-(1-aminoetil)-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 30);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((4-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 31);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 32);

(*E*)-*N'*-((5-(azetidin-1-il)-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 33);

(*E*)-*N'*-((5-(azetidin-3-iloxi)-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 34);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-((1-metilazetidin-3-il)oxi)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 35);

(*E*)-*N'*-((5-ciclobutoxi-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 36);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 37);

(*E*)-*N'*-(5-(azetidin-1-il)-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 38);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-((1-metilazetidin-3-il)oxi)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 39);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((6-hidroxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 40);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((6-hidroxi-4-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 41);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-hidroxi-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 42);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-hidroxi-6-metoxipiridin-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 43);

- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 44);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-hidroxi-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 45);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-3-(1-hidroxietil)-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 46);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-3-(1-hidroxietil)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 47);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((6-(1-hidroxietil)-4-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 48);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((6-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 49);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 50);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 51);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 52);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((1-isopropil-1*H*-imidazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 53);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 54);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((3-metoxifuran-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 55);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((3-metil-1*H*-pirrol-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 56);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((3-metil-1*H*-pirazol-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 57);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 58);
- (*E*)-*N'*-((3-ciano-1*H*-pirrol-2-il)metileno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 59);
- (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metileno)pirazina-2-

carbohidrazida (Compuesto 60);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((4-metiloxazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 61);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((5-metiloxazol-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 62);

(*E*)-5-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 63);

(*E*)-3-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 64);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-3-hidroxipirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 65);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-5-hidroxipirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 66);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-5-hidroxipirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 67);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-3-hidroxipirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 68);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-5-hidroxi-*N'*-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 69);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-*N'*-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 70);

(*E*)-6'-etoxi-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-[2,3'-bipiridina]-6-carbohidrazida (Compuesto 71);

(*E*)-2-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirimidina-4-carbohidrazida (Compuesto 72);

(*E*)-4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirimidina-2-carbohidrazida (Compuesto 73);

(*E*)-6'-etoxi-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-[3,3'-bipiridina]-5-carbohidrazida (Compuesto 74);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 75);

(*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 76);

(*E*)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 77);

(*E*)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-*N'*-(2,4-difluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 78);

(*E*)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-isopropoxibencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 79);

(*E*)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-*N'*-(5-etoxi-2-fluorobenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 80);

(*E*)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-*N'*-(4-fluoro-3-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 81);

(*E*)-*N'*-(5-ciclopropoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 82);

(*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 83);

(*E*)-*N'*-(piridin-2-ilmetileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 84);

(*E*)-*N'*-((4-metoxipiridin-2-il)metileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 85);

(*E*)-*N'*-(piridin-3-ilmetileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 86);

(*E*)-*N'*-(piridin-4-ilmetileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 87);

(*E*)-*N'*-(2-metilbenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 88);

(*E*)-*N'*-(2-fluorobenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 89);

(*E*)-*N'*-(3-metoxibenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 90);

(*E*)-*N'*-(5-etoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 91);

(*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-isopropoxibenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 92);

(*E*)-*N'*-(5-(dimetilamino)-2-fluorobenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-

il) pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 93);

(*E*)-*N'*-(5-ciclopropoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 94);

(*E*)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 95);

(*E*)-*N'*-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 96);

(*E*)-*N'*-((3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)metileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 97);

(*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-5-hidroxi-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 98);

(*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-3-hidroxi-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 99);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 100);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 101);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(5-metoxi-2-metilbenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 102);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 103);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(5-(dimetilamino)-2-fluorobenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 104);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 105);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 106);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 107);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-hidroxi-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 108);

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(3-(1-hidroxietil)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 109);

- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil) bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 110);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((5-(1-hidroxietil)piridin-3-il) metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 111);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 112);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-hidroxipiridin-3-il) metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 113);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((4-(1-hidroxietil)piridin-2-il) metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 114);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((6-hidroxipiridin-2-il)metileno) pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 115);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((6-hidroxi-4-metoxipiridin-2-il) metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 116);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-hidroxi-5-metoxipiridin-3-il) metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 117);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-hidroxi-6-metoxipiridin-4-il) metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 118);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 119);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-hidroxi-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 120);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-3-(1-hidroxietil)-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 121);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-3-(1-hidroxietil)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 122);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((6-(1-hidroxietil)-4-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 123);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((6-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metileno) pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 124);
- (*E*)-6'-(difluorometoxi)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-[2,3'-bipiridina]-6-carbohidrazida (Compuesto 125);
- (*E*)-2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-

il)metileno) pirimidin-4-carbohidrazida (Compuesto 126);

(*E*)-4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirimidin-2-carbohidrazida (Compuesto 127);

(*E*)-6'-(difluorometoxi)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-[3,3'-bipiridina]-5-carbohidrazida (Compuesto 128);

Ácido (*E*)-5-(6-(2-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)hidrazina-1-carbonil)pirazin-2-il)picolínico (Compuesto 129);

(*E*)-6-(6-cianopiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 130);

(*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-6-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 131);

(*E*)-6-(6-(etilsulfinil)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 132);

(*E*)-5-(6-(2-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)hidrazina-1-carbonil)pirazin-2-il)piridina-2-sulfonamida (Compuesto 133);

(*E*)-5-(6-(2-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)hidrazina-1-carbonil)pirazin-2-il)-*N*-metilpiridin-2-sulfonamida (Compuesto 134);

(*E*)-6-(6-(2-aminoetoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 135);

(*E*)-6-(6-(2-aminopropoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 136);

(*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-6-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 137);

(*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-6-(6-(2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 138);

(*E*)-6-(6-(azetidin-3-iloxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 139);

(*E*)-6-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 140);

(*E*)-6-(6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)piridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 141);

(*E*)-6-(6-(azetidin-3-iloxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 142);

- (*E*)-6-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 143);
- (*E*)-6-(6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 144);
- (*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-6-(6-((1-metilazetidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 145);
- (*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-6-(6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 146);
- (*E*)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-6-(6-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 147);
- (*E*)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-((1-metilazetidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 148);
- (*E*)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 149);
- (*E*)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 150);
- (*E*)-6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 151);
- (*E*)-6-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 152);
- (*E*)-6-(6-etoxi-4-metoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 153);
- (*E*)-6-(6-etoxi-2-metoxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 154);
- (*E*)-6-(6-etoxi-2-hidroxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-hidroxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 155);
- (*E*)-6-(6-etoxi-2-hidroxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 156);
- (*E*)-6-(6-etoxi-5-hidroxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 157);
- (*E*)-6-(6-etoxi-4-hidroxipiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 158);
- (*E*)-6-(6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-

il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 159);
 (E)-6-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 160);
 (E)-6-(6-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 161);
 (E)-6-(6-(difluorometoxi)-4-metoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 162);
 (E)-6-(6-(difluorometoxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-hidroxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 163);
 (E)-6-(6-(difluorometoxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 164);
 (E)-6-(6-(difluorometoxi)-4-hidroxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 165);
 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)-6-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 166);
 (E)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-hidroxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 167);
 (E)-6-(6-(etoxi-2,2,2-*d*₃)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 168);
 (E)-6-(6-(etoxi-1,1-*d*₂)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 169);
 (E)-6-(6-(etoxi-*d*₅)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 170);
 (E)-6-(6-(etoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-(*metoxi-d*₃)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 171);
 (E)-6-(6-(etoxi-1,1-*d*₂)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-(*metoxi-d*₃)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 172);
 (E)-6-(6-(etoxi-2,2,2-*d*₃)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-(*metoxi-d*₃)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 173);
 (E)-6-(6-(*etoxi-d*₅)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-(*metoxi-d*₃)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 174);
 (E)-6-(6-(etoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-N-metilpirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 175); y

(*E*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N'*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-*N*-metilpirazina-2-carbohidrazida (Compuesto 176).

[0046] En una realización de la primera modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) son bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje Nav 1.7 y/o Nav 1.8. En una realización preferida, los compuestos de Fórmula (I) son bloqueadores duales de los canales de sodio controlados por voltaje Nav 1.7 y Nav 1.8.

[0047] En una realización de la primera modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser de naturaleza ácida y, por consiguiente, las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener mediante la adición de bases orgánicas o inorgánicas. Ejemplos no limitantes de bases orgánicas que pueden utilizarse son metilamina, dimetilamina, trimetilamina, entre otras. Entre las bases inorgánicas se pueden mencionar hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de amonio, entre otros.

[0048] En una realización de la primera modalidad, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser de naturaleza básica y, en consecuencia, sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse mediante la adición de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos no limitativos de ácidos orgánicos que se pueden utilizar son los ácidos fumárico, maleico, benzoico, láctico, entre otros. Entre los ácidos inorgánicos podemos mencionar el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, entre otros.

[0049] En una realización de la primera modalidad, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener en forma de cristales, que opcionalmente se pueden presentar como solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que el solvente se incorpora en proporciones estequiométricas o no a la red cristalina. En realizaciones adicionales, el solvente de la cristalización es agua, dando como resultado hidratos farmacéuticamente aceptables.

[0050] Finalmente, en una realización de la primera modalidad, los compuestos de Fórmula (I) pueden presentar más de un isómero, incluyendo pero no limitándose a isomería espacial, como isomería geométrica y óptica.

Definiciones:

[0051] Con el propósito de aclarar o dilucidar los términos usados en la presente

invención, se presentan las siguientes definiciones, y el alcance no se limita a éstas.

[0052] El término "halógeno" se refiere a los elementos de la familia 7A de la tabla periódica, que son: flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), astato (At) y tiempo (Ts).

[0053] El término "hidroxi(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado)" se refiere a grupos tales como, por ejemplo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-hidroxiisopropilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, hidroxi-*sec*-butilo e hidroxi-*terc*-butilo.

[0054] El término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pero no limitado a los mismos.

[0055] El término "alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a grupos alquilo unidos a un radical oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, pero no se limita a estos.

[0056] El término "cicloalcoxi C₃-C₇" se refiere a los grupos cíclicos alquilo unidos a un radical oxígeno tal como, por ejemplo, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexilo, pero no limitado a los mismos.

[0057] El término "haloalcoxi C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo unidos a un radical oxígeno y al menos un halógeno, tales como, pero no limitados a, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi, pero no limitado a los mismos.

[0058] El término " haloalquilo C₁-C₆ hidroxi" se refiere a los grupos alquilo unidos a un hidroxi y al menos un halógeno, por ejemplo, hidroxifluoroetano.

[0059] El término "hidroxialcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a los grupos "alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado" unidos a un hidroxi, por ejemplo, hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi e hidroxibutoxi.

[0060] El término "azetidinilalcoxi C₁-C₃" se refiere a grupos azetidinilo unidos a un grupo "alcoxi C₁-C₃", por ejemplo, azetidinilmetoxi, azetidiniletoxi, azetidinilpropoxi y azetidinilbutoxi.

[0061] El término "*N*-alquilo(C₁-C₃ lineal)-azetidiniloxi" se refiere a grupos

azetidiniloxi que tienen un alquilo C₁-C₃ lineal unido al nitrógeno del anillo azetidiniloxi, por ejemplo, 1-metilazetidiniloxi, 1-etilazetidiniloxi y 1-propilazetidiniloxi.

[0062] El término "*N*-alquilo(C₁-C₃) azetidinilalcoxi C₁-C₃" se refiere a grupos azetidiniloxi que tienen un alquilo C₁-C₃ lineal unido al nitrógeno del anillo de azetidinilo, que también está unido con un resto alcoxi C₁-C₃, por ejemplo, 1-metilazetidinilmetoxi, 1-etilazetidiniletoxi y 1-propilazetidinilpropoxi.

[0063] El término "alquilsulfinilo C₁-C₆" se refiere a los grupos sulfinilo ($R_2S=O$) unidos al grupo alquilo C₁-C₆, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo y *terc*-butilsulfinilo.

[0064] El término "sulfonamida" se refiere a los grupos amida de ácidos sulfónicos, con la fórmula general dada por -SO₂NH₂.

[0065] El término "alquilsulfonilamida C₁-C₆" se refiere a los grupos sulfonamida que tienen un alquilo C₁-C₆ unido al azufre, por ejemplo, metilsulfonamida, 1-etilsulfonamida, 2-etilsulfonamida, 1-propilsulfonamida, 2-propilsulfonamida, 3-propilsulfonamida, 1-butisulfonamida, 2-butisulfonamida, 3-butisulfonamida y 4-butisulfonamida.

[0066] El término "*N,N*-(dialquil) sulfonilamida C₁-C₆" se refiere a grupos sulfonamida que tienen dos alquilos C₁-C₆ unidos a nitrógeno, con la fórmula general dada por -SO₂NRR', por ejemplo, dimetilsulfonilamida, dietilsulfonilamida y metiletilsulfonilamida.

[0067] El término "sulfonilo" se refiere a los grupos representados por la fórmula general R-S(=O)₂-R', donde hay dos enlaces dobles entre azufre y oxígeno.

[0068] El término "alquilsulfonilo C₁-C₆" se refiere a grupos sulfonilo asociados con un alquilo C₁-C₆.

[0069] El término "(C₁-C₆ alquilamino)alcoxi C₁-C₆" se refiere a grupos amino que tienen un alquilo C₁-C₆ y un alcoxi C₁-C₆ unido a estos.

[0070] El término "aminoalcoxi C₁-C₆" se refiere a grupos amino unidos con un alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, 1-aminoetoxi, 2-aminoetoxi, 1-aminopropoxi, 2-aminopropoxi y 3-aminopropoxi.

[0071] El término "(-S-alquilo C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆" se refiere a los grupos "-S-alquilo C₁-C₆ unidos con un alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -S-metilmetoxi, -S-etilmetoxi, -S-propilmetoxi, -S-butilmetoxi, -S-pentilmetoxi, -S-isopropilmetoxi, -

S-isobutylmetoxi, -S-*terc*-butylmetoxi, -S-*sec*-butylmetoxi, no limitado a estos.

[0072] El término “N-alkilcarbamoílo C₁-C₆” y el término “N,N-dialkilcarbamoílo C₁-C₆” se refieren a grupos tales como mono y di-alkilados N -metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N,N-propilcarbamoílo, pero no limitado a estos.

[0073] Los términos no explicados en la presente deben interpretarse en su sentido más amplio para los expertos en la técnica.

[0074] En una segunda realización, la presente invención presenta una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto(s) de Fórmula (I) de la presente invención. o una de sus sales, hidratos, solvatos e isómeros farmacéuticamente aceptables; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0075] Los excipientes farmacéuticamente aceptables son cualquier sustancia, distinta del ingrediente farmacéutico activo, cuya seguridad se ha evaluado y que se agrega intencionalmente a la forma de dosificación. Dichos excipientes se seleccionan de acuerdo con la forma de dosificación farmacéutica de interés, su vía de administración, compatibilidad fisicoquímica con el ingrediente activo y el efecto sobre la eficacia.

[0076] Además, dichos excipientes son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y se clasifican según su función, incluyendo sin limitación diluyentes, aglutinantes, disgregantes o disgregantes, lubricantes, suspensores, espesantes, solventes, tensioactivos, deslizantes, antiaglomerantes o agentes de flujo, agentes de recubrimiento, plastificantes, edulcorantes, edulcorantes, agentes de isotonicidad, tintes y pigmentos, conservantes, antioxidantes, agentes modificadores o controladores del pH, agentes complejantes, agentes quelantes, saborizantes, aromatizantes, agentes modificadores de la viscosidad, opacificantes, permeación promotores, entre otros.

[0077] En una realización de la segunda modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por diversas vías, incluidas la oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular, rectal, pero sin limitarse a estas vías.

[0078] En una tercera realización, la presente invención se caracteriza por el uso de compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales, hidratos, solvatos e isómeros

farmacéuticamente aceptables preparar un fármaco para el tratamiento de patologías relacionadas con el dolor neuropático.

[0079] En una realización de tercera modalidad, dichas patologías se seleccionan del grupo que consiste en dolor neuropático periférico, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada con infección viral, neuropatía secundaria a infiltración tumoral, neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia posquirúrgica.

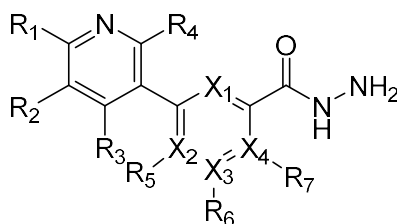
[0080] En una cuarta modalidad, la presente invención presenta un método para tratar, prevenir, aliviar, suprimir y/o controlar afecciones relacionadas con el dolor neuropático que comprende administrar una cantidad eficaz de compuesto(s) de Fórmula (I) o una sal, hidrato, solvato e isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0081] En una realización de cuarta modalidad, el método es para tratar, prevenir, aliviar, suprimir y/o controlar el dolor neuropático periférico, la neuropatía inducida por quimioterapia, el dolor regional complejo, la neuropatía relacionada con una infección viral, la neuropatía secundaria a la infiltración tumoral, la neuropatía diabética, el dolor de miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia posquirúrgica.

[0082] En otra realización de cuarta modalidad, la administración de al menos un compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende las vías oral, sublingual, nasal, parenteral, inyectable, submuscular, tópica, transdérmica, ocular y rectal.

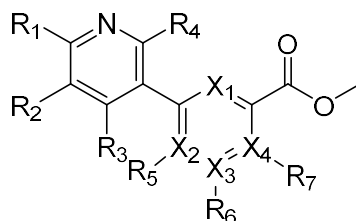
[0083] En una quinta realización de la invención, se presentan procesos para la obtención de compuesto(s) de Fórmula (I) que comprenden los siguientes pasos:

(a) formación del intermedio de Fórmula III:

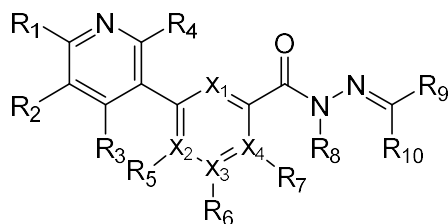


Fórmula III

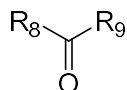
de la reacción de hidrazinólisis de un intermedio de Fórmula IV:

**Fórmula IV**

(b) obtención del compuesto de Fórmula I en el que R₈ es hidrógeno;

**Fórmula (I)**

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

**Fórmula II**

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

- X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:
 - cuando al menos uno de los sustituyentes X₂, X₃ y X₄ es N o CH, al menos uno de R₅, R₆ y/o R₇, respectivamente, es nulo, y
 - cuando dos de los sustituyentes X₁, X₂, X₃ y X₄ son nitrógeno, los otros sustituyentes deben ser carbono;
- R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado), alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ hidroxilo, hidroxialcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, difluorometilo, trifluorometilo, azetidinoxilo, azetidinalcoxi C₁-C₃, *N*-alquilo(C₁-C₃ lineal) -azetidinoxilo, *N*-alquilo(C₁-C₃ lineal) azetidinalcoxi C₁-C₃, carboxilo, carboxialquilo éster C₁-C₃, imidazol, nitrilo, sulfinilo, alquilsulfinilo C₁-C₆, sulfonamida, alquilsulfonamida C₁-C₆, *N,N*-(dialquilo)sulfonamida, C₁-C₆ sulfinilo, alquilsulfinilo C₁-C₆, amino(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado)alcoxi, (C₁-C₆ alquilamino)alcoxi C₁-C₆, (-S-alquilo C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆, carbamoilo, *N* -

alquilcarbamoílo C₁-C₆, *N,N*-dialquilcarbamoílo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₂ que contiene uno o más átomos enriquecidos isotópicamente tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ²H, pero no limitado a los mismos;

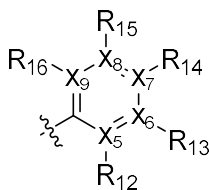
- R₅ y R₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, amina, hidroxilo, carbonilo, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, haloalquilo C₁-C₆; en donde cuando R₅ es carbonilo, el anillo de X₂ tendrá solo dos insaturaciones y X₂ será carbono;

- R₆ se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₂;

- R₈ y R₁₀ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

- R₉ se selecciona del grupo que consiste en arilo, piridinilo o piridinilo sustituido, piridona, cicloalquilo C₃-C₇ saturado o insaturado, alquilo C₃-C₇ saturado o insaturado, cicloalquilo C₃-C₇ saturado o insaturado, halosustituido o R₁₁ o R₁₇;

- R₁₁ es:



donde:

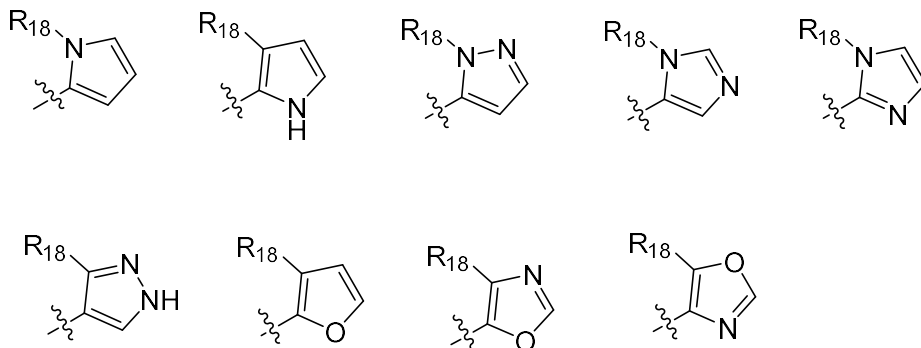
- X₅, X₆, X₇, X₈, X₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, CH o nitrógeno, donde:

- cuando al menos uno de los sustituyentes X₅, X₆, X₇, X₈ y X₉ es N o CH, al menos uno de R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y/o R₁₆, respectivamente, es nulo;

- R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo lineal o ramificado C₂-C₄), alquilo lineal o ramificado C₁-C₄ alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalcoxi C₃-C₇, haloalcoxi, carboxilo, éster de carboxialquilo C₁-C₃, amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, amino(alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado), sulfonamida, alquilsulfonamida C₁-C₆, *N,N*-(dialquil)sulfonamida C₁-C₆, sulfonilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, sulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfinilo, azetidinoxio, C₁-C₃ azetidinoxio, C₁-C₂ alcoxi lineal o ramificado, hidroxiazetidino, oxo-dihidropiridinilo, oxo-dihidropiridinilalcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆

que contenga uno o más átomos isotópicamente enriquecidos como, por ejemplo, el isótopo de hidrógeno ^2H , pero no limitado a los mismos;

- R_{17} se selecciona del grupo que consiste en:



, donde:

- R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo(alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ lineal o ramificado), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, cicloalcoxi $\text{C}_3\text{-C}_7$, haloalcoxi, nitrilo, carboxilo, carboxialquilo éster $\text{C}_1\text{-C}_3$, amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, amino(alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ lineal o ramificado), sulfonamida, alquilsulfonamida $\text{C}_1\text{-C}_6$, *N,N*-(dialquil)sulfonamida $\text{C}_1\text{-C}_6$, sulfonilo, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sulfinilo, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, azetidinoxilo, azetidinalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$ lineal o ramificado, hidroxizetidinilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ que contiene uno o más átomos isotópicamente enriquecidos tales como, por ejemplo, isótopo de hidrógeno ^2H , pero no limitado a estos.

[0084] En una realización de quinta modalidad, el proceso comprende adicionalmente un paso (c) de formación de compuesto(s) de Fórmula (I) en que R_7 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado a partir de la reacción de sustitución nucleofílica de un compuesto obtenido en el paso (b) con haluros de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado en presencia de base inorgánica y disolventes apróticos polares.

[0085] En una realización de la quinta modalidad, el dicho catalizador del paso (b) se selecciona de ácido clorhídrico concentrado, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o combinaciones de los mismos y dicho solvente se selecciona de dimetilformamida, alcoholes o combinaciones de los mismos.

[0086] En una otra realización de la quinta modalidad, dicha base inorgánica del paso (c) se selecciona de K_2CO_3 o NaH .

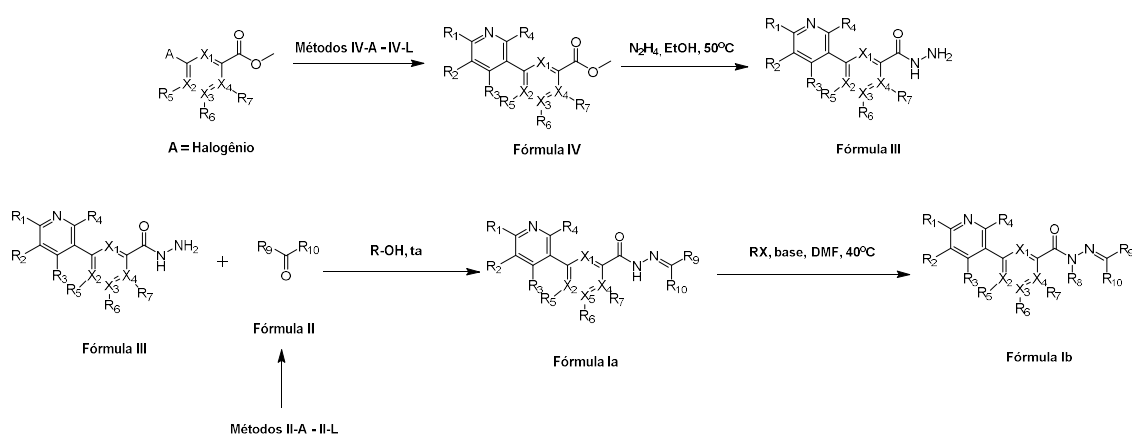
[0087] En una sexta modalidad, la presente invención presenta kits que

comprenden una composición farmacéutica de la presente invención y un dispositivo de aplicación.

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

[0089] Los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención se prepararon a partir de la ruta sintética descrita en el Esquema General 1. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se pueden llevar a cabo detalles adicionales y/o modificaciones en la disposición de uno o más pasos sin apartarse de los procesos que se enseñan en este documento. Tales variaciones pueden ser, sin limitación, combinaciones de solventes y catalizadores, incluyendo estereoselectivos, grupos protectores, entre otros.

[0090] En el Esquema General 1 a continuación, se describe la formación de los intermedios de Fórmula II, III y IV, además de la formación de los compuestos de Fórmula (I), correspondiendo la Fórmula Ia a los compuestos en los que R₇ es hidrógeno y la Fórmula Ib corresponde a compuestos en los que R₇ es un grupo alquilo C₁-C₆ (representado por R en el esquema), de estos intermedios.



Esquema general 1

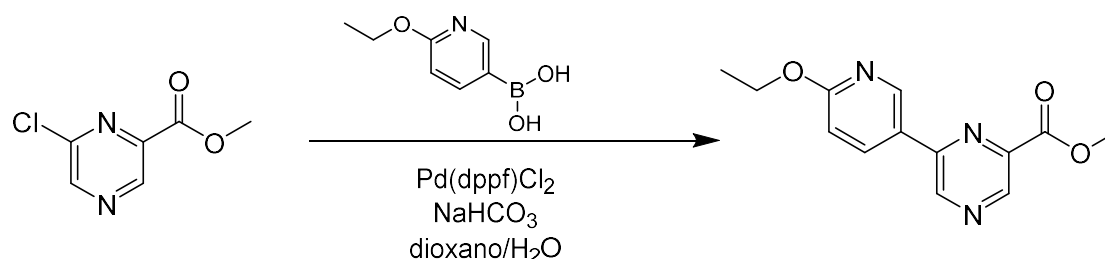
Intermedios de Fórmula IV:

[0091] Siguiendo el Esquema General 1, se muestran los métodos IV-A a IV-L

para formación de los intermedios de fórmula IV, pero dichos métodos no son limitativos.

Método IV-A

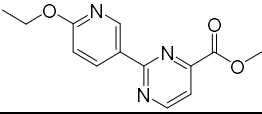
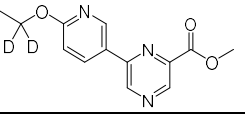
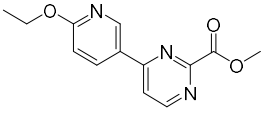
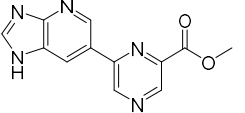
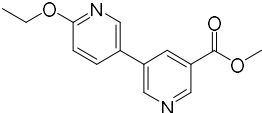
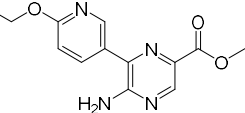
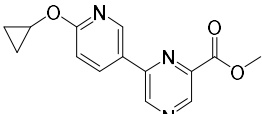
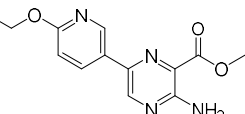
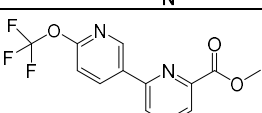
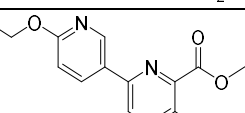
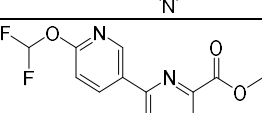
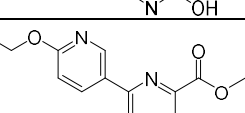
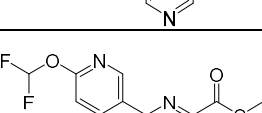
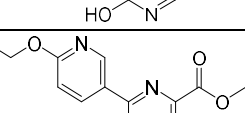
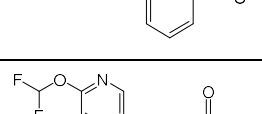
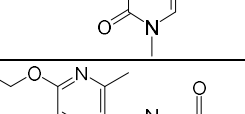
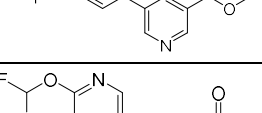
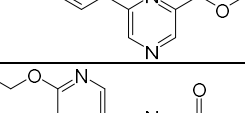
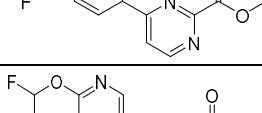
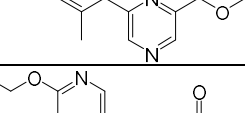
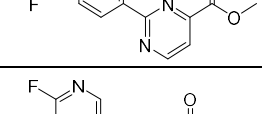
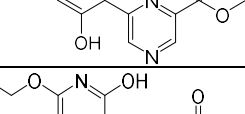
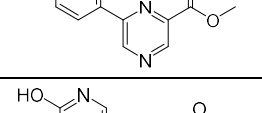
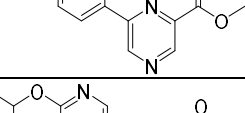
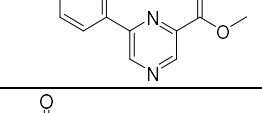
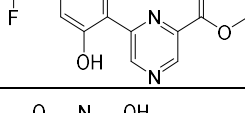
Intermedios IV-1 a IV-30:



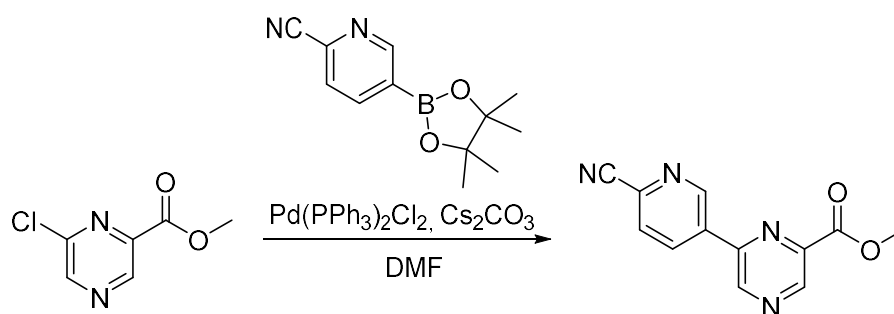
[0092] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (11.6 mmol) en dioxano (50.0 mL) y H₂O (10.0 mL) se añadieron ácido 6-(etoxi-piridin-3-il) borónico (12.8 mmol), NaHCO₃ (17.4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (579 µmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 70 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo obtenido se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:50/10/1). Se obtuvieron 3,00 g (99,9% de rendimiento) del éster correspondiente como un sólido blanco.

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

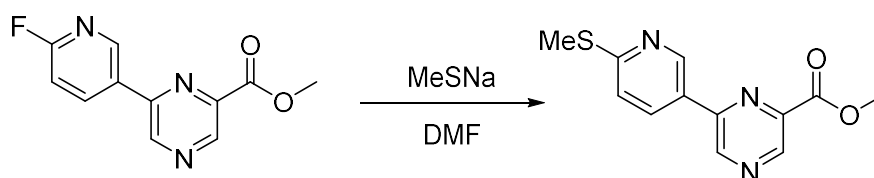
Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
IV-1		IV-16	
IV-2		IV-17	

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
IV-3		IV-18	
IV-4		IV-19	
IV-5		IV-20	
IV-6		IV-21	
IV-7		IV-22	
IV-8		IV-23	
IV-9		IV-24	
IV-10		IV-25	
IV-11		IV-26	
IV-12		IV-27	
IV-13		IV-28	
IV-14		IV-29	
IV-15		IV-30	

Método IV-B

Intermedio IV-31:

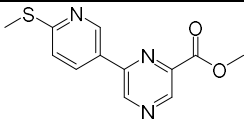
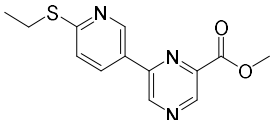
[0093] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (7.53 mmol) en DMF (20 mL) con agitación se añadieron carbonato de cesio (15.07 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (9.04 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 durante 5 min. Posteriormente, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.226 mmol). A continuación, la mezcla se mantuvo a 55 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (50 mL) y se filtró con celite. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvo 1,0 g (55,3% de rendimiento) del éster deseado como un sólido blanco.

Método IV-C**Paso IV-C-i:***Precursores IV-32i - IV-33i:*

[0094] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(6-fluoropiridin-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (2.14 mmol) en DMF (10.0 mL) se añadió tiometóxido de sodio (2.14 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con

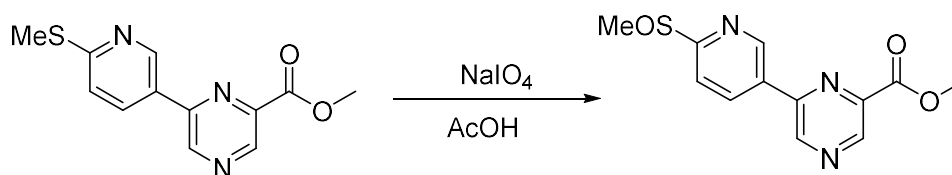
AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvieron 500 mg (89,5% de rendimiento) del éster deseado como un sólido blanco.

Tabla 2. Intermedios obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el paso IV-C-*i*.

Intermedio	Estructura
IV-32i	
IV-33i	

Paso IV-C-ii:

Intermedios IV-32 – IV-33:



[0095] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(6-(metiltio)piridin-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1.91 mmol) en AcOH (5.0 mL) se añadió peryodato de sodio (7.65 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 370 mg (69,8% de rendimiento) del 6-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco, que se remitió al siguiente paso sin purificación adicional.

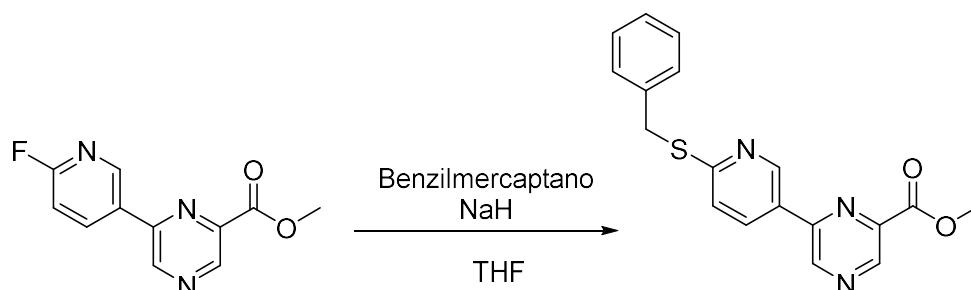
Tabla 3. Intermedios obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el paso IV-C-*i*.

Intermedio	Estructura
IV-32	
IV-33	

Método IV-D

Paso IV-D-i:

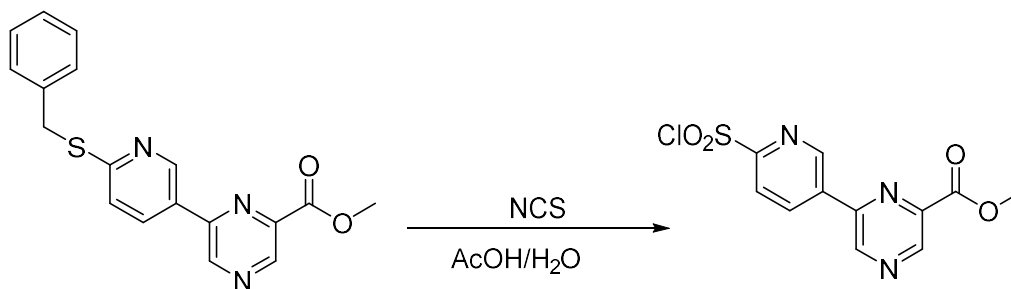
Precursor IV-34i:



[0096] En un matraz de fondo redondo que contenía NaH (9.43 mmol) en DMF (20 mL) con agitación, se añadió bencilmercaptano (8.58 mmol) a 0 °C. La mezcla se mantuvo en agitación a 0 °C durante 15 minutos. Luego se añadió 6-(6-fluoropiridin-3-il) pirazina-2-carboxilato de metilo (8,58 mmol) y la mezcla se mantuvo a 0 °C durante otra 1 hora. Después de completar la reacción (monitoreada por CCD), la mezcla se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió mediante gel de sílice (60-120 mesh) y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt:100/100/0). Se obtuvieron 2,0 g (67,9% de rendimiento) del éster deseado como un sólido blanco.

Paso IV-D-ii:

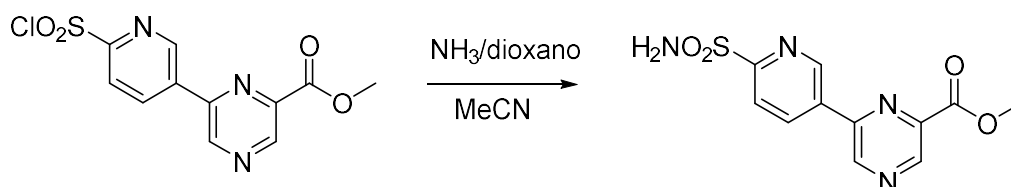
Precursor IV-34ii:



[0097] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(6-(benciltio)piridin-3-il) pirazina-2-carboxilato de metilo (2,96 mmol) en AcOH/H₂O (10 mL) con agitación, se añadió NCS (14,82 mmol) a 25 °C. La mezcla se mantuvo en agitación a 25 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 500 mg (53,8% de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco, que se remitió el sin purificación adicional.

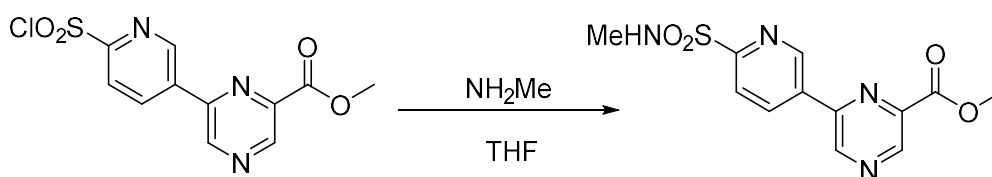
Paso IV-D-iii:

Producto intermedio IV-34:

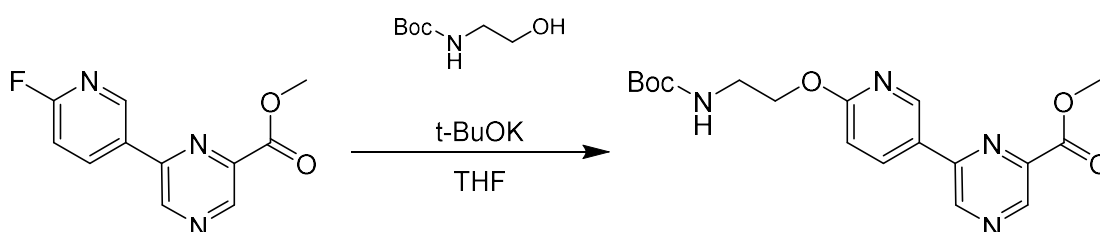


[0098] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(6-(clorosulfonil)piridin-3-il) pirazina-2-carboxilato de metilo (1,59 mmol) en MeCN (5 mL), se añadió amoníaco en dioxano (7,97 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 300 mg (13,83% de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco, que se remitió el siguiente paso sin purificación adicional.

Método IV-E

Intermedio IV-35:

[0099] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(6-(clorosulfonil)piridin-3-il) pirazina-2-carboxilato de metilo (1,59 mmol) en MeCN (5,0 mL) se añadió metilamina en THF (7,97 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 30 minutos. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 300 mg (61,2% de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco, que se remitió el siguiente paso sin purificación adicional.

Método IV-F*Intermedios IV-36 a IV-38:*

[0100] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(6-fluoropiridin-3-il) pirazina-2-carboxilato de metilo (8,58 mmol) y N-Boc etanolamina (10,3 mmol) en THF (20 ml), se añadió t-BuONa (12,8 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 25 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt (50 mL x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa ([H₂O(NH₄HCO₃) / MeCN] 35.0% → 65.0% B). Se obtuvieron 800 mg (24,90% de rendimiento) del éster de interés como un sólido blanco.

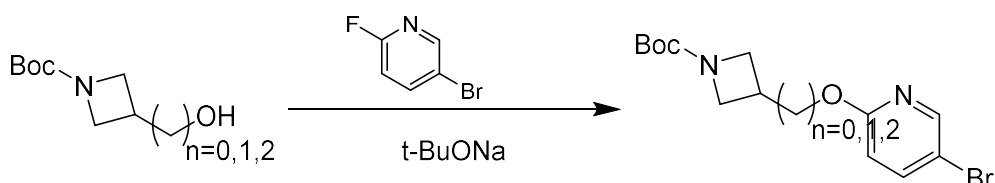
Tabla 4. Intermedios obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el Método IV-F.

Intermedio	Estructura
IV-35	
IV-36	
IV-37	
IV-38	

Método IV-G

Paso IV-G-i

Precursores IV-39i a IV-44i:



[0101] En un matraz de fondo redondo que contenía la azetidina de partida respectiva (115.47 mmol) en THF (200 mL) se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (127.01 mmol) y t-BuONa (138.56 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 25 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt (80 mL x 3). La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 38,0 g (99,9% de rendimiento) del producto de interés.

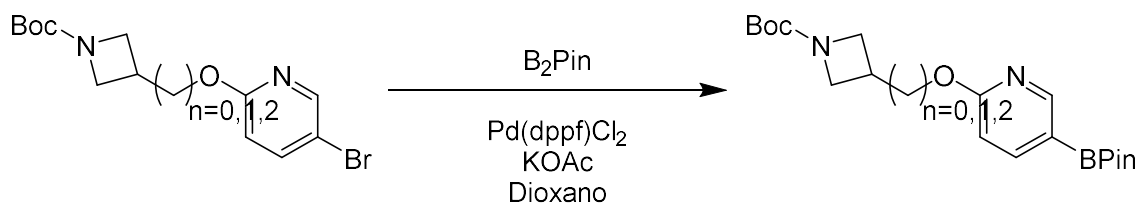
Tabla 5. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes,

siguiendo el *Paso IV-G-i*.

Precursor	Estructura
IV-39i	
IV-40i	
IV-41i	
IV-42i	
IV-43i	
IV-44i	

Paso IV-G-ii:

Precursores IV-39ii a IV-44ii:



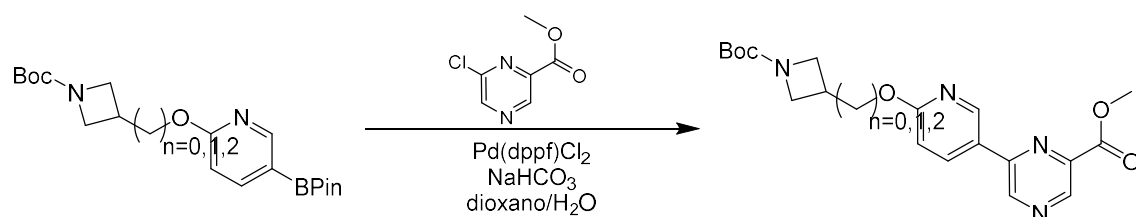
[0102] En un matraz de fondo redondo, se desgasificó una mezcla del haluro de partida respectivo (15.19 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.76 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (22.8 mmol) y EtOK (22.8 mmol) en dioxano (50.0 mL) y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla se dejó agitar en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con AcOEt (100 mL x 3). La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó bajo Na₂SO₄ y se concentró a presión. Se obtuvieron 11,0 g del producto de interés, que se remitió el siguiente paso sin purificación adicional.

Tabla 6. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso IV-G-ii*.

Precursor	Estructura
IV-39ii	
IV-40ii	
IV-41ii	
IV-42ii	
IV-43ii	
IV-44ii	

Paso IV-G-iii:

Intermedios IV-39 a IV-44:



[0103] En un matraz de fondo redondo, se desgasificó una mezcla del éster de pinacol respectivo (15.15 mmol), 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (16.7 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0.76 mmol), NaHCO_3 (30.36 mmol) en dioxano (50 mL) y H_2O (10 mL) y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se dejó agitar en atmósfera de N_2 a 60 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (450 mL) y se extrajo con AcOEt (150 mL x 3). La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó bajo Na_2SO_4 y se concentró a presión. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:100/10/1). Se obtuvieron 1,30 g del producto de interés.

Tabla 7. Intermedios obtenidos a partir de los reactivos correspondientes,

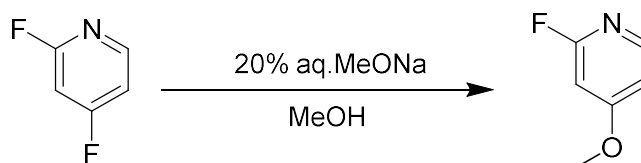
siguiendo el *paso IV-G-iii*.

Intermedio	Estructura
IV-39	
IV-40	
IV-41	
IV-42	
IV-43	
IV-44	

Método IV-H:

Paso IV-H-i:

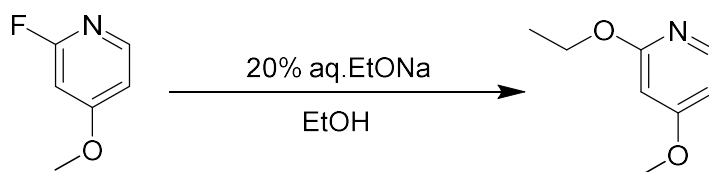
Precursor IV-45i:



[0104] En un matraz de fondo redondo que contenía 2,4-difluoropiridina (86.9 mmol) en MeOH (60.0 mL), se añadió metóxido de sodio (95.5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O 50,0 mL) y se extrajo con DCM (50,0 mL x 2). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (40.0 mL), se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 8,30 g (75,1% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro, que se remitió el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso IV-H-ii:

Precursores IV-45ii y IV-46ii:



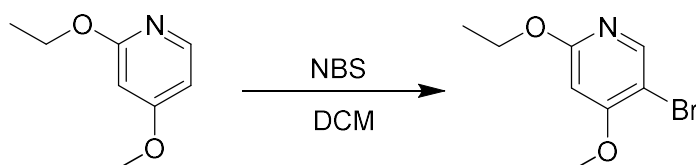
[0105] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-4-metoxipiridina (65.2 mmol) en EtOH (20.0 mL), se añadió acetato de sodio (326 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó con una solución de ácido cítrico (10%, 50.0 mL) y se extrajo con AcOEt (40.0 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 7,20 g (71,9% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro, que se remitió el siguiente paso sin purificación adicional.

Tabla 8. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso IV-H-ii*.

Precursor	Estructura
IV-45ii	
IV-46ii	

Paso IV-H-iii

Precursores IV-45-iii y IV-46iii:



[0106] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-etoxi-4-metoxipiridina

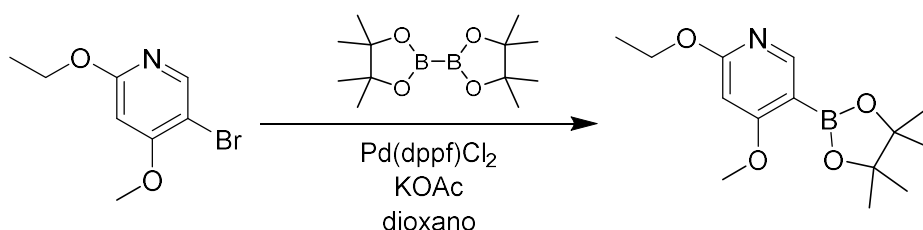
(47.0 mmol) en DCM (45.0 mL), se añadió NBS (56.4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 25 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O 20,0 mL) y se extrajo con DCM (15,0 mL x 2). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:20/11/1). Se obtuvieron 4,30 g (39,4% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

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

Precursor	Estructura
IV-45iii	
IV-46iii	

Paso IV-H-iv:

Precursores IV-45iv y IV-46iv:



[0107] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-2-etoxi-4-metoxipiridina (18.1 mmol) en dioxano (25.2 mL), se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (21.7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.81 mmol) y acetato de potasio (54.2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 90 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O 20,0 mL) y se extrajo con AcOEt (15,0 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 6,00 mg (92,5% de rendimiento) del producto de interés

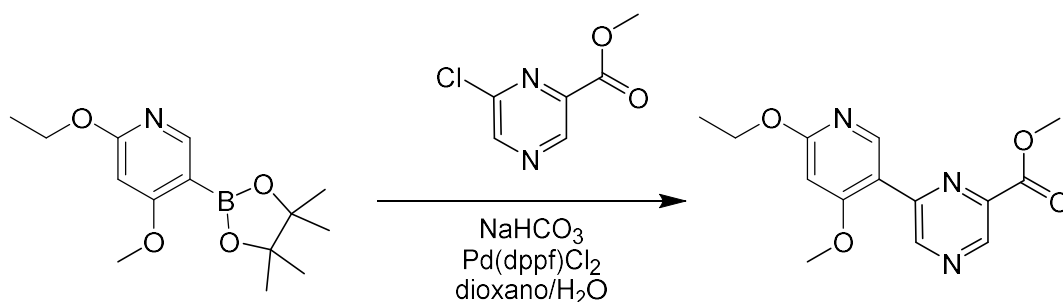
(bruto) como un aceite amarillo, que se remitió el siguiente paso sin purificación adicional.

Tabla 10. Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso IV-H-iv*.

Precursor	Estructura
IV-45iii	
IV-46iii	

Paso IV-H-v:

Intermedios IV-45 y IV-46:



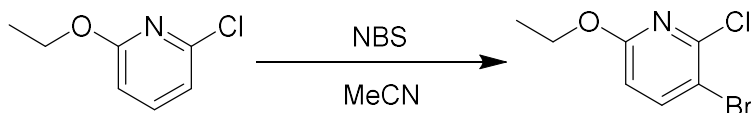
[0108] En un matraz de fondo redondo, se desgasificó una mezcla de 2-etoxi-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (63,7 mmol), 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (57,9 mmol), NaHCO_3 (86,9 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (2,90 mmol) en dioxano (100 mL) y H_2O (100 mL) y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se dejó agitar en atmósfera de N_2 a 70 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con AcOEt (100 mL x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:8/11/1). Se obtuvieron 11,0 g (81,4% de rendimiento) del éter de interés como un sólido blanco.

Tabla 11 Intermedios obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso IV-H-v*.

Intermedio	Estructura
IV-45	
IV-46	

Método IV-I:**Paso IV-I-i:**

Precursores IV-47i y IV-48i:



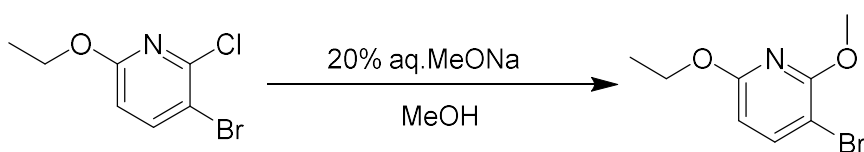
[0109] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-cloro-6-etoxipiridina (47.0 mmol) en MeCN (30.0 mL), se añadió NBS (24.4 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 80 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O 20,0 mL) y se extrajo con AcOEt (15,0 mL x 2). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:10/11/1). Se obtuvieron 5,20 mg (99.0% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

Tabla 12 Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso IV-I-i*.

Precursor	Estructura
IV-47i	
IV-48i	

Paso IV-I-ii:

Precursores IV-47ii y IV-48ii:



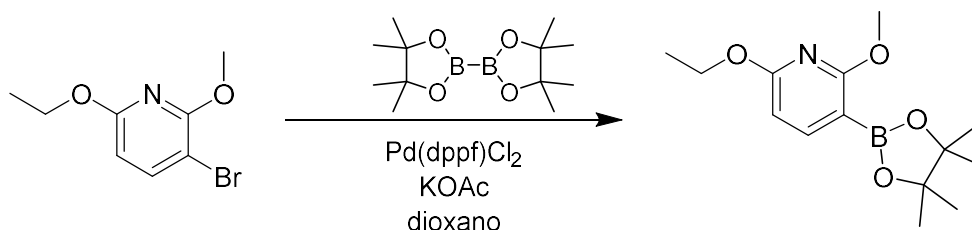
[0110] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-bromo-2-cloro-6-etoxipiridina (21.9 mmol) en MeOH (20.0 mL), se añadió metóxido de sodio (109 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se mantuvo a 70 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó con una solución de ácido cítrico (10,0%, 40,0 mL) y se extrajo con AcOEt (20,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (40,0 mL) y se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa ([H₂O(TFA)/MeCN] 55,0% → 85,0% B). Se obtuvieron 5,00 g (97,9% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

Tabla 13 Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso IV-I-ii*.

Precursor	Estructura
<i>IV-47ii</i>	
<i>IV-48ii</i>	

Paso IV-I-iii:

Precursores *IV-47iii* y *IV-48iii*:



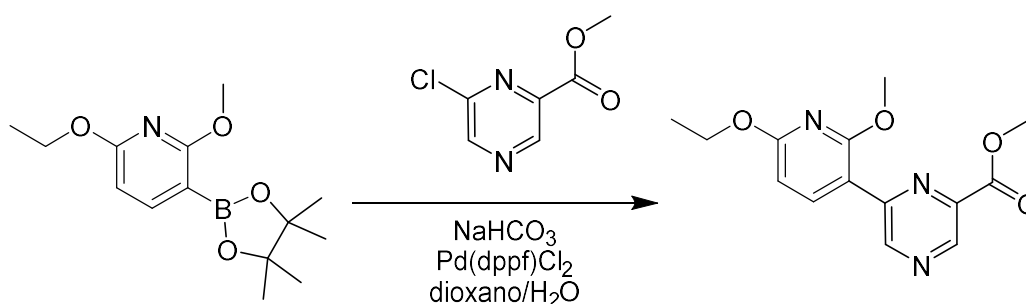
[0111] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-bromo-6-etoxi-2-metoxipiridina (21.5 mmol) en dioxano (25.0 mL), se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (21.5 mmol), acetato de potasio (64.6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2.15 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se mantuvo a 90 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O 20,0 mL y se extrajo con AcOEt (15,0 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 8,06 g (67,0% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro, que se remitió el siguiente paso sin purificación adicional.

Tabla 14 Precursores obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso IV-I-iii*.

Precursor	Estructura
<i>IV-47iii</i>	
<i>IV-48iii</i>	

Paso IV-I-iv:

Intermedios *IV-47* y *IV-48*:



[0112] En un matraz de fondo redondo, se desgasificó una mezcla de 6-etoxi-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (63,7 mmol), metil 6-cloropirazina-2-carboxilato (57,9 mmol), NaHCO₃ (86,9 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2,90 mmol) en dioxano (100 mL) y H₂O (100 mL) y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla se dejó agitar en atmósfera de N₂ a 70 °C durante 16 horas. Después del

consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con AcOEt (100 mL x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:8/11/1). Se obtuvieron 11,0 g (81,4% de rendimiento) del éter de interés como un sólido blanco.

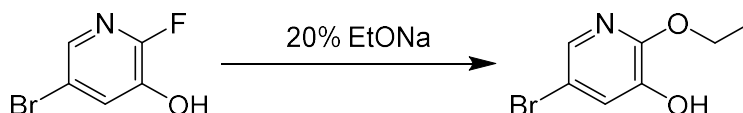
Tabla 15. Intermedios obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el *paso IV-I-iv*.

Intermedio	Estructura
IV-47	
IV-48	

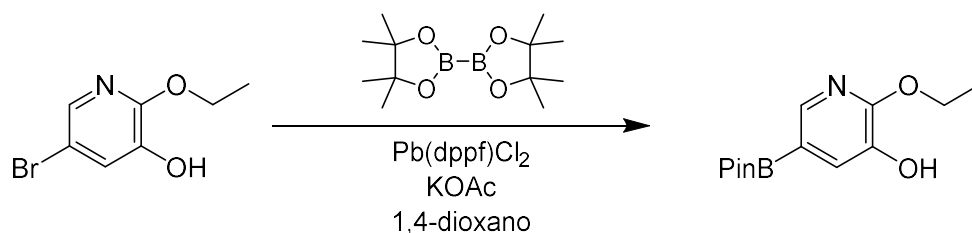
Método IV-J:

Paso IV-J-i:

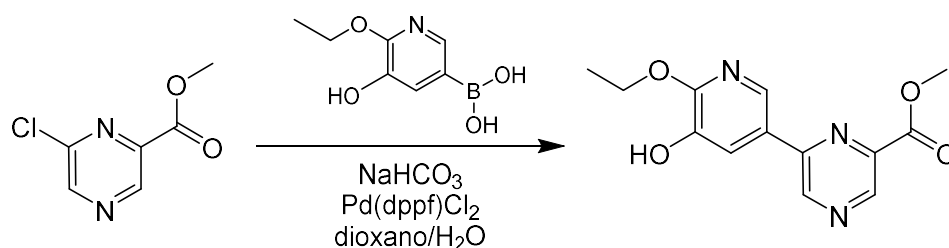
Precursor IV-49i:



[0113] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-2-fluoropiridin-3-ol (36,4 mmol) en EtOH (100,0 mL), se añadió etóxido de sodio (182 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se mantuvo a 85 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 mediante la adición de ácido cítrico. Posteriormente, el residuo se diluyó con una solución de ácido cítrico (50.0 mL) y se extrajo con AcOEt (50.0 mL x 3). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 7,28 g (90,4% de rendimiento) el producto de interés en forma de sólido amarillo, que se envió el siguiente paso sin más purificación.

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

[0114] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-2-etoxipiridin-3-ol (18.3 mmol), se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (22.0 mmol) y acetato de potasio (55.0 mmol) en 1,4-dioxano (80.0 mL), y Pd(dppf)Cl₂ (1.83 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se mantuvo a 90 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt (80,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (160.0 mL), se secó bajo Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 3,21 g (63,1% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro, que se remitió el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso IV-J-ii:*intermedio IV-49:*

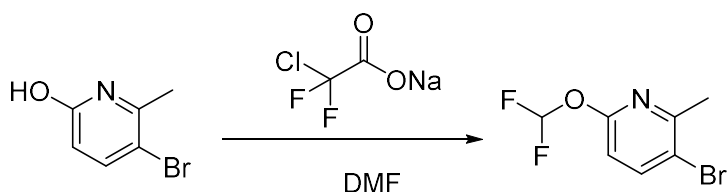
[0115] En un matraz de fondo redondo que contenía metil 6-cloropirazina-2-carboxilato (908 μmol) en MeOH (5,00 mL) se añadió ácido (6-etoxi-5-hidroxipiridin-3-il)borónico (1,09 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 60 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se filtró, se lavó con MeOH (15.0 mL) y se

secó al vacío. El residuo obtenido se colocó bajo agitación con MeOH (5.00 mL) a 20 °C durante 30 minutos. Se obtuvieron 270 mg (70,3% de rendimiento) del éster de interés como un sólido gris.

Método IV-K

Paso IV-K-i:

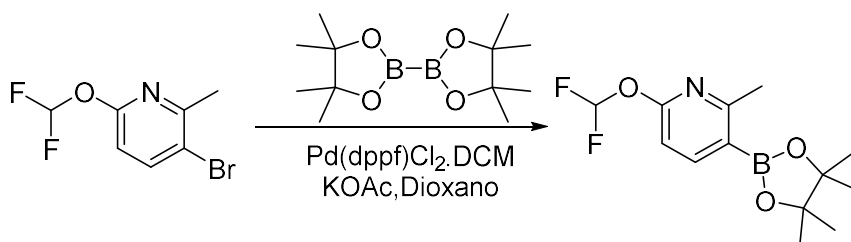
Precursor IV-50i:



[0116] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-6-metilpiridin-2-ol (5.32 mmol) en DMF (10 mL) con agitación se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (10.64 mmol) a 25 °C. La mezcla se calentó a 80 °C y se mantuvo en agitación durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó con H₂O (100 mL) y solución de NaHCO₃ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (250 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (*salmuera*) (50 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano 100%). Se obtuvieron 300 mg (23% de rendimiento) del producto de interés como un líquido incoloro.

Paso IV-K-ii:

Precursor IV-50ii:

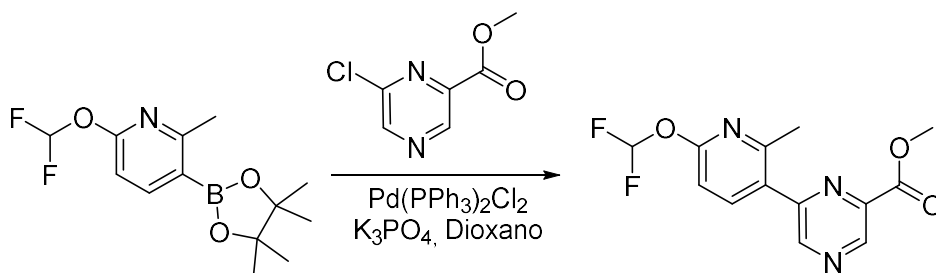


[0117] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-bromo-6-(difluorometoxi)-

2-metilpiridina (1.68 mmol) en 1,4-dioxano (5.0 mL) con agitación, se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.52 mmol) y acetato de potasio (5.04 mmol) a 25 °C. La mezcla se purgó con N₂ durante 10 minutos y luego se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0.084 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 70 °C durante 4 horas. Después del consumo total del reactivo de partida, la mezcla se diluyó con H₂O (10,0 mL) y se extrajo con AcOEt (10,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (5,0 mL x 1), se secó bajo Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (hexano 100%). Se obtuvieron 350 mg (39% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

Paso IV-K-ii:

Intermedio IV-50:



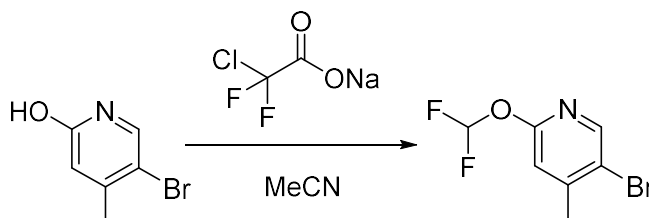
[0118] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(difluorometoxi)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,043 mmol) en 1,4-dioxano (5.0 mL) y H₂O (1,250 mL) con agitación, se añadieron 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (0,869 mmol) y fosfato tripotásico (1,738 mmol) a 25 °C. La mezcla se purgó con N₂ durante 30 minutos y luego se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,043 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 60 °C durante 4 horas. Después del consumo total del reactivo de partida, la mezcla se filtró sobre celite, se lavó con H₂O (200 mL) y se extrajo con AcOEt (300 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (100 mL), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt:75/25). Se obtuvieron 160 mg (58% de rendimiento) de éster de interés en forma de un

líquido incoloro.

Método IV-L:

Paso IV-L-i:

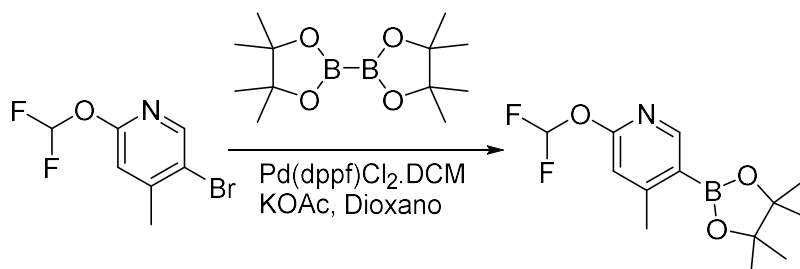
Precursor IV-51i:



[0119] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-4-metilpiridin-2-ol (2,66 mmol) en DMF (5 mL) y H₂O (1 mL) con agitación se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (5,32 mmol) a 25 °C. La mezcla se calentó a 100 °C y se mantuvo en agitación durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó con H₂O (100 mL) y solución de NaHCO₃ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (250 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (*salmuera*) (50 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano 100%). Se obtuvieron 200 mg (31% de rendimiento) del producto de interés como un líquido incoloro.

Paso IV-L-ii:

Precursor IV-51ii:

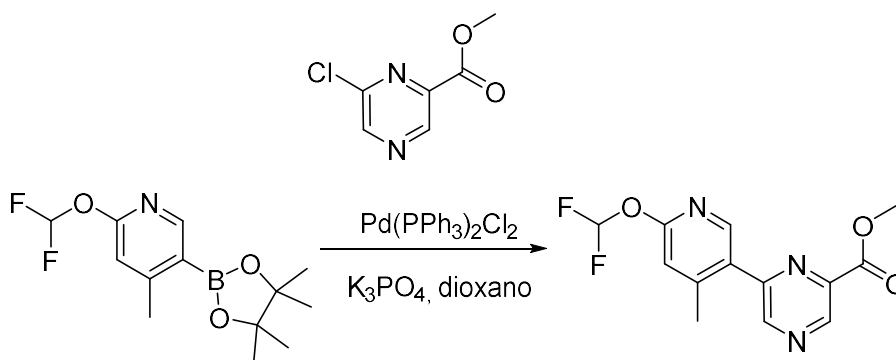


[0120] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-2-(difluorometóxi)-4-metilpiridina (2,10 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 mL) con agitación, se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,20 mmol) y acetato de potasio (6,30 mmol) a 25 °C. La mezcla se purgó con N₂ durante 30 minutos y

luego se añadió Pd(dppf)Cl_2 (0,105 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 4 horas. Después del consumo total del reactivo de partida, la mezcla se filtró usando celite y se sintetizó en embudo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano 100%). Se obtuvieron 1,07 g de la mezcla de producto de interés en forma de un líquido incoloro.

Paso IV-L-iii:

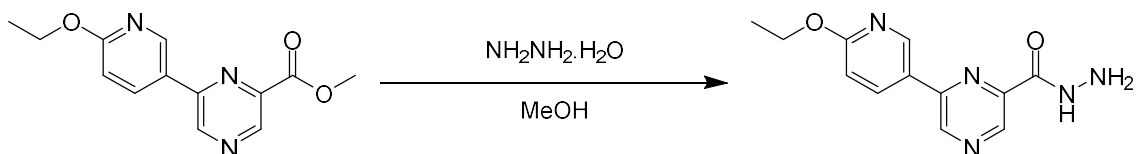
Intermedio IV-50:



[0121] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-(difluorometoxi)-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,64 mmol) en 1., 4-dioxano (13 mL) y H_2O (3,25 mL) bajo agitación, se añadieron 6-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (2,202 mmol) y fosfato tripotásico (4,40 mmol) a 25 C. La mezcla se purgó con N_2 durante 30 minutos y después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,11 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 70 °C durante 4 horas. Después del consumo total del reactivo de partida, la mezcla se filtró sobre celite, se lavó con H_2O (200 mL) y se extrajo con AcOEt (300 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (100 mL), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/ AcOEt :90/10). Se obtuvieron 350 mg (53% de rendimiento) del producto de interés.

Obtención de los Intermedios de Fórmula III:

[0122] Siguiendo el Esquema General 1, se presentan los intermedios de fórmula III.



[0123] En un matraz de fondo redondo que contenía 6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (11.6 mmol) en MeOH (30,0 mL), se añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (17,4 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 60 °C durante 3 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se filtró y se concentró. Se obtuvieron 2,10 g (70,0% de rendimiento) de la hidrazida de interés como un sólido blanco, que se remitió el siguiente paso sin purificación adicional (Tabla 16).

Tabla 16. Intermedios obtenidos a partir de los correspondientes reactivos, siguiendo el método descrito para la obtención de los compuestos de Fórmula III.

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
III-1		III-11	
III-2		III-12	
III-3		III-13	
III-4		III-14	
III-5		III-15	
III-6		III-16	

Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
III-7		III-17	
III-8		III-18	
III-9		III-19	
III-10		III-20	
III-21		III-31	
III-22		III-32	
III-23		III-33	
III-24		III-34	
III-25		III-35	
III-26		III-36	
III-27		III-37	
III-28		III-38	
III-29		III-39	
III-30		III-40	

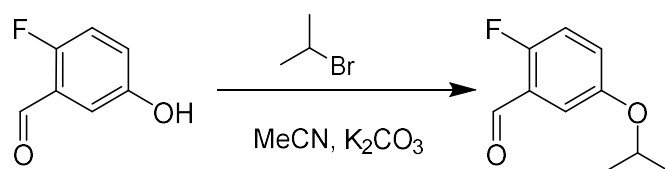
Intermedio	Estructura	Intermedio	Estructura
III-41		III-47	
III-42		III-48	
III-43		III-49	
III-44		III-50	
III-45		III-51	
III-46			

Obtención de los Compuestos de Fórmula II:

[0124] Siguiendo el Esquema general 1, a continuación se presentan, sin limitación, los métodos ejemplares II-A a II-X para formar los intermedios de fórmula II.

Método II-A

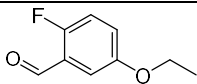
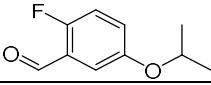
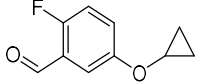
Intermedio II-1:



[0125] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-hidroxi-benzaldehído (14,2 mmol) y MeCN (10,0 mL), se añadieron 2-bromopropano (28,5 mmol, 2,68 mL) y K₂CO₃ (28,5 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 12 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de

reacción se filtró y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 1,90 g del aldehído de interés como un sólido amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

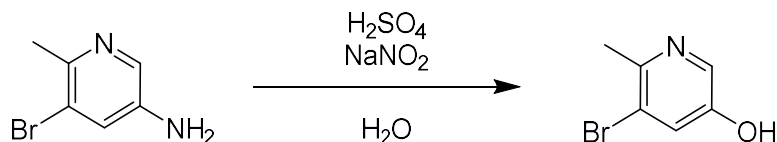
Tabla 17. Intermedios obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el Método II.

Intermedio	Estructura
II-1	
II-2	
II-3	

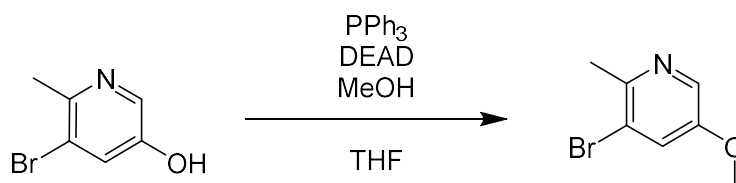
Método II-B

Paso II-B-i:

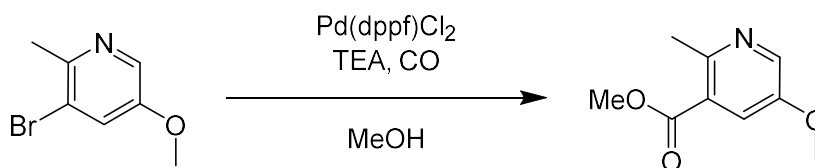
Precursor II-4i:



[0126] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (133 mmol), H₂SO₄ (668 mmol) en H₂O (250 mL), se añadió una solución de NaNO₂ (147 mmol) en H₂O (50.0 mL) a 0 °C durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7,0 mediante la adición de Na₂CO₃ a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con AcOEt (15,0 mL x 3). A continuación, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (200 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:10/11/1). Se obtuvieron 13,5 g (53,7% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

Paso II-B-ii:*Precursor II-4ii:*

[0127] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-6-metilpiridin-3-ol (31,9 mmol) en THF (60,0 mL), se añadieron PPh₃ (47,8 mmol), MeOH (63,8 mmol) y DEAD (47,8 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó en H₂O (40,0 mL) y se extrajo con AcOEt (20,0 mL x 2). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:10/11/1). Se obtuvieron 3,20 g (49,6% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite rosa.

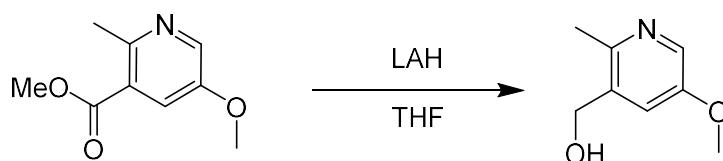
Paso II-B-iii:*Precursor II-4iii:*

[0128] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-bromo-5-metoxi-2-metilpiridina (31.9 mmol) en MeOH (20.0 mL), se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (989 µmol) y Tea (19.8 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con CO repetidamente. La mezcla se dejó agitar en una atmósfera de CO (50 psi) a 70 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó en H₂O (15,0

mL) y se extrajo con AcOEt (8,0 mL x 2). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:10/11/1). Se obtuvieron 1,60 g (61,3% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

Paso II-B-iv:

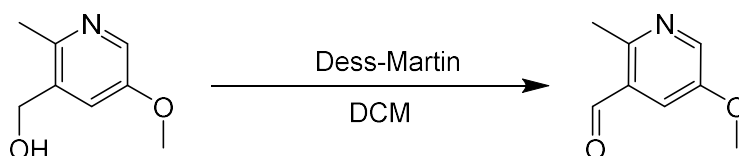
Precursor II-4iv:



[0129] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-metoxi-2-metilnicotinato de metilo (6,07 mmol) en THF (11,0 mL), se añadió LiAlH_4 (12,1 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 2 horas. Tras el consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (500 mg) a la mezcla de reacción a 0 °C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 900 mg (96,7% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-B-v:

Intermedio II-4:



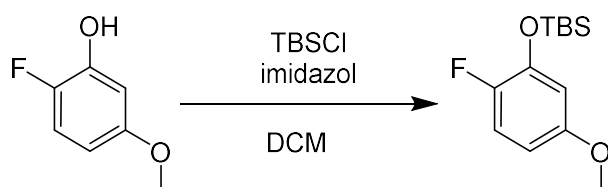
[0130] En un matraz de fondo redondo que contenía (5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metanol (5,88 mmol) en DCM (4,20 mL), se añadió acetato de 1,1-diacetoxi-3-oxo-1,2-benciodoxol-1-ilo (8,81 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo total del

reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió una solución de Na_2CO_3 (10%), a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción hasta $\text{pH} = 8$. Luego, la mezcla se filtró, se extrajo con DCM (2,00 mL x 2) y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 650 mg (73,1% de rendimiento) del aldehído deseado como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Método II-C

Paso II-C-i:

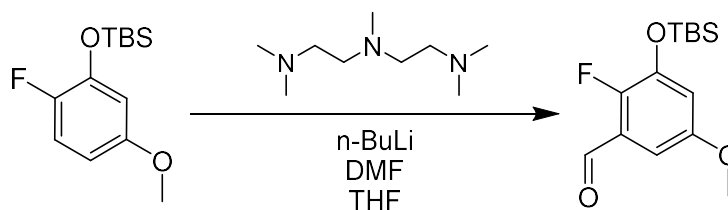
Precursor II-5i:



[0131] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-metoxifenol (35,2 mmol) e imidazol (52,8 mmol) en DCM (30,0 mL), se añadió TBSCl (52,8 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30,0 mL) y se extrajo con DCM (30,0 mL x 3). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (60,0 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:10/11/1). Se obtuvieron 7,88 g (86,1% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

Paso II-C-ii:

Precursor II-5ii:

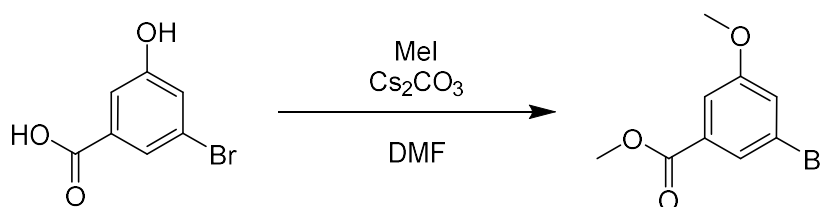


[0132] En un matraz de fondo redondo que contenía terc-butil(2-fluoro-5-metoxifenoxi)dimetilsilano (7,80 mmol) y *N'*-[2-(dimetilamino)etil]-*N,N,N'*-trimetiletano-1,2-diamina (11,7 mmol) en THF (10,0 mL), se añadió *n*-BuLi (2,50 M, 12,5 mL) a -70 °C en atmósfera de N₂. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a -70 °C durante 3 horas. Luego se añadió DMF (15,6 mmol) en THF (2,00 mL) y la mezcla se dejó agitar a 10 °C durante 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50,0 mL) y se extrajo con AcOEt (20,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (60,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 2,19 g (70,2% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Método II-D

Paso II-D-i:

Precursor II-6i:

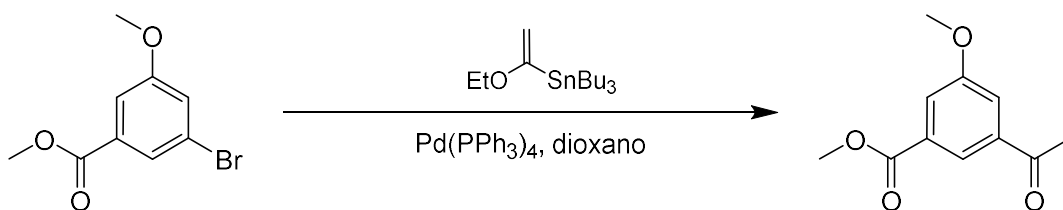


[0133] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico (92,2 mmol) en DMF (200 mL), se añadió Cs₂CO₃ (184 mmol) y yoduro de metilo (230 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se

diluyó con H₂O (300 mL) y se extrajo con AcOEt (150 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (200 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:2/1). Se obtuvieron 20,5 mg (90,8% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

Paso II-D-ii:

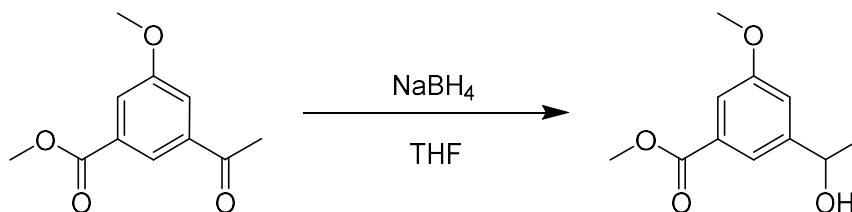
Precursor II-6ii:



[0134] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (65.3 mmol) en dioxano (160 mL), se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (196 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (32.6 mmol) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 100 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. A continuación se añadió una solución de HCl (2 M, 80,0 mL). La mezcla se dejó agitar a 45 °C durante 0,5 horas, se concentró y se diluyó en DCM (200 mL). Posteriormente, el pH de la mezcla se ajustó a 4,0 con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (300 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:3/1). Se obtuvieron 9,40 g (69,2% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

Paso II-D-iii:

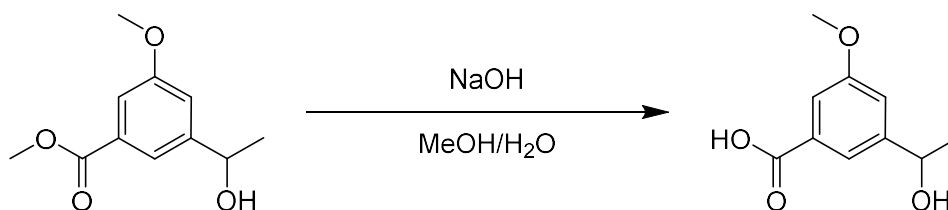
Precursor II-6iii:



[0135] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-acetil-5-metoxibenzoato de metilo (24,0 mmol) en THF (200 mL), se añadió NaBH₄ (36,0 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 4 horas en atmósfera de N₂. El monitoreo por CCD y LC-MS mostró que el reactivo de partida no se consumió completamente y se detectó un pico importante con la masa deseada. Se añadió una solución de NH₄Cl (20,0 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (300 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) ((300 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:3/11/1). Se obtuvieron 2,00 g del producto de interés como un sólido blanco.

Paso II-D-iv:

Precursor II-6iv:

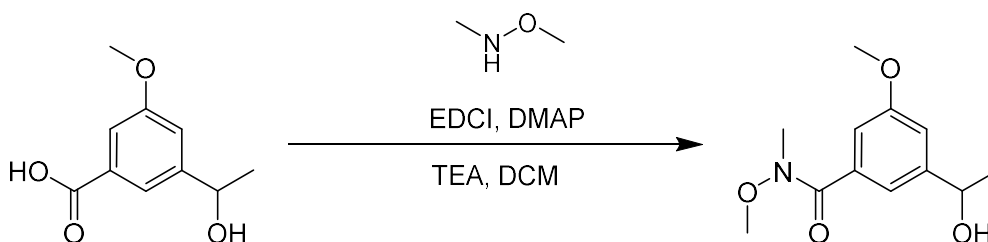


[0136] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-(1-hidroxietil) -5-metoxibenzoato de metilo (12.8 mmol) en MeOH (20.0 mL), se añadió NaOH (15.4 mmol) en H₂O (20.0 mL) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Tras el consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS y CCD), la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DCM (5,00 mL) y el pH se ajustó a 2,0 con solución de HCl (2 M). La fase acuosa se extrajo con DCM (30,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (50,0

mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 3,00 g del producto de interés como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación adicional.

Paso II-D-v:

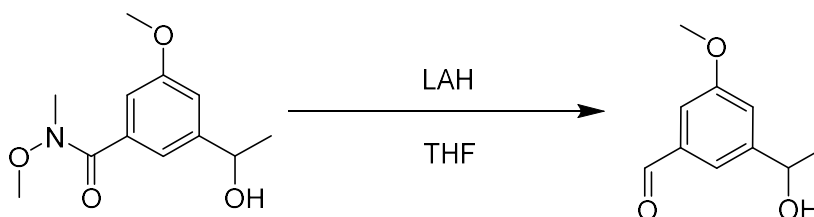
Precursor II-6v:



[0137] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 3-(1-hidroxietil) -5-metoxibenzoico (15.3 mmol) en DCM (30.0 mL), se añadió *N,O*-dimetilhidroxilamina (16.8 mmol), DMAP (7.65 mmol), Tea (22.9 mmol) y EDCI (22.9 mmol) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS y CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (40,0 mL) y se extrajo con DCM (40,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (50,0 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH: 10/1). Se obtuvieron 1,00 g del producto de interés como un aceite amarillo.

Paso II-D-vi:

Intermedio II-6:

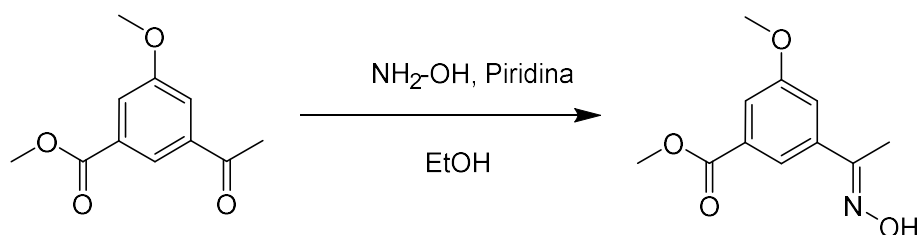


[0138] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-(1-hidroxietil)-*N*,5-dimetoxi- *N*-metilbenzamida (12,5 mmol) en THF (30 mL), se añadió LiAlH₄ (2,5 M, 7,52 mL) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió la mezcla de reacción de NH₄Cl (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (100,0 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1,68 g del aldehído de interés como un sólido amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Método II-E

Paso II-E-i:

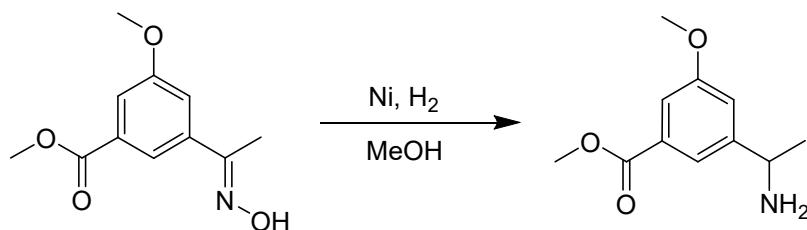
Precursor II-7i:



[0139] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-acetil-5-metoxibenzoato de metilo (19,2 mmol) en EtOH (40 mL) se añadió piridina (38,4 mmol) y NH₂OH.HCl (9,61 mmol) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:2/1). Se obtuvieron 2,50 g (58,3% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

Paso II-E-ii:

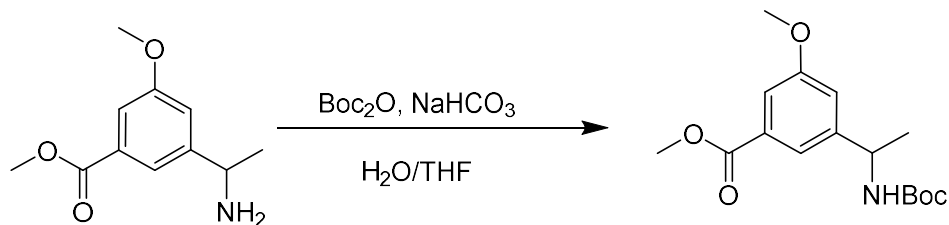
Precursor II-7ii:



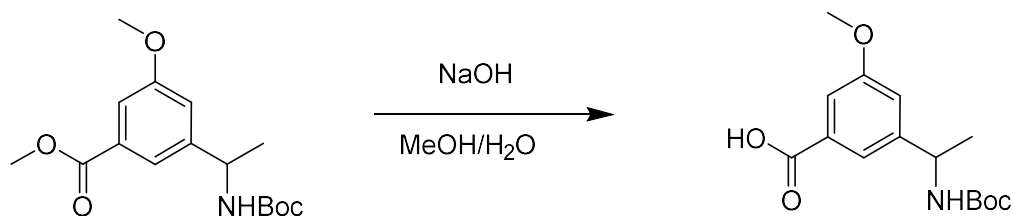
[0140] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-(1-(hidroxi-amino) etil) -5-metoxibenzoato de metilo (19,3 mmol) en MeOH (43,0 mL) se añadió Ni Raney (50,2 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 1 hora en atmósfera de H₂ (19,3 mmol). Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS). A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 3,40 g del producto de interés en forma de un aceite blanco.

Paso II-E-iii:

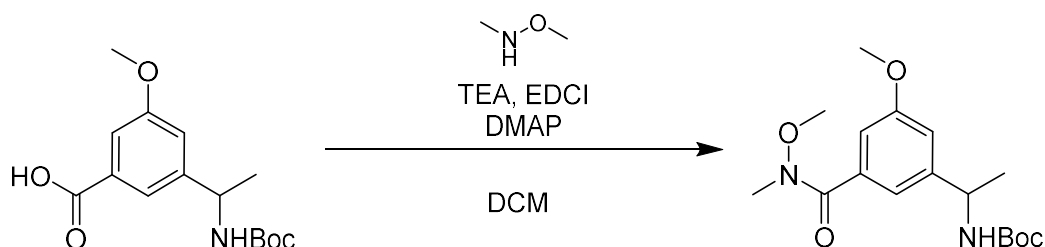
Precursor II-7iii:



[0141] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-(1-aminoetil) -5-metoxibenzoato(15.3 mmol) en THF (15.0 mL) y H₂O (15.0 mL), se añadió NaHCO₃ (30.6 mmol) y Boc₂O (22.9 mmol) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H₂O (20,0 mL) y se extrajo con AcOEt (30,0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (30,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 5,00 g del producto de interés como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-E-iv:*Precursor II-7iv:*

[0142] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil) -5-metoxibenzoato de metilo (19,4 mmol) en MeOH (30,0 mL), se añadió NaOH (58,2 mmol) en H₂O (30,0 mL) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a 2,0 con solución de HCl (2 M). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (30,0 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 4,40 g del producto de interés como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional.

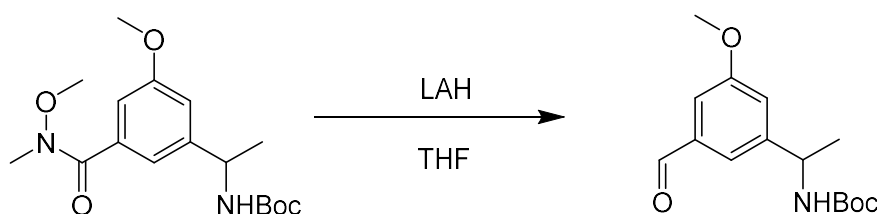
Paso II-E-v:*Precursor II-7v:*

[0143] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 3-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil) -5-metoxibenzoico (8.47 mmol) en DCM (25.0 mL), se añadió *N,O*-dimetilhidroxilamina (5.83 mmol), DMAP (12.7 mmol), Tea (25.4 mmol) y EDCI (12.7 mmol) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se

dejó agitar a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitorizado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL x 2). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (50,0 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 2,60 g del producto de interés como un sólido blanco.

Paso II-E-vi:

Intermedio II-7:

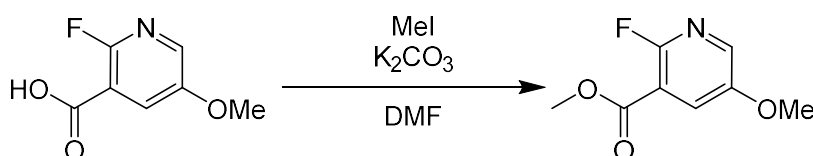


[0144] En un matraz de fondo redondo que contenía 1-(3-metoxi-5-(metoxi(metil)carbamoil)fenil)etil)carbamato de terc-butilo (29,6 mmol) en THF (100 mL), se añadió LiAlH₄ (2,5 M, 17,7 mL) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió la mezcla de reacción de NH₄Cl (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (100,0 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 9,50 g del aldehído de interés como un sólido amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Método II-F

Paso II-F-i:

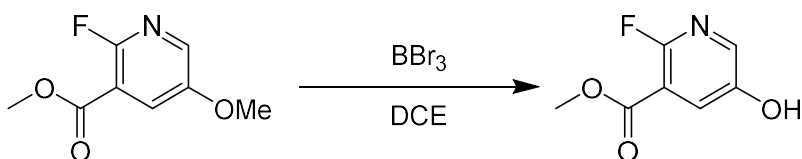
Precursor II-8i:



[0145] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-fluoro-5-metoxinicotínico (64.3 mmol) y K_2CO_3 (96.4 mmol) en DMF (50.0 mL), se añadió yoduro de metilo (129 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 30 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con AcOEt (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (100,0 mL x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 10,0 g (84,0% de rendimiento) del producto de interés como un sólido marrón, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-F-ii:

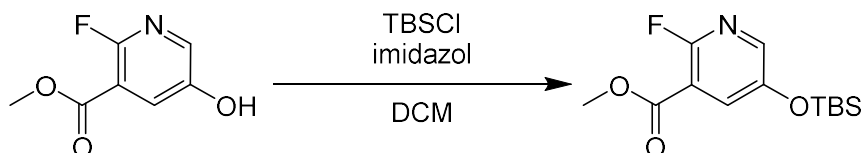
Precursor II-8ii:



[0146] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-metoxinicotinato de metilo (91,8 mmol) en DCE (400 mL) se añadió BBr_3 (230 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 4 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con DCM/MeOH: 5/1 (100 mL x 5). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 11,0 g (70,0% de rendimiento) del producto de interés como un sólido marrón, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-F-iii:

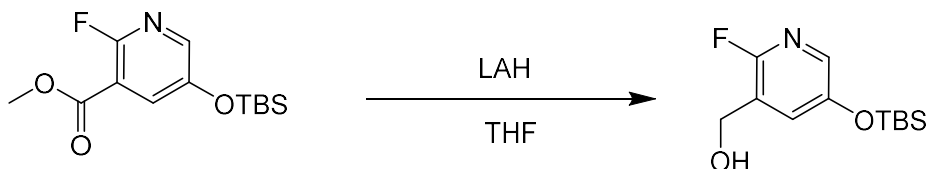
Precursor II-8iii:



[0147] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-hidroxinicotinato de metilo (40,9 mmol) e imidazol (81,8 mmol) en DCM (50,0 mL), se añadió TBSCl (45,0 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 20 °C durante 16 horas. Tras el consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50,0 mL) y se extrajo con DCM (50,0 mL x 3). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:50/10/1). Se obtuvieron 6,50 g (55,7% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite incoloro.

Paso II-F-iv:

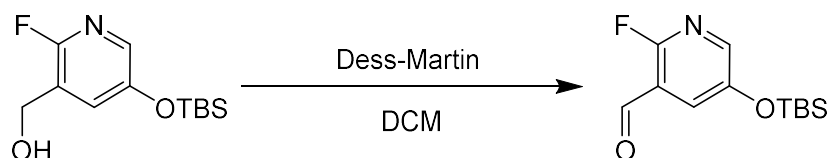
Precursor II-8iv:



[0148] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-fluoronicotinato de metilo (22,8 mmol) en THF (50,0 mL) se añadió LiAlH₄ (45,6 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 20 °C durante 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió Na₂SO₄·10H₂O 3,00 g) a la mezcla de reacción. Luego, la mezcla se filtró y se extrajo con AcOEt (10.0 mL x 3). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 4,00 g (68,2% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-F-v:

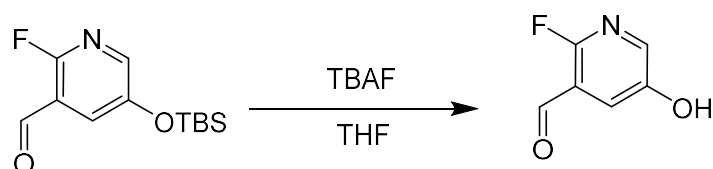
Precursor II-8v:



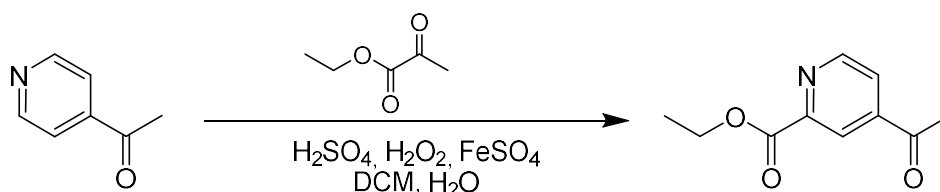
[0149] A un matraz de fondo redondo que contenía 5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-fluoropiridin-3-il)metanol (15,5 mmol) en DCM (30,0 mL) se le añadió acetato de 1,1-diacetoxi-3-oxo-1,2-benciodoxol-1-ilo (23,3 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 20 °C durante 16 horas. Tras el consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), se añadió una solución de NaHCO₃ a la mezcla de reacción hasta pH = 8. Luego, la mezcla se filtró, se diluyó en H₂O (50,0 mL), se extrajo con DCM (50,0 mL x 3), se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:10/10/1). Se obtuvieron 3,20 g (80,6% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite rosa.

Paso II-F-vi:

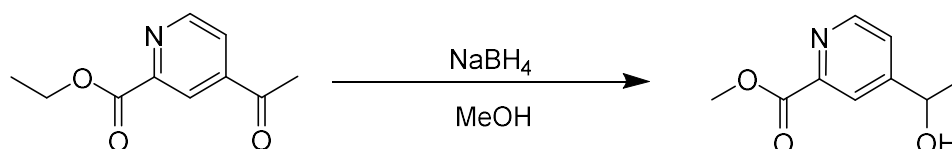
Intermedio II-8:



[0150] A un matraz de fondo redondo que contenía 5-((terc-butildimetilsilil)oxi) -2-fluoronicotinaldehído (12,5 mmol) en THF (15,0 mL) se le añadió TBAF (1 M, 18,8 mL). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD y LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10,0 mL) y se extrajo con AcOEt (10 mL x 4). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (*salmuera*) (10,0 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:10/10/1). Se obtuvieron 1,50 g (84,4% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Método II-G**Paso II-G-i:***Precursor II-9i:*

[0151] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-oxopropanoato de etilo (371 mmol) se añadió H_2O_2 (30,0%, 353 mmol) gota a gota, con agitación a 0 °C. La solución resultante se añadió lentamente a la mezcla que contenía 1-(piridin-4-il)etan-1-ona (123 mmol), H_2SO_4 (123 mmol) y $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (123 mmol) en DCM (375 mL) y H_2O (25.0 mL) a 25 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL x 5). Posteriormente, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución de Na_2SO_3 (5%), H_2O y se secaron. La mezcla de la combinación de dos reacciones se purificó mediante HPLC de fase inversa (condición neutra). Se obtuvieron 15,0 g (30,4 % de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

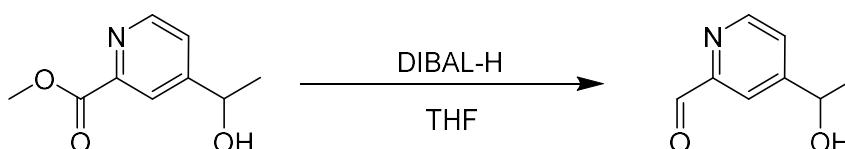
Paso II-G-ii:*Precursor II-9ii:*

[0152] En un matraz de fondo redondo que contenía 4-acetilpicolinato de etilo (15,5 mmol) en MeOH (10.0 mL), se añadió NaBH_4 (18,6 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 2 horas.

Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción de la combinación de cuatro reacciones se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl (30,0 mL) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 5,20 g del producto de interés como un sólido incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-G-ii:

Intermedio II-9:

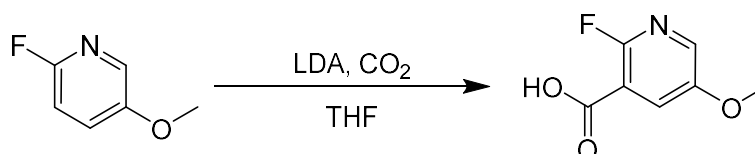


[0153] En un matraz de fondo redondo que contenía 4-(1-hidroxietil)picolinato de metilo (27,60 mmol) en THF (20,0 mL) se añadió DIBAL-H (1,00 M, 82,7 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con una solución de NH_4Cl (100 mL), se filtró y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 100/11/1). Se obtuvieron 1,70 g del producto de interés como un aceite incoloro.

Método II-H

Paso II-H-i:

Precursor II-10i:

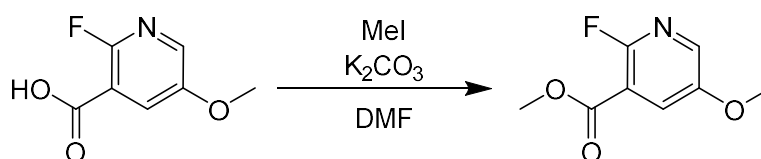


[0154] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-metoxipiridina

(275 mmol) en THF (350 mL), se añadió gota a gota una solución de Lda (2 M, 275 mL) a -60 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo a -60 °C durante 0,5 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), se añadió una solución de HCl (2N, 200 mL) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (200 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 30,0 g (63,6% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-H-ii:

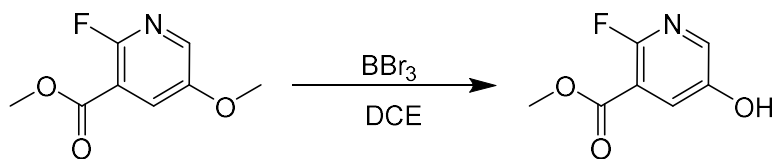
Precursor II-10ii:



[0155] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-fluoro-5-metoxinicotínico (151 mmol) en DMF (156 mL), se añadieron yoduro de metilo (227 mmol) y K₂CO₃ (227 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (700 mL) y se extrajo con AcOEt (300 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 20,0 g (62,7% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-H-iii:

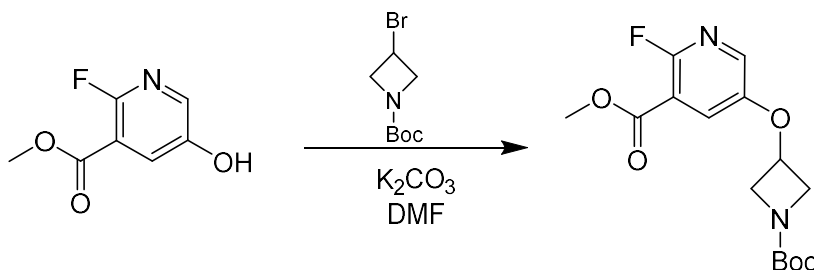
Precursor II-10iii:



[0156] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-metoxinicotinato de metilo (91,8 mmol) en DCE (400 mL) se añadió BBr_3 (230 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con DCM/MeOH: 5/1 (100 mL x 5). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*) (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 11,0 g (70,0% de rendimiento) del producto de interés como un sólido marrón, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-H-iv:

Precursor II-10iv:

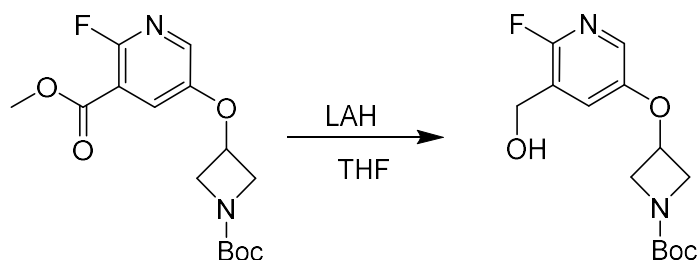


[0157] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-hidroxinicotinato de metilo (14.0 mmol) en DMF (16.8 mL), se añadieron 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (16.8 mmol) y K_2CO_3 (21.0 mmol) en atmósfera de N_2 . Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla se diluyó en H_2O 20,0 mL) y se extrajo con AcOEt (15,0 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:00/11/1). Se obtuvieron 1,00 g (21,8% de rendimiento) del producto de interés como un sólido

amarillo.

Paso II-H-v:

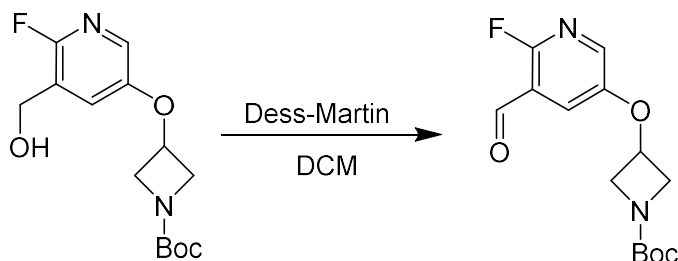
Precursor II-10v:



[0158] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il) oxi) -2-fluoronicotinato de metilo (3.06 mmol) en THF (10.0 mL) se añadió LiAlH₄ (4.60 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 20 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. Tras el consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió Na₂SO₄·10H₂O (600 mg) a la mezcla de reacción a 0° C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 630 mg (68,92% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-H-vi

Intermedio II-10:



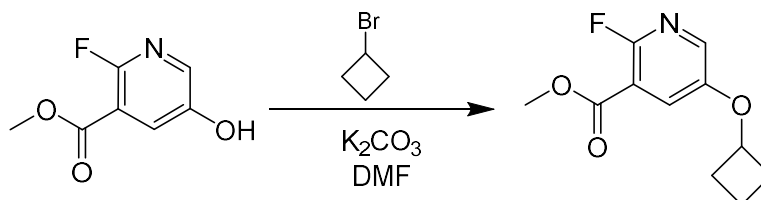
[0159] En un matraz de fondo redondo que contenía terc-butil 3-((6-fluoro-5-(hidroximetil)piridin-3-il)oxi)azetidín-1-carboxilato (2,11 mmol) en DCM (6,30 mL), se añadió acetato de 1,1-diacetoxi-3-oxo-1,2-benciodoxol-1-ilo (3,17 mmol)

a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió una solución de Na₂CO₃ (10%), a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción hasta pH = 8. Luego, la mezcla se filtró, se extrajo con DCM (5,00 mL x 2) y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 300 mg (43,0% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Método II-I

Paso II-I-i

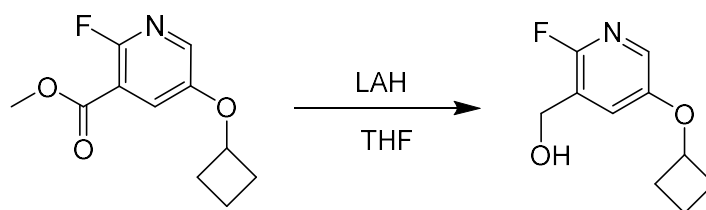
Precursor II-11i:



[0160] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-hidroxinicotinato de metilo (5,84 mmol) y DMF (6,00 mL), se añadieron bromociclobutano (7,01 mmol) y K₂CO₃ (8,77 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30,0 mL) y se extrajo con AcOEt (20,0 mL x 3). La fase orgánica se concentró y purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt: 20/11/1). Se obtuvieron 680 mg (51,6% de rendimiento) del producto de interés como un sólido amarillo.

Paso II-I-ii:

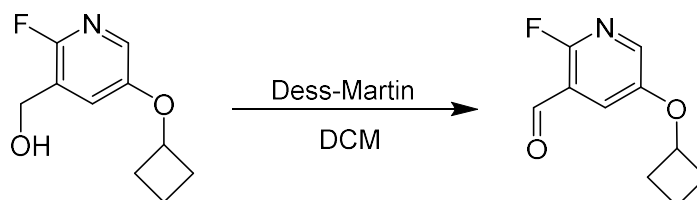
Precursor II-11ii:



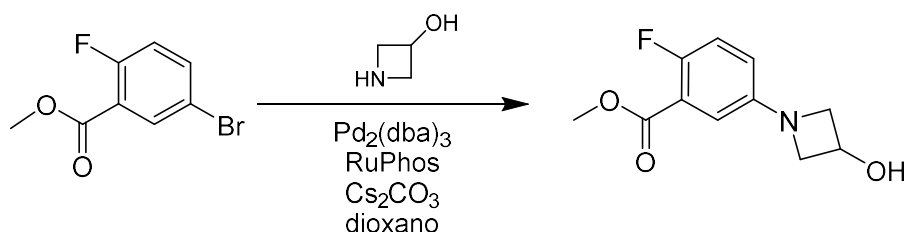
[0161] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-ciclobutoxi-2-fluoronicotinato de metilo (3.02 mmol) en THF (6.8 mL) se añadió LiAlH_4 (4.53 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 20 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2 . Tras el consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (500 mg) a la mezcla de reacción a 0° C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 460 mg (77,2% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-I-ii:

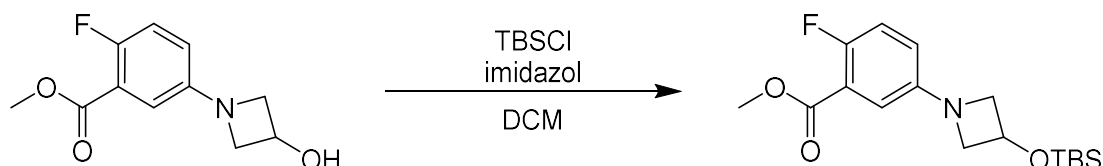
Intermedio II-11:



[0162] En un matraz de fondo redondo que contenía (5-ciclobutoxi-2-fluoropiridin-3-il)metanol (2,33 mmol) en DCM (4,60 mL), se añadió acetato de 1,1-diacetoxi-3-oxo-1,2-benciodoxol-1-ilo (3,50 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 20 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió una solución de Na_2CO_3 (10%), a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción hasta pH = 8. Luego, la mezcla se filtró, se extrajo con DCM (6,00 mL x 2) y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 400 mg (87,8% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Método II-J**Paso II-J-i:***Precursor II-12i:*

[0163] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (21.4 mmol) en dioxano (50.0 mL), se añadió clorhidrato de azetidín-3-ol (25.7 mmol), RuPhos (2.15 mmol), Cs_2CO_3 (64.3 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.15 mmol) en atmósfera de N_2 . Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H_2 (40,0 mL) y se extrajo con AcOEt (30,0 mL x 2). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:20/11/1). Se obtuvieron 1,80 g (37,2% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

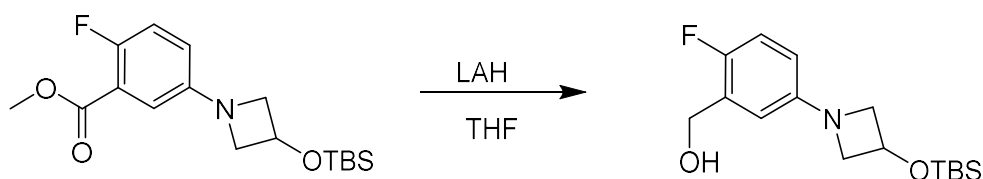
Paso II-J-ii:*Precursor II-12ii:*

[0164] En un matraz de fondo redondo que contenía 2-fluoro-5-(3-hidroxiazetidín-1-il)benzoato de metilo (4.44 mmol) en DCM (10.0 mL), se añadió TBSCl (6.66 mmol) e imidazol (6.66 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitar a 20 °C durante 16 horas. Después del consumo total del

reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10,0 mL) y se extrajo con DCM (6,00 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 1,40 mg (9,8% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

Paso II-J-iii:

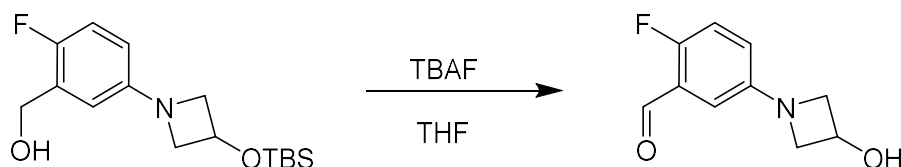
Precursor II-12iii:



[0165] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)azetidin-1-il)-2-fluorobenzoato metilo (4.12 mmol) en THF (14.0 mL) se añadió LiAlH₄ (6,19 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂. Tras el consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), se añadió Na₂SO₄·10H₂O (600 mg) a la mezcla de reacción a 0° C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 800 mg (62,2% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso II-J-iv:

Intermedio II-12:



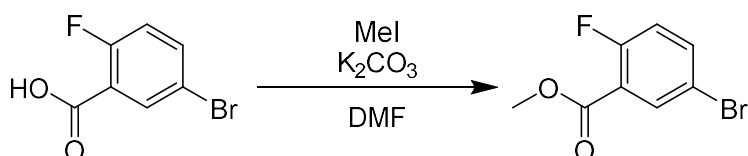
[0166] A un matraz de fondo redondo que contenía (5- (3-((terc-butildimetilsilil)oxi)azetidin-1-il)-2-fluorofenil)metanol (2.26 mmol) en THF

(4.90 mL), se le añadió TBAF (1.00 M, 3.39 mL) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10,0 mL) y se extrajo con AcOEt (6,00 mL x 2). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:20/10/1). Se obtuvieron 400 mg (90.5% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo.

Método II-K:

Paso II-K-i:

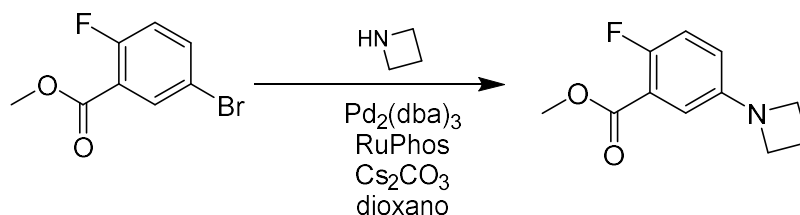
Precursor II-13i:



[0167] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (31.9 mmol) en DMF (49.0 mL), se añadió yoduro de metilo (47.9 mmol) y K₂CO₃ (47.9 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 50°C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con AcOEt (150 mL x 2). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 7,30 g (98,0% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-K-ii:

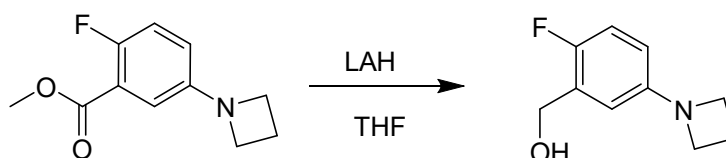
Precursor II-13ii:



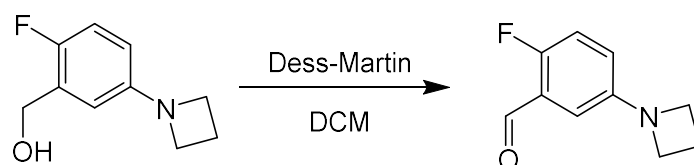
[0168] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (8.58 mmol) en dioxano (20.0 mL), se añadió clorhidrato de azetidina-3-ol (14.3 mmol), RuPhos (858 μ mol), Cs_2CO_3 (25.7 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (858.2 μ mol) en atmósfera de N_2 . Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 70 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCD), la mezcla de reacción se diluyó con H_2 (20,0 mL) y se extrajo con AcOEt (8,00 mL x 2). A continuación, la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/AcOEt:20/11/1). Se obtuvieron 650 mg (36,2% de rendimiento) del producto de interés como un sólido blanco.

Paso II-K-iii:

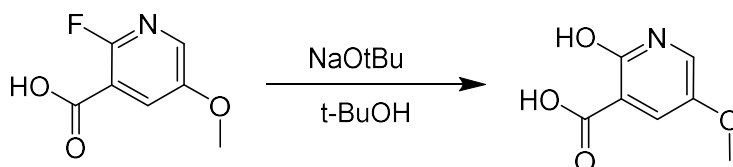
Precursor II-13iii:



[0169] En un matraz de fondo redondo que contenía 5-(azetidina-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (4.45 mmol) en THF (6.51 mL) se añadió LiAlH_4 (6.67 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2 . Tras el consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (600 mg) a la mezcla de reacción a 0° C. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 720 mg (89,3% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-K-iv:***Intermedio II-13iv:***

[0170] A un matraz de fondo redondo que contenía (5-(azetidin-1-il)-2-fluorofenil)metanol (3.42 mmol) en DCM (6.20 mL) se le añadió acetato de 1,1-diacetoxi-3-oxo-1,2-benciodoxol-1-ilo (5.13 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por CCD), se añadió una solución de Na₂CO₃ (10%), a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción hasta pH = 8. Luego, la mezcla se filtró, se extrajo con DCM (2.00 mL x 2) y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 450 mg (73,4% de rendimiento) del producto de interés como un aceite incoloro, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

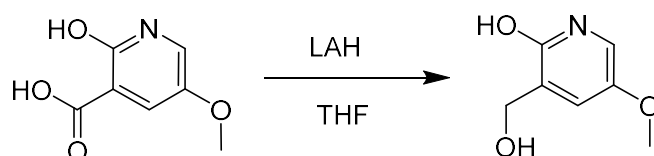
Método II-L:**Paso II-L-i:*****Precursor II-14i:***

[0171] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-fluoro-5-metoxinicotínico (17,5 mmol) en t-BuOH (100 mL), se añadió NaOtBu (87,7 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5.0

mediante la adición de una solución de ácido cítrico. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (50.0 mL x 3). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (*salmuera*), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 2,80 g (94,4% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido marrón.

Paso II-L-ii:

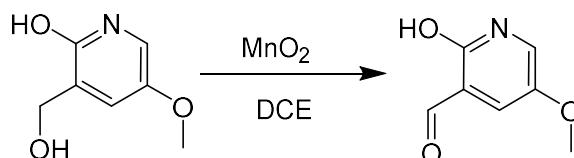
Precursor II-14ii:



[0172] En un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-hidroxi-5-metoxinicotínico (16,5 mmol) en THF (15,0 mL), se añadió LiAlH_4 (24,8 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 1 hora. Después del consumo total del reactivo de partida (monitoreado por LC-MS), se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 2.00 g) a la mezcla de reacción. Luego, la mezcla se filtró y se extrajo con EtOAc (10.0 mL x 3). La fase orgánica se concentró y a presión reducida. Se obtuvieron 1,80 g (70,0% de rendimiento) del producto de interés en forma de un aceite amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso II-L-iii:

Intermedio II-14iii:



[0173] En un matraz de fondo redondo que contenía 3-(hidroximetil) -5-metoxipiridin-2-ol (11.6 mmol) en DCE (20.0 mL) se añadió MnO_2 (116 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 16 horas. Después del consumo total del reactivo de partida

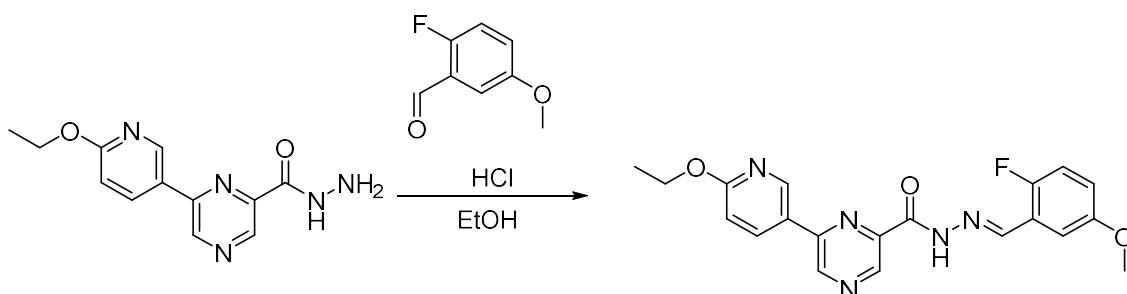
(monitoreado por LC-MS), la mezcla de reacción se filtró y purificó por HPLC preparativa ([H₂O(NH₄HCO₃)/MeCN] 41% → 71% B). Se obtuvieron 1,60 g (90,0% de rendimiento) del producto de interés en forma de un sólido blanco.

Ejemplos

[0174] Los siguientes ejemplos, descritos en detalle, sirven para ilustrar realizaciones de la presente invención sin, sin embargo, tener ningún carácter limitativo del alcance de la protección de la misma.

[0175] El o los compuestos de Fórmula general I de la presente invención se obtuvieron a partir de la condensación de los intermedios de Fórmula III con aldehídos comerciales o con los intermedios de Fórmula II descritos anteriormente, sintetizados según las diferentes metodologías, descritas anteriormente y reseñadas en General. Esquema 1, pero no limitado a estos.

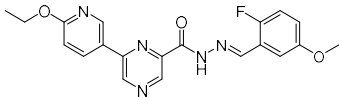
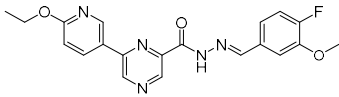
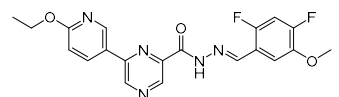
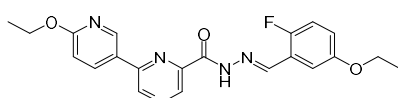
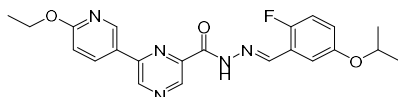
Ejemplo 1. (*E*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N'*-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida

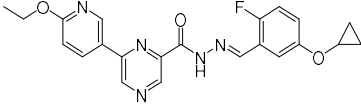
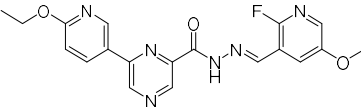
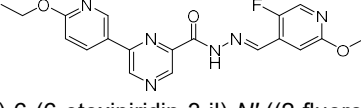
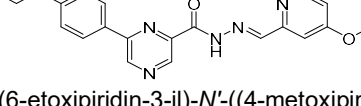
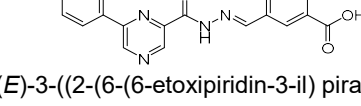
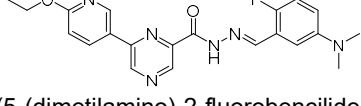


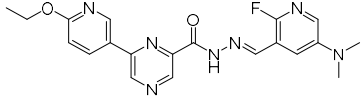
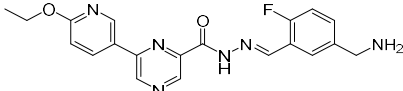
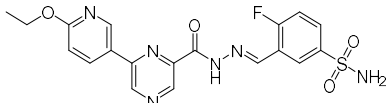
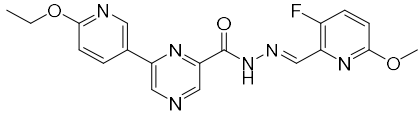
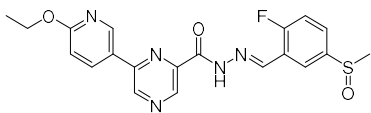
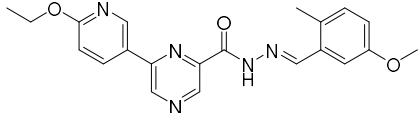
[0176] En un matraz de fondo redondo se añadió 6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida (2.08 mmol) en solución acuosa de HCl (20.81 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano (20 mL x 3) y H₂O (20 mL x 3), para obtener 540 mg (64.8% de rendimiento) del producto de interés **1** como un sólido blanco.

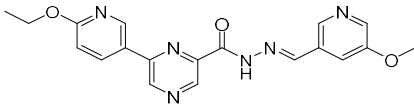
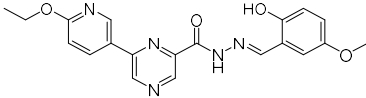
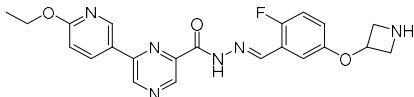
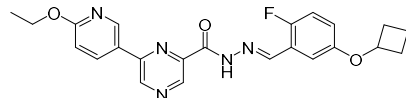
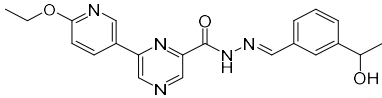
[0177] Los compuestos 2 a 174, de acuerdo con la tabla 18, se obtienen mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 1 (compuesto 1), cambiando los intermedios II y III correspondientes.

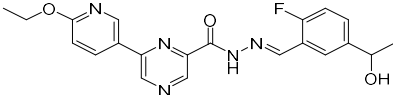
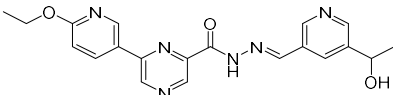
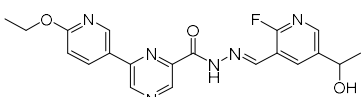
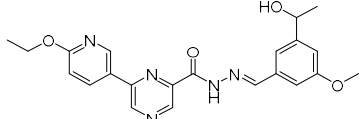
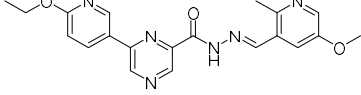
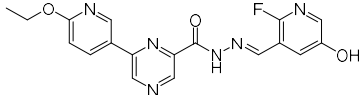
Tabla 18. Compuestos obtenidos a partir de los correspondientes reactivos siguiendo el método I-A.

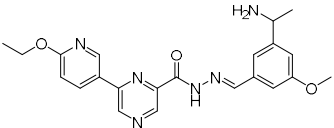
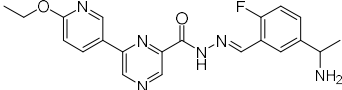
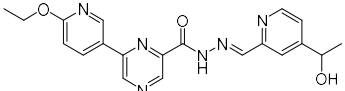
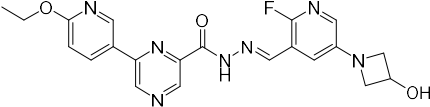
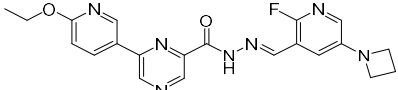
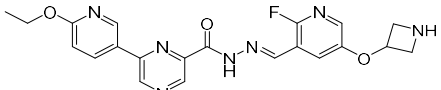
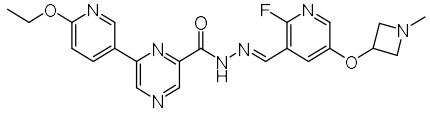
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
1	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,24 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 236,1.
2	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,08 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 396,1.
3	 (E)-N'-(2,4-difluoro-5-metoxibenciliden)-6-(6-etohipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,22 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 6,7, 9,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,0.
4	 (E)-N'-(5-etoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-etohipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,21 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 2H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (q, J = 7,1 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 410,2.
5	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,21 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 3,4, 5,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,08 (td, J = 3,8, 8,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 5,9, 12,1 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 5,9 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 424,2.

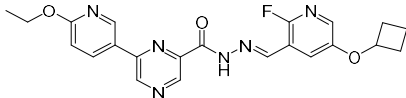
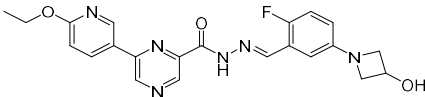
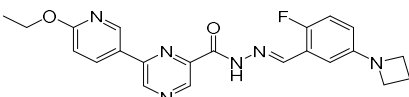
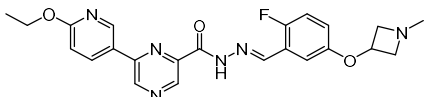
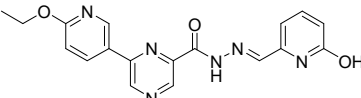
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
6	 (E)-N'-(5-ciclopropoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,22 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,99 - 8,94 (m, 1H), 8,76 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,93 (td, J = 2,9, 5,9 Hz, 1H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,88 - 0,66 (m, 4H). [M+H] ⁺ : 422,2.
7	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,03 (br d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,82 - 2,58 (m, 4H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,1.
8	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 2,42 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,20 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,2.
9	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((4-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,78 - 8,75 (m, 2H), 8,48 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 4,43 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 379,2.
10	 ácido (E)-3-((2-(6-(6-etoxipiridin-3-il) pirazina-2-carbonil)hidrazinoilideno)metil)-4-fluorobenzoico	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 2,40, 7,00 Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,80, 10,00 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 410,5.
11	 (E)-N'-(5-(dimetilamino)-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,17 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 2,80, 8,60 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,80

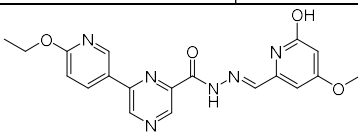
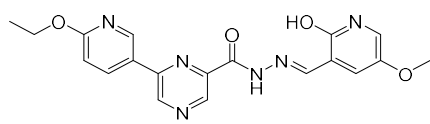
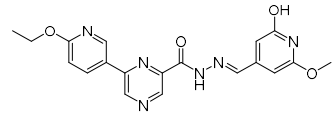
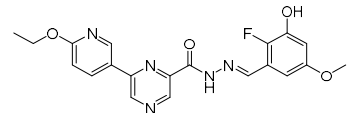
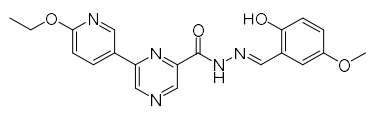
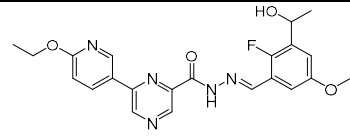
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,20, 8,20 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 1,38 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 409,1.
12	 (E)-N'-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,28 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,78-8,76 (m, 1H), 7,79 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 4,43 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 1,38 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 410,2.
13	 (E)-N'-(5-(aminometil)-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,54 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,06-7,56 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,80, 9,00 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 0,40, 8,80 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 395,2.
14	 (E)-3-((2-(6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbonil)hidrazinoiliden)metil)-4-fluorobencenosulfonamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 2,80, 8,60 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,40, 6,80 Hz, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 0,40, 8,80 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M-2]: 443,0.
15	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,24 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 4,43 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,1.
16	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-(metilsulfinil)benciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,29-9,29 (m, 1H), 9,19 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 2,80, 8,60 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,00, 6,60 Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,80, 10,40 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 0,40 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+2]: 377,0.
17		¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,08 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H),

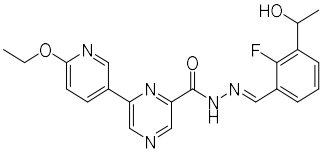
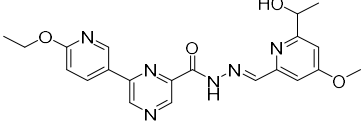
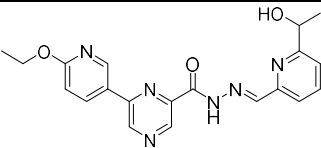
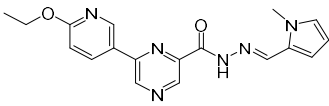
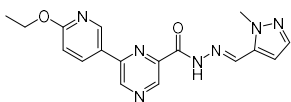
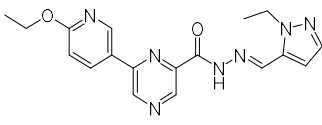
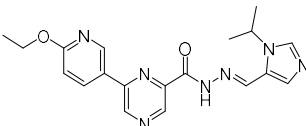
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	(E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(5-metoxi-2-metilbenciliden)pirazina-2-carbohidrazida	7,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,7, 8,5 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 392,1.
18	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,23 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,84 - 8,72 (m, 2H), 8,50 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,7, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 379,1.
19	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(2-hidroxi-5-metoxibencilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,38 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 4,43 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 6,81 - 7,08 (m, 3 H) 7,17 (d, J=3,00 Hz, 1 H) 8,77 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 9,28 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H) 12,27 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 394,4.
20	 (E)-N'-(5-(azetidín-3-iloxi)-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 3,13 - 3,19 (m, 1 H) 3,53 (br d, J=7,00 Hz, 2 H) 3,78 (br t, J=6,44 Hz, 2 H) 4,42 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 4,98 - 5,07 (m, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 2 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 8,76 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 9,28 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 12,06 - 12,41 (m, 1 H). [M+H] ⁺ : 437,1.
21	 (E)-N'-(5-ciclobutoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,61 - 1,88 (m, 2 H) 2,01 - 2,16 (m, 2 H) 2,38 - 2,44 (m, 2 H) 4,42 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 4,66 - 4,78 (m, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 7,25 (t, J=9,57 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=5,63, 3,13 Hz, 1 H) 8,77 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 9,28 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 12,23 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 436,1.
22	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(3-(1-hidroxietil)benciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,05 (1H, s), 9,53 (1H, s), 9,29 (1H, d, J = 0,9 Hz), 9,18 (1H, s), 8,79-8,73 (2H, m), 7,83 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,45 (2H, d, J = 4,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,30 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,83-4,78 (1H, m), 4,43 (2H, q, J = 6,9 Hz), 1,39-1,35 (6H, m).

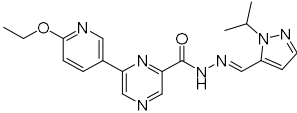
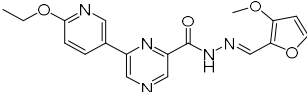
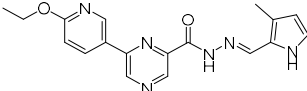
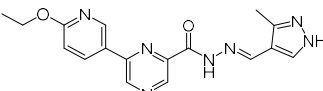
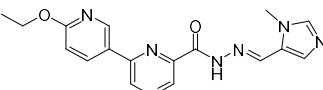
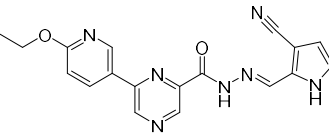
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 392,6.
23	 (<i>E</i>)-6-(6-etohipiridin-3-il)-<i>N'</i>-(2-fluoro-5-(1-hidroxietil)benciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (1H, s), 9,54 (1H, s), 9,29 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,18 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,77 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 2,0, 7,0 Hz), 7,49-7,44 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 8,6, 10,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,36 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,83-4,77 (1H, m), 4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz), 1,40-1,33 (6H, m). [M+H] ⁺ : 410,3.
24	 (<i>E</i>)-6-(6-etohipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,21 (1H, s), 9,54 (1H, s), 9,28 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,18 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,76 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,20 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,48 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,92-4,85 (1H, m), 4,43 (2H, q, J = 7,0 Hz), 1,42-1,35 (6H, m). [M+H] ⁺ : 393,6.
25	 (<i>E</i>)-6-(6-etohipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,33 (1H, s), 9,55 (1H, s), 9,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,19 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, dd, J = 2,6, 8,7 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 2,3, 9,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,56 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,95-4,87 (1H, m), 4,43 (2H, q, J = 7,0 Hz), 1,43-1,36 (6H, m). [M+H] ⁺ : 411,6.
26	 (<i>E</i>)-6-(6-etohipiridin-3-il)-<i>N'</i>-(3-(1-hidroxietil)-5-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,44 - 1,55 (m, 6 H) 3,89 (s, 3 H) 4,48 (q, J = 7,2 Hz, 2 H) 4,82 - 5,08 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 8,20 - 8,29 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,13 - 9,26 (m, 1 H) 9,42 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 268,3.
27	 (<i>E</i>)-6-(6-etohipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 393,4.
28		¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (br s, 1H) , 10,27 (br s, 1H) , 9,54 (s, 1H) , 9,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H) , 9,18 (s, 1H) , 8,84 (s, 1H) , 8,76 (dd, J

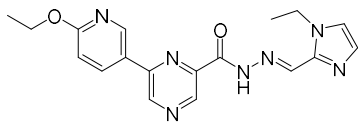
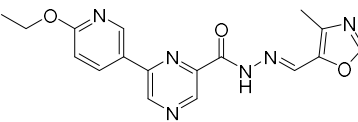
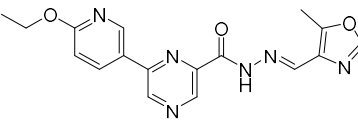
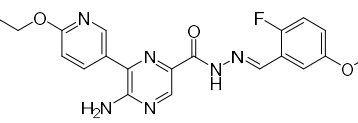
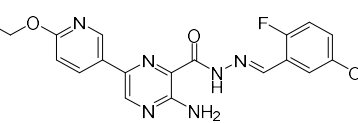
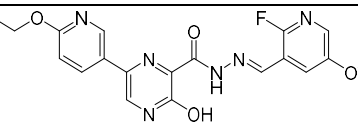
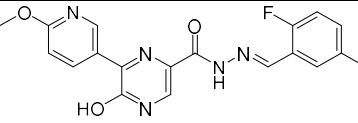
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	(E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-hidroxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	= 2,5, 8,6 Hz, 1H) , 7,91 - 7,76 (m, 2H) , 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H) , 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H) , 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 383,4.
29	 (E)-N'-(3-(1-aminoetil)-5-metoxibenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2 H) 4,47 - 4,54 (m, 1 H) 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,16 - 8,39 (m, 3 H) 8,73 (s, 1 H) 8,74 - 8,79 (m, 1 H) 9,18 (s, 1 H) 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 12,13 (s, 1 H) [M+H] ⁺ : 409,7.
30	 (E)-N'-(5-(1-aminoetil)-2-fluorobenciliden)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	
31	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((4-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,18 - 12,36 (m, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,82 - 8,68 (m, 2H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 - 1,40 (m, 6H). [M+H] ⁺ : 393,4.
32	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
33	 (E)-N'-((5-(azetidin-1-il)-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	
34	 (E)-N'-((5-(azetidin-3-iloxi)-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,90 - 8,86 (m, 1H), 8,82 - 8,70 (m, 2H), 8,00 (dd, J = 1,6, 2,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 3,0, 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,32 - 5,25 (m, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 4H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 438,4.
35	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-((1-metilazetidin-3-il)oxi)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	

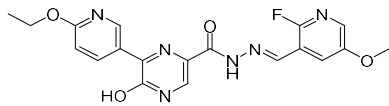
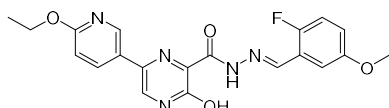
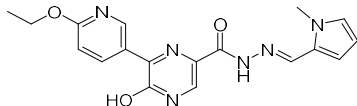
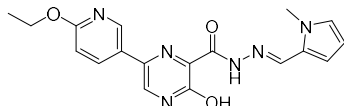
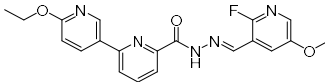
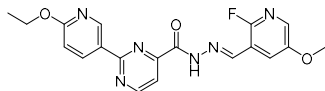
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	pirazina-2-carbohidrazida.	
36	 (E)-N'-((5-ciclobutoxi-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 1,6, 2,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 3,1, 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,85 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,46 - 2,42 (m, 2H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,89 - 1,64 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 437,4.
37	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-(3-hidroxiazetidín-1-il)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,16 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0, 10,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,9, 5,8 Hz, 1H), 6,59 (td, J = 3,8, 8,7 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,53 (dd, J = 5,1, 7,5 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 437,4.
38	 (E)-N'-(5-(azetidín-1-il)-2-fluorobencilideno)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,16 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0, 10,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,9, 5,8 Hz, 1H), 6,59 - 6,53 (m, 1H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 421,1.
39	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-(2-f-fluoro-5-((1-metilazetidín-3-il)oxi)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, metanol-d ₄ δ = 9,36 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,31 - 5,11 (m, 1H), 5,02 - 4,89 (m, 2H), 4,60 - 4,39 (m, 4H), 4,17 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,07 (br d, J = 11,9 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 451,4.
40	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-N'-((6-hidroxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,38 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 4,43 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 6,44 - 7,15 (m, 3 H) 7,54 - 7,62 (m, 1 H) 8,46 - 8,53 (m, 1 H) 8,68 - 8,78 (m, 1 H) 9,14 - 9,21 (m, 1 H) 9,27 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 10,93 - 11,29 (m, 1 H) 12,24 - 12,53

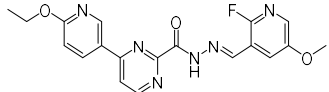
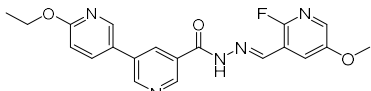
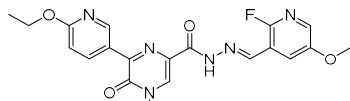
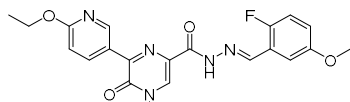
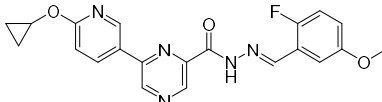
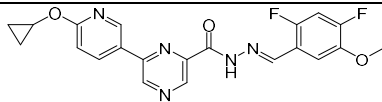
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		(m, 1 H). [M+H] ⁺ : 387,4.
41	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(((6-hidroxi-4-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
42	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-((2-hidroxi-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,19 (s, 1H) , 11,98 - 11,63 (m, 1H) , 9,52 (s, 1H) , 9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H) , 9,15 (s, 1H) , 8,88 (s, 1H) , 8,80 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H) , 7,81 (d, J = 3,4 Hz, 1H) , 7,29 (br s, 1H) , 7,09 - 6,96 (m, 1H) , 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H) , 3,73 (s, 3H) , 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 395,3.
43	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-((2-hidroxi-6-metoxipiridin-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,22 (s, 1H) , 11,01 - 10,68 (m, 1H) , 9,54 (s, 1H) , 9,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H) , 9,18 (s, 1H) , 8,76 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H) , 8,60 (s, 1H) , 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H) , 6,67 - 6,35 (m, 2H) , 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H) , 3,85 (s, 3H) , 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 395,0.
44	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxibencilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 4,42 (d, J=7,00 Hz, 2 H) 6,61 (dd, J=7,38, 3,13 Hz, 1 H) 6,86 (dd, J=4,31, 3,19 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=8,75 Hz, 1 H) 8,76 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,28 (d, J=2,00 Hz, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 10,07 - 10,35 (m, 1 H) 12,18 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 412,3.
45	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(2-hidroxi-5-metoxibencilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,38 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 4,43 (q, J=7,00 Hz, 2 H) 6,81 - 7,08 (m, 3 H) 7,17 (d, J=3,00 Hz, 1 H) 8,77 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 9,28 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H) 12,27 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 394,4.
46	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-3-(1-hidroxi-etil)-5-metoxibencilideno)pirazina-2-carbohidrazida	

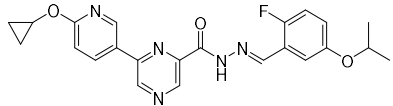
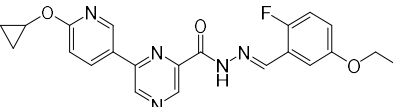
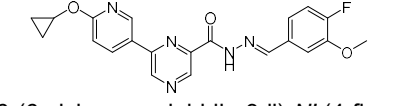
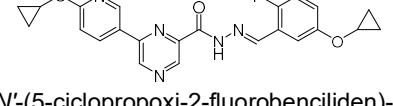
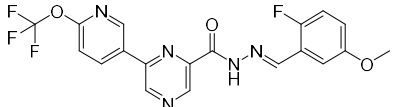
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
47	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-3-(1-hidroxietil)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida	
48	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((6-(1-hidroxietil)-4-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
49	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((6-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
50	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,76 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,06 - 6,94 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,8 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 2,6, 3,6 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H) [M+H] ⁺ : 351,1.
51	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,11 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 352,1.
52	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((1-etil-1H-pirazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,10 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,37 (m, 4H), 1,38 (dt, J = 4,5, 7,1 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 366,0.
53	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((1-isopropil-1H-imidazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,92 (s, 1H), 9,57 - 9,43 (m, 1H), 9,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,83 - 8,65 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,20 (spt, J = 6,7 Hz, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,42 - 1,29 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 380,0.

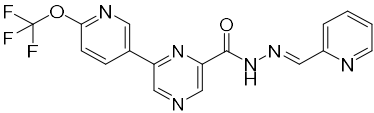
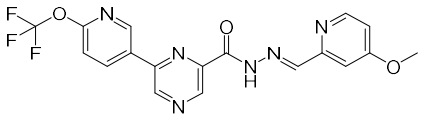
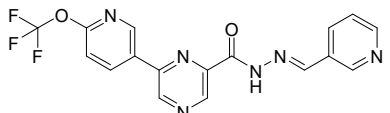
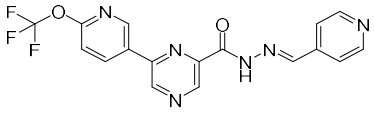
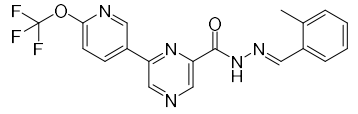
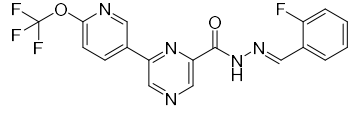
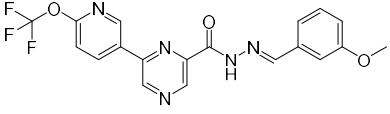
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
54	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((1-isopropil-1H-pirazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,06 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,19 (spt, J = 6,5 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 380,1.
55	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((3-metoxiflurano-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,38 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 368,0.
56	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((3-metil-1H-pirrol-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,71 (s, 1H), 11,28 (br s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 351,1.
57	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,05 - 12,81 (m, 1H), 11,74 (br s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 - 7,64 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,43 (br s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 352,0.
58	 (E)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N'-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,94 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,78 - 8,69 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 352,0.
59	 (E)-N'-((3-ciano-1H-pirrol-2-il)metileno)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,69 - 12,44 (m, 1H), 12,17 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,90 - 8,63 (m, 2H), 7,17 - 6,97 (m, 2H), 6,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 362,0.

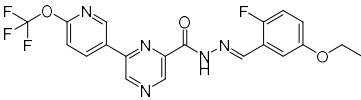
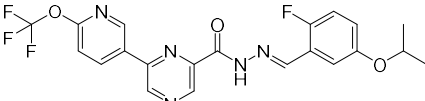
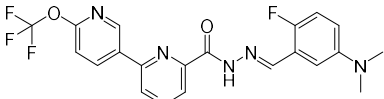
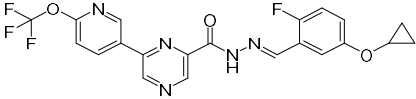
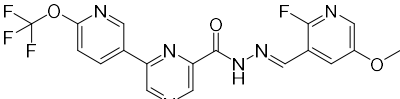
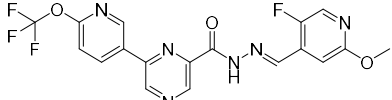
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
60	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-((1-etil-1H-imidazol-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,10 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,82 - 8,66 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,11 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 4H), 1,38 (dt, J = 3,6, 7,1 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 366,1.
61	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-((4-metiloxazol-5-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,06 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,85 - 8,67 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 353,0.
62	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-((5-metiloxazol-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,97 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,83 - 8,65 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 353,0.
63	 (E)-5-amino-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,71 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,39 (q, 3,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (q, J = 4,0 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,1.
64	 (E)-3-amino-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,00 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 8,57 (dd, 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,1.
65	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-3-hidroxipirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,49 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,34 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 413,1.
66	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-5-hidroxipirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,02 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,89 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H),

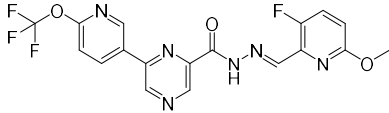
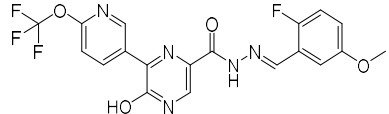
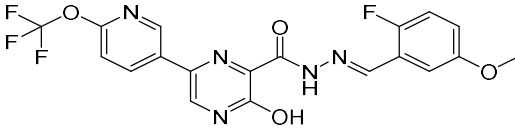
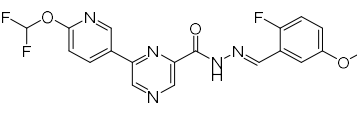
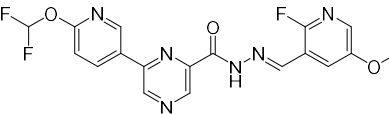
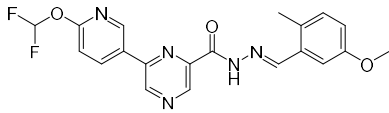
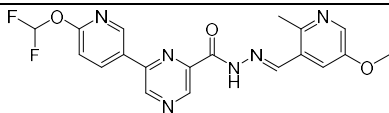
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	carbohidrazida	7,07 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,41 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 4,37 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,4.
67	 (<i>E</i>)-6-(6-etohipiridin-3-il)- <i>N'</i> -((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-5-hidroxi-pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,06 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,2.
68	 (<i>E</i>)-6-(6-etohipiridin-3-il)- <i>N'</i> -(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-3-hidroxi-pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,21 (s, 1H), 8,76 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,82 (s, 1H), 1,34 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 412,1.
69	 (<i>E</i>)-6-(6-etohipiridin-3-il)-5-hidroxi- <i>N'</i> -((1-metil-1H-pirrol-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,18 (s, 1H), 9,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 1H), 6,97 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,7, 3,7 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 2,7, 3,5 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 367,1.
70	 (<i>E</i>)-6-(6-etohipiridin-3-il)-3-hidroxi- <i>N'</i> -((1-metil-1H-pirrol-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,26 - 12,39 (m, 1H), 12,09 - 11,16 (m, 1H), 9,04 - 7,83 (m, 4H), 7,18 - 6,75 (m, 2H), 6,65 - 5,93 (m, 2H), 4,42 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,99 - 3,33 (m, 3H), 1,37 (br t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 367,1.
71	 (<i>E</i>)-6'-etoxi- <i>N'</i> -((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-[2,3'-bipiridina]-6-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,23 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 0,8, 7,9 Hz, 1H), 8,18 - 7,99 (m, 3H), 7,91 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 396,4.
72	 (<i>E</i>)-2-(6-etohipiridin-3-il)- <i>N'</i> -((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirimidina-4-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,41 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,07 - 7,87 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 397,0.

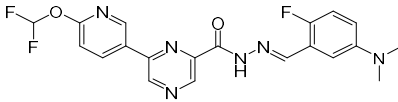
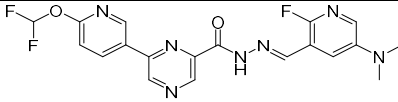
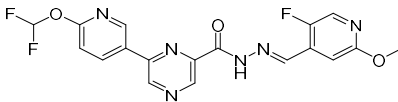
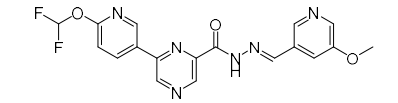
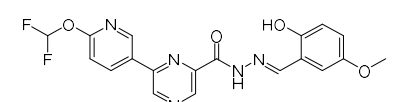
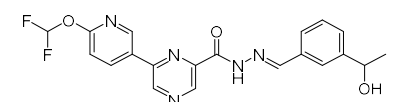
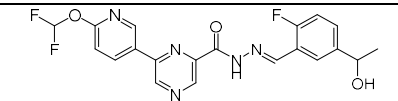
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
73	 (E)-4-(6-etohipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirimidina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,47 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,90 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 396,13.
74	 (E)-6'-etoxi-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-[3,3'-bipiridina]-5-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,88 (s, 1H), 9,43 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,80, 7,80 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 395,4.
75	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-4-metil-5-oxo-4,5-diidropirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,29 - 12,32 (m, 1 H), 9,11 (d, J = 2,00 Hz, 1 H), 9,04 (d, J = 1,50 Hz, 1 H), 8,61 - 8,67 (m, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,53 (t, J = 1,81 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 8,57, 2,56 Hz, 1 H), 8,03 (br s, 1 H), 7,88 (dd, J = 7,69, 2,81 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8,50 Hz, 1 H), 4,38 (q, J = 7,05 Hz, 2 H), 3,88 - 3,93 (m, 3 H), 1,36 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). [M+H] ⁺ : 427,0.
76	 (E)-6-(6-etohipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-4-metil-5-oxo-4,5-diidropirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,76 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,90-8,86 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 9,60 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 5,20, 8,00 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 426,0.
77	 (E)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, CDCl ₃ δ = 10,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 3,1, 5,4 Hz, 1H), 7,10 - 6,93 (m, 3H), 4,35 (tt, J = 3,2, 6,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 0,95 - 0,82 (m, 4H). [M+H] ⁺ : 408,2.
78	 (E)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-N'-((2,4-difluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, CDCl ₃ δ = 10,80 (s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H),

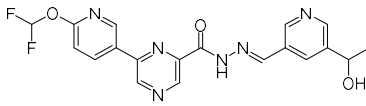
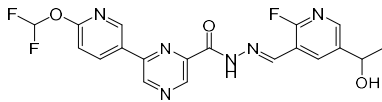
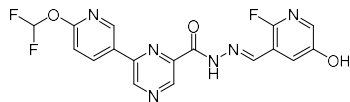
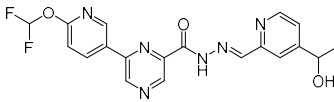
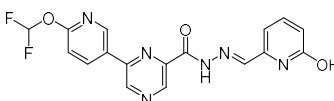
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	(E)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-N'-(2,4-difluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	8,28 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 6,8, 9,3 Hz, 1H), 7,03 - 6,83 (m, 2H), 4,34 (tt, J = 3,2, 6,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 0,96 - 0,78 (m, 4H). [M+H] ⁺ : 426,2.
79	 (E)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-isopropoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,21 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 3,4, 5,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,08 (td, J = 3,8, 8,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 5,9, 12,1 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 5,9 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 436,2.
80	 (E)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-N'-(5-etoxi-2-fluorobenciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,21 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 4,33 (td, J = 3,0, 6,2 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,86 - 0,69 (m, 4H). [M+H] ⁺ : 422,2.
81	 (E)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-N'-(4-fluoro-3-metoxibenciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, CDCl ₃ δ = 10,63 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,26 (tt, J = 3,2, 6,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,77 - 0,76 (m, 1H), 0,85 - 0,73 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 408,1.
82	 (E)-N'-(5-ciclopropoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,23 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,03 - 8,95 (m, 1H), 8,78 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 3,2, 5,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 4,33 (tt, J = 3,0, 6,2 Hz, 1H), 3,94 (tt, J = 2,8, 5,9 Hz, 1H), 0,90 - 0,64 (m, 8H). [M+H] ⁺ : 434,1.
83	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenziliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,26 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 3,8, 9,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

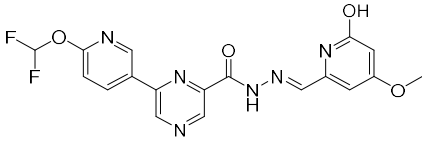
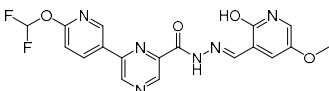
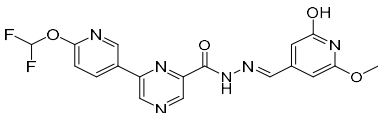
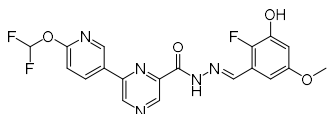
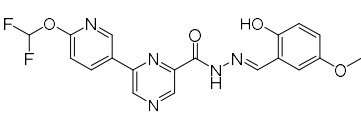
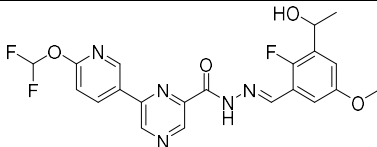
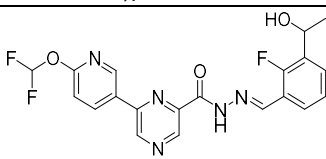
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 436,0.
84	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(piridin-2-ilmetileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 1,0, 4,9, 7,4 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 389,0.
85	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-((4-metoxipiridin-2-il)metileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,40 - 9,27 (m, 1H), 9,11 - 9,01 (m, 1H), 8,84 - 8,68 (m, 1H), 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,41 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 2,6, 5,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 419,1.
86	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(piridin-3-ilmetileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,95 - 8,89 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 1,7, 4,7 Hz, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 389,1.
87	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(piridin-4-ilmetileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,35 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,80 - 8,68 (m, 3H), 7,73 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 389,0.
88	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(2-metilbenzilideno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,10 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,06 - 8,95 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 3H), 2,51 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 402,1.
89	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(2-fluorobenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,25 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,02 (dt, J = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 406,1.
90	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3-metoxibenzilideno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,11 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,04 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,06 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

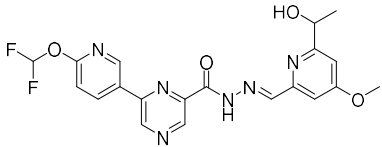
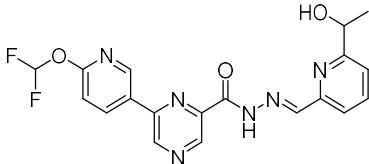
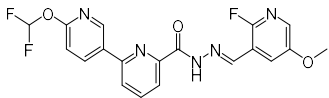
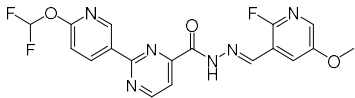
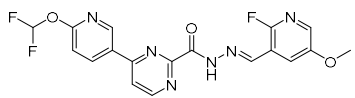
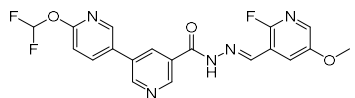
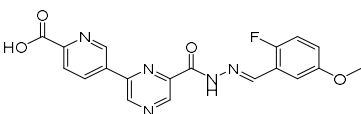
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 418,0.
91	 (E)-N'-(5-etoxy-2-fluorobenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,23 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,04 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 1H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 450,0.
92	 (E)-N'-(2-fluoro-5-isopropoxibenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,25 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 3,2, 5,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,00 (m, 1H), 4,61 (td, J = 6,0, 12,1 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 464,0.
93	 (E)-N'-(5-(dimetilamino)-2-fluorobenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 6,92 (td, J = 3,9, 8,9 Hz, 1H), 2,94 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 449,0.
94	 (E)-N'-(5-ciclopropoxi-2-fluorobenciliden)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,99 - 8,94 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 3,2, 5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 0,86 - 0,79 (m, 2H), 0,75 - 0,64 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 462,0.
95	 (E)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,38 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 2,80, 8,60 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 1,60, 3,00 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,80, 7,80 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H). [M+H] ⁺ : 437,1.
96	 (E)-N'-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,46 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,47 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,04 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 0,40 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 437,1.

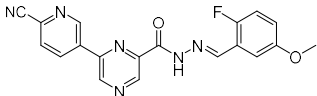
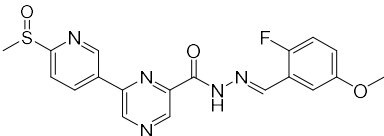
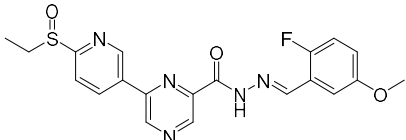
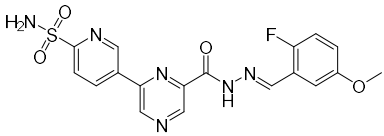
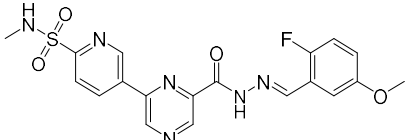
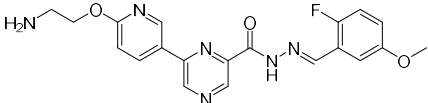
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
97	 (E)-N'-((3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)metileno)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 14.49 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 2.40, 8.60 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 9.20 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 0.40, 8.40 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 3.20, 9.20 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 437,1.
98	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-5-hidroxi-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,24 (br d, J = 1,5 Hz, 1H), 11,77 (s, 1H), 9,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,14 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 3,9, 8,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 452,0.
99	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-3-hidroxi-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,59 - 12,02 (m, 2H), 9,09 - 8,14 (m, 4H), 7,46 - 6,78 (m, 4H), 3,85 - 3,57 (m, 4H). [M+H] ⁺ : 452,0.
100	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,01 - 8,96 (m, 2H), 7,85 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,2, 5,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (td, J = 3,8, 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 418,0.
101	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,39 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,99 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,05-7,66 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 419,1.
102	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-(5-metoxi-2-metilbenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,13 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,98-8,95 (m, 2H), 8,03 - 7,67 (m, 1H), 7,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98-6,96 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 414,0.
103	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-(5-metoxi-2-metilbenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,25 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,99-8,95 (m, 2H), 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03-

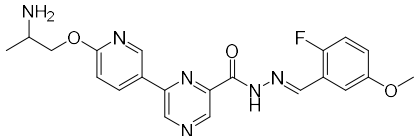
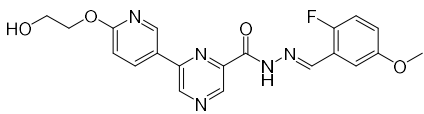
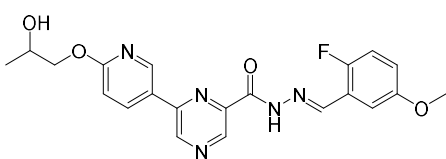
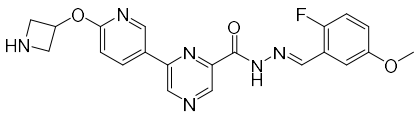
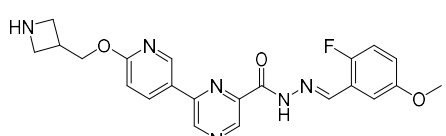
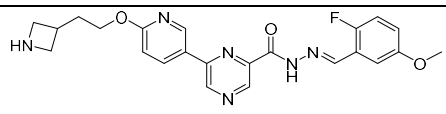
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	2-metilpiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	7,67 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 415,2.
104	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -(5-(dimetilamino)-2-fluorobenciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,98-8,03 (m, 2H), 7,85 (t, J = 7,24 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 2,94 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 431,2.
105	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -(5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,00-8,99 (m, 1H), 8,97-8,89 (m, 1H), 8,03-7,79 (m, 3H), 7,63-7,35 (m, 1H), 3,00 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 431,37.
106	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,47 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,99-8,96 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02-7,66 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 419,1.
107	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -(5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,28 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,04 - 7,65 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 401,0.
108	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -(2-hidroxi-5-metoxibenziliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,75 (s, 3 H) 6,84 - 7,00 (m, 2 H) 7,18 (d, J=2,88 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 7,84 (t, J=72,54 Hz, 1 H) 8,86 - 9,03 (m, 2 H) 9,24 (s, 1 H) 9,36 (d, J=1,88 Hz, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 10,54 (br s, 1 H) 12,30 (br s, 1 H). [M+H] ⁺ : 416,4.
109	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -(3-(1-hidroxietil)benciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,09 (1H, s), 9,61 (1H, s), 9,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,25 (1H, s), 8,98 (1H, dd, J = 2,5, 8,6 Hz), 8,74 (1H, s), 8,04-7,67 (2H, m), 7,63-7,58 (1H, m), 7,45 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,30 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,82-4,77 (1H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,4 Hz). [M+H] ⁺ : 414,4.
110	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -(2-fluoro-1-hidroxietil)benciliden)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,24 (1H, s), 9,61 (1H, s), 9,37 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,25 (1H, s), 9,00-8,96 (2H, m), 8,03-8,00 (1H, m), 7,84

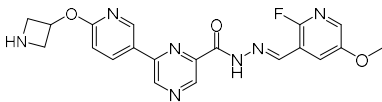
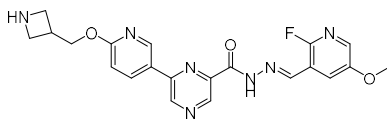
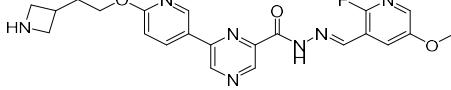
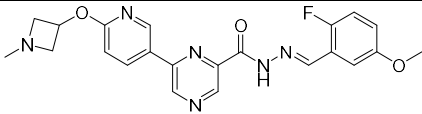
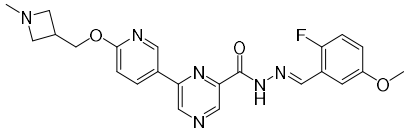
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	5-(1-hidroxietil)bencilideno)pirazina-2-carbohidrazida	(1H, t, J = 72,5 Hz), 7,50-7,44 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J = 0,5, 8,6 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,5, 10,5 Hz), 5,36 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,83-4,77 (1H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,5 Hz). [M+H] ⁺ : 432,3.
111	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -((5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,26 (1H, s), 9,62 (1H, s), 9,38 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,26 (1H, s), 8,98 (1H, dd, J = 2,5, 8,6 Hz), 8,81 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,85 (1H, t, J = 72,1 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,49 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,93-4,85 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz). [M+H] ⁺ : 415,4.
112	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -((2-fluoro-5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (1H, s), 9,62 (1H, s), 9,37 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,26 (1H, s), 8,98 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,92 (1H, s), 8,46 (1H, dd, J = 2,2, 9,4 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,84 (1H, t, J = 72,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,55 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,94-4,88 (1H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,5 Hz). [M+H] ⁺ : 433,2.
113	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -((2-fluoro-5-hidroxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,36 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 - 7,64 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 405,3.
114	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -((4-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,61 (s, 1H), 9,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 5,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,77 - 4,89 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,37.
115	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)- <i>N'</i> -((6-hidroxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 6,40 (br d, J=1,50 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,71 (br d, J=2,13 Hz, 1 H) 7,77 - 7,91 (m, 1 H) 7,96 - 8,13 (m, 1 H) 8,36 (br d, J=6,88 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,16 - 9,42 (m, 2 H) 9,49 - 9,80 (m, 1 H) 11,40 (s, 1 H) 12,31 - 12,66 (m, 1 H). [M+H] ⁺ : 387,4.

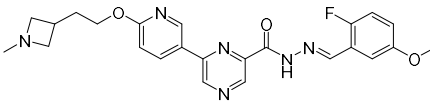
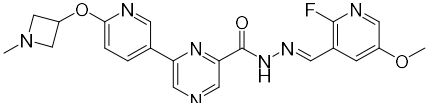
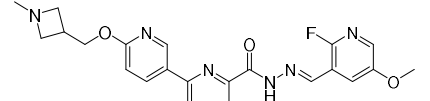
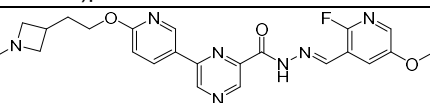
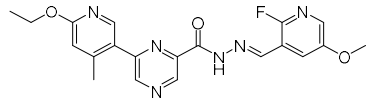
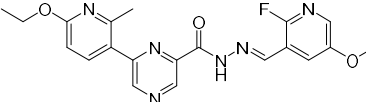
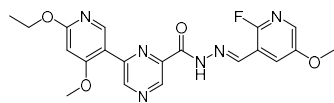
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
116	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-((6-hidroxi-4-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
117	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-((2-hidroxi-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,22 (s, 1H) , 11,82 (br s, 1H) , 9,60 (s, 1H) , 9,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H) , 9,23 (s, 1H) , 9,02 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H) , 8,88 (s, 1H) , 8,03 - 7,64 (m, 2H) , 7,39 - 7,23 (m, 2H) , 3,73 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 417,4.
118	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-((2-hidroxi-6-metoxipiridin-4-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,29 - 12,20 (m, 1H) , 11,04 - 10,69 (m, 1H) , 9,62 (s, 1H) , 9,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H) , 9,25 (s, 1H) , 9,01 - 8,91 (m, 1H) , 8,64 - 8,53 (m, 1H) , 7,84 (t, J = 72,5 Hz, 1H) , 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H) , 6,73 - 6,29 (m, 2H) , 3,85 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 417,3.
119	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,76 (s, 3 H) 6,61 (dd, J=7,38, 3,13 Hz, 1 H) 6,75 - 6,97 (m, 1 H) 7,34 (d, J=8,75 Hz, 1 H) 7,83 (t, J=72,54 Hz, 1 H) 8,91 - 9,03 (m, 2 H) 9,24 (s, 1 H) 9,36 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 9,84 - 10,59 (m, 1 H) 12,22 (br s, 1 H). [M+H] ⁺ : 434,3.
120	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-(2-hidroxi-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,75 (s, 3 H) 6,84 - 7,00 (m, 2 H) 7,18 (d, J=2,88 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 7,84 (t, J=72,54 Hz, 1 H) 8,86 - 9,03 (m, 2 H) 9,24 (s, 1 H) 9,36 (d, J=1,88 Hz, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 10,54 (br s, 1 H) 12,30 (br s, 1 H). [M+H] ⁺ : 416,4.
121	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-(2-fluoro-3-(1-hidroxietil)-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	
122	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-(2-fluoro-3-(1-hidroxietil)benzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	

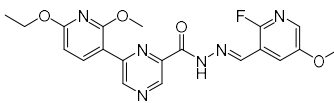
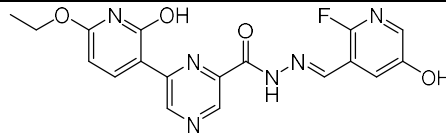
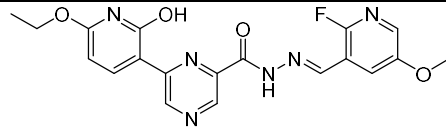
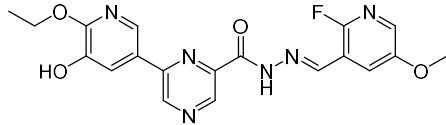
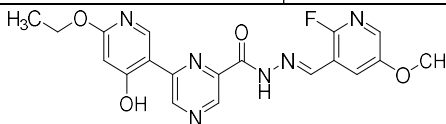
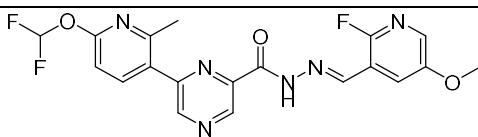
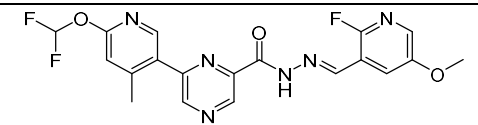
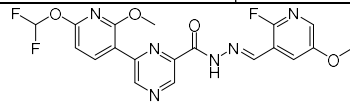
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
123	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-((6-(1-hidroxietil)-4-metoxipiridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
124	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-((6-(1-hidroxietil)piridin-2-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
125	 (E)-6'-(difluorometoxi)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-[2,3'-bipiridina]-6-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 - 8,89 (m, 2H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 2H), 8,05 - 7,60 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 418,4.
126	 (E)-2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirimidina-4-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,58 - 12,28 (m, 1H), 9,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,13 - 7,65 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 440,9.
127	 (E)-4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirimidina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,49 (s, 1H), 9,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,91 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01 - 8,04 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,87 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 418,1.
128	 (E)-6'-(difluorometoxi)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-[3,3'-bipiridina]-5-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,88 (br s, 3 H), 7,25 (d, J = 8,50 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 72,85 Hz, 2 H), 7,98 (br s, 1 H), 8,36 (dd, J = 8,57, 2,19 Hz, 1 H), 8,55 (br s, 2 H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1 H), 9,10 (br d, J = 12,01 Hz, 2 H) 12,11 (br s, 1 H). [M+H] ⁺ : 417,1.
129	 Ácido (E)-5-(6-(2-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)hidrazina-1-carbonil)pirazin-2-il)picolinico	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,88 (br s, 3 H), 7,25 (d, J = 8,50 Hz, 1 H), 7,73 (t, J = 72,85 Hz, 2 H), 7,98 (br s, 1 H), 8,36 (dd, J = 8,57, 2,19 Hz, 1 H), 8,55 (br s, 2 H), 8,72 (d, J = 2,00 Hz, 1 H), 9,10 (br d, J = 12,01 Hz, 2 H) 12,11 (br s, 1 H). [M+H] ⁺ : 417,1.

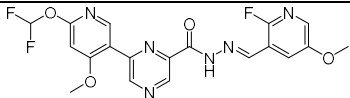
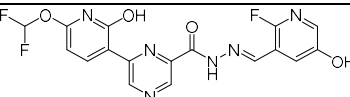
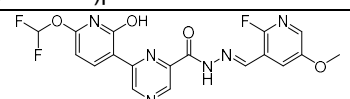
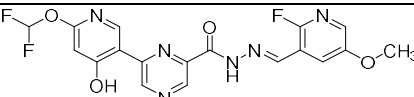
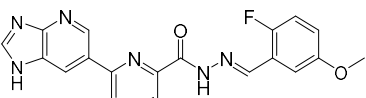
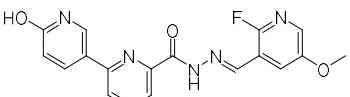
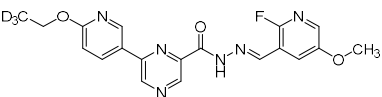
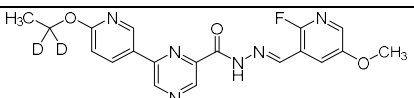
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
130	 (E)-6-(6-cianopiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,80 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 2,40, 8,20 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 0,80, 8,20 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,20, 5,60 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 10,00 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,60, 6,60 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 377,1.
131	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-6-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 9,73 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 2,40, 8,20 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 0,40, 8,00 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,20, 5,60 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,90 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 414,0.
132	 (E)-6-(6-(etilsulfinil)piridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 9,74 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,10 (dd, J = 2,40, 8,20 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,20, 5,60 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,60 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 1,07 (t, J = 2,00 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 428,1.
133	 (E)-5-(6-(2-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)hidrazina-1-carbonil)pirazin-2-il)piridina-2-sulfonamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 2,34 (s, 1H), 9,73 (dd, J = 0,40, 2,20 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,07 (dd, J = 2,00, 8,20 Hz, 1H), 8,98 (d, J = Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 0,80, 8,40 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,44 (dd, J = 3,20, 5,60 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 3,83 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 431,0.
134	 (E)-5-(6-(2-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)hidrazina-1-carbonil)pirazin-2-il)-N-metilpiridina-2-sulfonamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,77 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 2,00, 8,00 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,30 (t, J = 9,60 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 445,2.
135	 (E)-6-(6-(2-aminoetoxi)piridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,24 (br s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,86 (br d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 3,3, 5,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 4,55

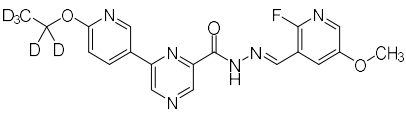
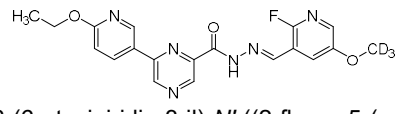
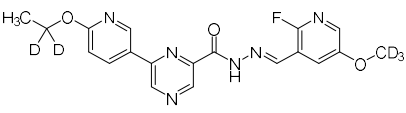
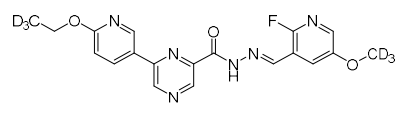
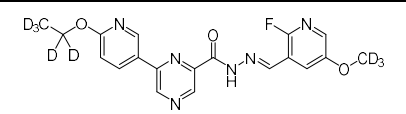
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		(t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,29 - 3,26 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 411,1.
136	 (<i>E</i>)-6-(6-(2-aminopropoxi)piridin-3-il)-<i>N'</i>-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,48 (s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,74 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,26 (br t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 2H), 4,12 (br d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,25 - 3,11 (m, 1H), 1,07 (br d, J = 6,3 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 425,1.
137	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-6-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,23 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,3, 5,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (q, J = 5,3 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 412,1.
138	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-6-(6-(2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,24 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,2, 5,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 426,1.
139	 (<i>E</i>)-6-(6-(azetidin-3-iloxi)piridin-3-il)-<i>N'</i>-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, metanol-d ₄ δ = 9,75 (s, 1H), 9,56 - 9,41 (m, 3H), 8,84 (s, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,21 - 7,01 (m, 2H), 5,94 - 5,79 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 9,8, 12,5 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 8,1, 12,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (d, J = 6,1 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 423,1.
140	 (<i>E</i>)-6-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-<i>N'</i>-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, metanol-d ₄ δ = 9,38 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 3,1, 5,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 4,58 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,31 - 4,09 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,50 - 3,36 (m, 1H). [M+H] ⁺ : 437,1.
141	 (<i>E</i>)-6-(6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)piridin-3-il)-<i>N'</i>-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)pirazina-2-	¹ H-RMN, 400 MHz, metanol-d ₄ δ = 9,36 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H),

Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	carbohidrazida	7,04 (dd, J = 3,2, 4,3 Hz, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 4,49 - 4,42 (m, 2H), 4,23 - 3,92 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,20 (td, J = 8,1, 16,1 Hz, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 451,2.
142	 (E)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,49 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,52 - 9,44 (m, 1H), 9,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,51 - 8,37 (m, 3H), 8,06 (br s, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 5,84 - 5,71 (m, 1H), 5,31 - 5,14 (m, 1H), 4,97 - 4,82 (m, 1H), 3,92 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,76 - 3,61 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 424,1.
143	 (E)-6-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, metanol-d ₄ δ = 9,38 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,75 - 8,69 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 3,0, 7,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,5, 2,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,32 - 4,08 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 1H). [M+H] ⁺ : 438,1.
144	 (E)-6-(6-(2-(azetidin-3-il)etoxi)piridin-3-il)-N'-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,36 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,72 - 8,39 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 2,99 (td, J = 7,8, 15,7 Hz, 1H), 2,09 (q, J = 6,4 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 452,2.
145	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-6-(6-((1-metilazetidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	
146	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-6-(6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, metanol-d ₄ δ = 9,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 2,1, 9,6 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 3,1, 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 9,4, 13,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,73 - 3,58 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 1H). [M+H] ⁺ : 451,3.

Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
147	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-6-(6-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, metanol-d ₄ δ = 9.36 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 3.1, 5.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.04 (dt, J = 3.3, 4.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.40 - 3.92 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.20 (br d, J = 6.8 Hz, 2H). [M+H] ⁺ : 465,4.
148	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-((1-metilazetidin-3-il)oxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	
149	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	
150	 (E)-N'-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	
151	 (E)-6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,36 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,88 (dd, J = 2,9, 7,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,1.
152	 (E)-6-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,36 (br s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,7, 2,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,1.
153	 (E)-6-(6-etoxi-4-metoxipiridin-3-il)-N'-(2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 427,0.

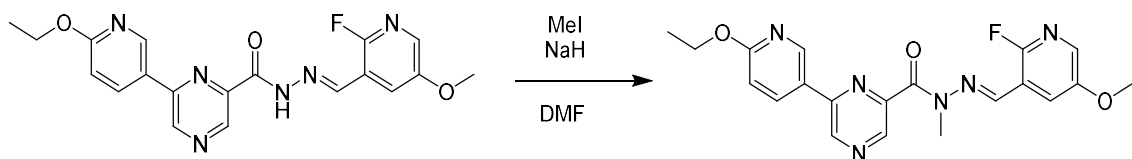
Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
154	 (<i>E</i>)-6-(6-etoxi-2-metoxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,38 - 12,29 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,88 - 8,83 (m, 1H), 8,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 3,1, 7,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,41 - 1,36 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 427,1.
155	 (<i>E</i>)-6-(6-etoxi-2-hidroxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-hidroxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
156	 (<i>E</i>)-6-(6-etoxi-2-hidroxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
157	 (<i>E</i>)-6-(6-etoxi-5-hidroxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,39 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,44 (q, J=6,96 Hz, 2 H) 7,90 (dd, J=7,63, 3,13 Hz, 1 H) 8,00 - 8,12 (m, 2 H) 8,69 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 9,51 - 9,93 (m, 1 H) 12,13 - 12,60 (m, 1 H). [M+H] ⁺ : 413,3.
158	 (<i>E</i>)-6-(6-etoxi-4-hidroxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
159	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,39 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 433,0.
160	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 10,77 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,75-7,39 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 433,2.
161	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	

Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
162	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)-4-metoxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
163	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-hidroxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
164	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)-2-hidroxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
165	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)-4-hidroxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	
166	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzilideno)-6-(1H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-6-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 13,37 (br s, 1H), 13,10 (br s, 1H), 12,45 - 12,26 (m, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,53 - 9,39 (m, 1H), 9,27 - 9,14 (m, 1H), 9,05 - 8,90 (m, 1H), 8,67 - 8,51 (m, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 3,3, 5,6 Hz, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,10 (td, <i>J</i> = 3,8, 8,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 392,1.
167	 (<i>E</i>)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-6-(6-hidroxipiridin-3-il)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,41 - 12,20 (m, 2H), 9,40 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,68 - 8,46 (m, 2H), 8,04 (br s, 1H), 7,91 (br d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 6,55 (br d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 369,0.
168	 (<i>E</i>)-6-(6-(etoxi-2,2,2-<i>d</i>₃)piridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,27 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (dd, <i>J</i> = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 2,9, 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 400,2.
169	 (<i>E</i>)-6-(6-(etoxi-1,1-<i>d</i>₂)piridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,27 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,74 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 3,0, 7,5 Hz, 1H), 7,10 - 6,85 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

Nº de lo compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		3H), 1,35 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 399,1.
170	 (E)-6-(6-(etoxy-<i>d</i>₅)piridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,8, 2,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 3,92 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 402,1.
171	 (E)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-(metoxi-<i>d</i>₃)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,32 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,89 (dd, J = 3,1, 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 400,1.
172	 (E)-6-(6-(etoxy-1,1-<i>d</i>₂)piridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-(metoxi-<i>d</i>₃)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,33 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,8, 3,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 402,1.
173	 (E)-6-(6-(etoxy-2,2,2-<i>d</i>₃)piridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-(metoxi-<i>d</i>₃)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,33 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,7, 3,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 403,1.
174	 (E)-6-(6-(etoxy-<i>d</i>₅)piridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-(metoxi-<i>d</i>₃)piridin-3-il)metileno)pirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,33 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81 - 8,70 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 1,7, 2,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 3,1, 7,6 Hz, 1H), 7,09 - 6,92 (m, 1H). [M+H] ⁺ : 405,2.

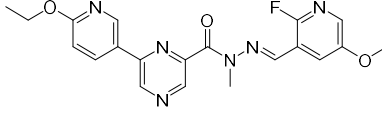
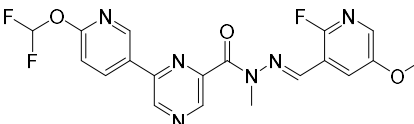
Ejemplo 2. Obtención de los Compuestos de Fórmula Ib:

Compuestos 175 - 176



[0178] En un matraz que contenía 3.57 mmol de la hidrazona de partida respectiva, disuelta en 50 mL de DMF, se añadieron 4.28 mmol de NaH (60% de pureza) a 0 °C. La mezcla se calentó a 20 °C durante 2 horas, luego añadir 9,86 mmol de yodometano. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C durante 2 horas. Después del consumo total del reactivo de partida (controlado por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con una solución de NH₄Cl. El producto se filtró y se usó sin más purificación. Se obtuvieron 450 mg (30% de rendimiento) del compuesto de interés.

Tabla 19. Compuestos obtenidos a partir de los reactivos correspondientes, siguiendo el método descrito.

Nº del compuesto	Estructura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
175	 (<i>E</i>)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-<i>N</i>-metilpirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,36 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,8, 7,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 411,1.
176	 (<i>E</i>)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N'</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metileno)-<i>N</i>-metilpirazina-2-carbohidrazida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,43 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,58 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,9, 7,5 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 2,4 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 433,1.

Ejemplo 3. Pruebas *in vitro*:

[0179] Los ensayos biológicos se realizaron en células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan de manera estable los canales de sodio humanos Nav 1.8 o Nav 1.7.

[0180] El protocolo experimental *voltage-clamp* el uso de toda la configuración de la celda se estableció en la plataforma automatizada ScreenPatch® 384P (SP384PE, Nanion Technologies, Livingston, NJ) y el registro de los

resultados se realizó con un chip Nanion 384-well Patch Clamp Nanion (Nanion Technologies, Livingston, NJ).

[0181] Compuestos de Formula I se diluyeron en ocho concentraciones en la solución extracelular compuesta por suero fisiológico tamponado con HEPES (mM): NaCl, 137; KCl, 4; CaCl₂, 3,8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; Glucosa, 10; pH 7,4. La solución extracelular se compone de (mM) CsCl, 50; CsF, 90; MgCl₂, 5; EGTA, 5; HEPES, 10; pH 7,2. La duración de la exposición de cada compuesto a las células que expresaban Nav 1.7 o Nav 1.8 fue de al menos cinco minutos y los ensayos se realizaron a temperatura ambiente.

[0182] Las mediciones de corriente de sodio de Nav 1.8 y Nav 1.7 se obtuvieron utilizando el protocolo de voltaje descrito a continuación.

[0183] Se estableció un voltaje de mantenimiento de -100 mV seguido de un paso de voltaje de inactivación a -40 mV durante 8 segundos, seguido de un paso a -100 mV durante 20 ms, seguido de un paso de 20 ms a 10 mV para Nav 1.8 o 0 mV para Nav 1.7 (TP1A) antes de volver al voltaje de mantenimiento de -100 mV.

[0184] El protocolo se repitió a una frecuencia de 0.05 Hz y la amplitud de corriente se cuantificó sobre el registro de fase TP1A. La variación en la amplitud del pico de corriente se evaluó según la Fórmula que se describe a continuación, después de exponer las células que expresan los canales, a cada concentración de los diferentes compuestos:

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

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

[0185] La disminución de la amplitud del pico de la corriente, después de exponer las células a los compuestos, se utilizó para calcular el porcentaje de bloqueo relativo de los canales en relación con el control positivo de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

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

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

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

[0186] Los compuestos se probaron en al menos un ensayo para obtener el valor de IC_{50} . Para los compuestos que se probaron en dos o más ensayos, los resultados se informan como la media de los valores de IC_{50} .

[0187] La Tabla 20 presenta la eficacia *in vitro* de los compuestos seleccionados contra Nav1.8 y Nav1.7. Los valores de IC_{50} inferiores a 500 nM se representan con la leyenda (+++); los valores de IC_{50} entre 500 nM y 1000 nM se representan con la leyenda (++) , los valores de IC_{50} superiores a 1000 nM se demuestran con la simbología (+).

Tabla 20. Valores IC_{50} de los compuestos de la presente invención en los canales Nav 1.8 y Nav 1.7.

Nº de lo compuesto	Nav1.8 IC_{50} (nM)	Nav1.7 IC_{50} (nM)
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	+
5	+++	+++
6	+++	+
7	+++	+
8	++	+
9	+++	+

Nº de lo compuesto	Nav1.8 IC₅₀ (nM)	Nav1.7 IC₅₀ (nM)
10	+	+
11	+++	+
13	+	+
14	+	+
15	+++	+
16	+	+
17	+++	++
18	+++	+
19	++	+
20	+	+
21	+++	++
22	++	+
23	+++	+
24	+	+
25	++	+
26	+++	+
27	+++	+
28	++	+
29	+	+
31	+	+
34	+	+
36	+++	+
37	+	+
38	+++	+
39	+	+
40	+	+
42	+	+
43	+	+
44	+	+
45	++	+
50	+++	+
51	+	+
52	+++	+
53	+	+
54	+++	+

Nº de lo compuesto	Nav1.8 IC₅₀ (nM)	Nav1.7 IC₅₀ (nM)
55	+	+
56	++	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	++	+
61	+	+
62	++	+
63	++	+
64	++	+
65	+	+
66	+	+
67	+	+
68	+	+
69	+	+
70	+	+
71	+++	++
72	+++	+
73	++	+
74	+	+
75	+	+
76	+	+
77	+++	+++
78	+++	+++
79	+++	+++
80	+++	+
81	+++	++
82	+++	+++
83	+++	+
84	+	+
85	+++	+
86	+	+
87	+	+
88	+++	+++
89	+++	+

Nº de lo compuesto	Nav1.8 IC₅₀ (nM)	Nav1.7 IC₅₀ (nM)
90	+++	+
91	+++	+
92	+++	+++
93	+++	+
94	+++	+++
95	+++	+
96	+++	+
97	+	+
98	+	+
99	+	+
100	+++	++
101	+++	+
102	+++	+
103	+++	+
104	+++	+
105	+	+
106	++	+
107	+	+
108	+	+
109	++	+
110	+++	+
111	+	+
112	++	+
113	++	+
114	+	+
115	+	+
117	+	+
118	+	+
119	++	+
120	+	+
125	+++	+++
126	++	+
127	++	+
128	+	+
129	++	+

Nº de lo compuesto	Nav1.8 IC₅₀ (nM)	Nav1.7 IC₅₀ (nM)
130	+	+
131	++	+
132	+	+
133	+	+
134	+	+
135	+	+
136	+	+
137	+	+
138	+	+
139	+	+
140	+	+
141	+	+
142	+	+
143	+	+
144	+	+
146	+	+
147	+	+
151	+++	+
152	+++	+
153	+	+
154	+++	+++
157	++	+
159	+++	+
160	+++	+++
166	+	+
167	+	+
168	+++	+
169	+++	+
170	+++	+
171	+++	+
172	+++	+
173	+++	+
174	+++	+
175	+	+
176	+	+

[0188] A partir de estos resultados, se demuestra la actividad inhibitoria de Nav 1.7 y/o 1.8, cuya aplicación es fácilmente realizada por el experto en la materia en composiciones farmacéuticas, que pueden comprender uno o más de dichos compuestos de Fórmula I, kits, además de usos en el tratamiento de patologías relacionadas con el dolor.

[0189] En particular, tales resultados indican la posibilidad de usar los compuestos de fórmula (I) en la preparación de medicamentos para el tratamiento de afecciones tales como dolor neuropático periférico, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor regional complejo, neuropatía relacionada con infección viral, neuropatía secundaria a la infiltración de tumor, neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuralgia posquirúrgica.

[0190] Debe entenderse que las realizaciones descritas anteriormente son meramente ilustrativas y que un experto en la técnica puede realizar diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la presente invención. En consecuencia, la presente invención no debe considerarse limitada a las realizaciones ejemplares descritas en la presente solicitud.