

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da
Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(43) Data de Publicação Internacional
08 de Agosto de 2024 (08.08.2024)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2024/159287 A1

(51) Classificação Internacional de Patentes:

C07C 233/64 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07C 15/00 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
C07C 15/12 (2006.01) A61K 31/609 (2006.01)
C07D 213/00 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
C07D 401/00 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
C07D 403/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional:

PCT/BR2024/050027

(22) Data do Depósito Internacional:

26 de Janeiro de 2024 (26.01.2024)

(25) Língua de Depósito Internacional:

Português

(26) Língua de Publicação:

Português

(30) Dados Relativos à Prioridade:

63/482,216 30 de Janeiro de 2023 (30.01.2023) US

(71) Requerentes: **EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.** [BR/BR]; Rodovia Presidente Castelo Branco, no 3.565, Quadra GL, Lote A Ingali - Itapevi - SP, 06696-000 São Paulo (BR). **UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ** [BR/BR]; Rua Antônio Barros de Castro, no 119, Parque Tecnológico, Cidade Universitária, Rio de Janeiro - RJ, 21941-853 (BR).

(72) Inventores: **BARREIRO, Gabriela**; Rua Pintassilgo 519 Apto 90, Moema - SP, 04514-032 São Paulo (BR). **SANT'ANA, Danilo Pereira De**; Estrada Velha de Sorocaba 649 - casa 29, Granja Viana, Cotia - SP, 06709-320 São Paulo (BR). **MONTEIRO, Júlia Lammoglia**; Estrada da Roselândia 1800 - Rua da Mata, 48; Parque Rizzo II, Cotia - SP, 06704175 São Paulo (BR). **GAMBA, Luis Eduardo**

Reina; Avenida Trindade 216, Cond. Selenita, Apto: 2.406, Bethaville I, Barueri - SP, 06404-326 São Paulo (BR).

(72) Inventores: **FRAGA, Carlos Alberto Manssour** (falecido). **BARREIRO, Eliezer Jesus De Lacerda** (falecido).

(72) Inventor: **LIMA, Lídia Moreira**; Rua Severiano da Fonseca 68, apto 202, Jardim Guanabara, Ilha do Governador - RJ, 21931-220 Rio de Janeiro (BR).

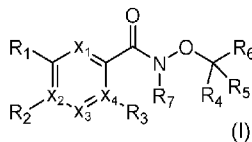
(74) Mandatário: **WEGMANN, Ana Cristina Almeida Müller**; LARGO DO IBAM, 1 - 5ª ANDAR, HUMAITÁ, 22271-070 RIO DE JANEIRO - RJ (BR).

(81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,

(54) Title: NAV1.7- AND/OR NAV1.8-INHIBITING HYDROXAMATES, PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF, COMPOSITIONS, USES, METHODS FOR TREATMENT USING SAME, AND KITS

(54) Título: HIDROXAMATOS BLOQUEADORES DE NAV 1.7 E/OU NAV 1.8, SEUS PROCESSOS DE OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES, USOS, MÉTODOS DE TRATAMENTO DESTES E KITS



(57) Abstract: The invention relates to Nav 1.7- and/or Nav 1.8-inhibiting hydroxamates. More specifically, the present invention relates to hydroxamates that comprise formula (I): (I), in which the substituents R1 to R10, as well as the derivatives thereof, R11 to R20, are selected independently of the groups defined in the description, as well as to the processes for the preparation thereof, compositions comprising at least one of said compounds, uses, treatment methods for treating or preventing pain-related pathologies, and kits. The present invention pertains to the fields of medicinal chemistry and organic synthesis, as well as to the treatment of pain-related disorders.

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a hidroxamatos bloqueadores de Nav 1.7 e/ou Nav 1.8. Mais especificamente, a presente invenção relata hidroxamatos que compreendem a Fórmula (I), em que os substituintes R1 a R10, assim como seus derivados R11 a R20, são selecionados independentemente dos grupos definidos no relatório descritivo, bem como seus processos de obtenção, composições compreendendo pelo menos um destes compostos, usos, métodos de tratamento para tratar ou prevenir patologias relacionadas à dor e kits. A presente invenção encontra-se nos campos da química medicinal, síntese orgânica, bem como no tratamento de doenças relacionadas com a dor.

(Continua na página seguinte)

SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- *com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))*
- *em preto e branco; o pedido internacional tal como depositado contém cores ou níveis de cinza e pode ser baixado do PATENTSCOPE*

HIDROXAMATOS BLOQUEADORES DE Nav 1.7 E/OU Nav 1.8, SEUS PROCESSOS DE OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES, USOS, MÉTODOS DE TRATAMENTO DESTES E KITS

5 Campo da invenção

[0001] A presente invenção refere-se a hidroxamatos bloqueadores de Nav 1.7 e/ou Nav 1.8, seus processos de obtenção, composições contendo estes, usos, kits e métodos de tratamento para tratar ou prevenir patologias relacionadas à dor. A presente invenção encontra-se nos campos da química medicinal, síntese orgânica, bem como no tratamento de doenças relacionadas com a dor.

Fundamentos da Invenção

[0002] A dor fisiológica é um importante mecanismo de proteção desenvolvido para alertar o organismo sobre lesões reais ou potenciais que podem colocar em risco sua integridade. Em termos gerais, a dor fisiológica pode ser classificada em dor nociceptiva e dor inflamatória. A dor nociceptiva é caracterizada por apresentar um alto limiar de ativação, que permanece até que o estímulo que a gerou seja eliminado. A dor inflamatória, que surge como uma resposta ao dano tecidual, se caracteriza por apresentar um baixo limiar de ativação e é consequência da atividade dos mediadores moleculares do processo inflamatório na sensibilização de nociceptores (Schaible. Langenbecks Arch. Surg. 2004, 389, 237). Quando estes processos nociceptivos permanecem na ausência de estímulos nocivos ou em resposta a estímulos não nocivos, o papel protetor e de reparo da dor perde sua funcionalidade, configurando-se um quadro mal adaptativo da plasticidade neural e, como consequência, um estado patológico de dor crônica. Entre as síndromes incluídas nesta classificação, a dor neuropática apresenta grande prevalência e impacto na atualidade (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] A dor neuropática é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, pelas suas siglas em inglês) como a dor iniciada ou causada por uma disfunção ou lesão primária no sistema nervoso central e/ou periférico (Dworkin. Clin. J. Pain, 2002, 18(6), 343). A dor neuropática central é proveniente de lesões na medula espinhal ou doenças do sistema nervoso central, como esclerose múltipla ou doença de Parkinson (Ducreux. Brain, 2006, 129, 963). Já a dor neuropática periférica pode ser causada por trauma, desordens metabólicas, neurotoxicidade química, infecção ou invasão tumoral, entre outras. Dentro das síndromes mais comuns de dor neuropática, se encontram a dor neuropática induzida por quimioterapia, dor regional complexa, neuropatia relacionada à infecção viral, neuropatia secundária à infiltração de tumor, neuropatia

diabética, dor do membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo e neuralgia pós-cirúrgica (Pak. Curr. Pain Headache Rep., 2018, 22(2), 9).

[0004] Na atualidade, não existe um tratamento específico para o controle das patologias relacionadas com a dor neuropática, no entanto, a alternativa de primeira linha consiste no uso de analgésicos opioides, e - como coadjuvantes - anestésicos locais, anticonvulsivantes e antidepressivos. Não obstante, os efeitos adversos e a pouca eficácia limitam drasticamente o uso destes agentes no controle das diversas patologias relacionadas com a dor (Kushnarev. Expert Opin. Investig. Drugs, 2020, 29(3), 259; Emery. Expert Opin. Ther. Targets, 2016, 20(8), 975).

[0005] Os canais de sódio dependentes de voltagem (Nav) desempenham um papel fundamental na transmissão de estímulos relacionados à dor. Estes canais são ativados em resposta à depolarização da membrana permitindo a geração e propagação de potenciais de ação em neurônios (e outras células eletricamente excitáveis), mediante o controle do fluxo de íons de sódio através das membranas. Estruturalmente, os canais de sódio dependentes de voltagem são proteínas transmembrana heteroméricas constituídas por uma subunidade α e duas subunidades β auxiliares. A subunidade α está organizada em quatro domínios homólogos (I-IV) cada um com seis segmentos transmembrana (S1-S6). O segmento S4 de cada domínio se caracteriza por apresentar uma região conservada de resíduos de arginina, os quais atuam como sensores do ambiente elétrico intra- e extracelular do neurônio. Este mecanismo permite transformar alterações do campo elétrico celular em mudanças conformacionais específicas que, por sua vez, regulam a ativação, desativação e inativação dos canais de sódio dependentes de voltagem (Catterall. Nat. Chem. Biol., 2020, 16, 1314; Wisedchaisri. Cell., 2019, 178(4), 993; Clairfeuille. Science, 2019, 363, 1302).

[0006] Em mamíferos, têm sido identificadas nove subunidades α (Nav 1.1 – Nav 1.9) e quatro subunidades auxiliares β ($\beta 1$ - $\beta 4$). As subunidades α podem também ser classificadas quanto à sua suscetibilidade de bloqueio pela tetrodotoxina (TTX), sendo classificadas como sensíveis à tetrodotoxina (Nav 1.1, Nav 1.2, Nav 1.3, Nav 1.4, Nav 1.6 e Nav 1.7) ou resistentes à tetrodotoxina (Nav 1.5, Nav 1.8 e Nav 1.9) (Lera-Ruiz. J. Med. Chem., 2015, 58(18), 7093; Bagal. J. Med. Chem., 2013, 56(3), 593). Cada uma destas subunidades α apresentam um perfil diferenciado de expressão e função, de forma que algumas delas são essenciais para o adequado funcionamento de órgãos como coração e/ou cérebro. Desta maneira, o bloqueio não seletivo destes canais está relacionado com diversos tipos de efeitos adversos, tais como enxaqueca, epilepsia, paralisia e síndromes musculares e cardíacas, entre outros (Bagal. J. Med. Chem., 2013, 56(3), 593; Bagal. Channels, 2015, 9(6), 360).

[0007] Em termos gerais, os canais de sódio estão distribuídos principalmente no sistema nervoso central e periférico, em neurônios e glias. Os canais Nav 1.1, 1.2 e 1.3 são principalmente expressos no cérebro. Os canais Nav 1.4 e Nav 1.5 se encontram principalmente

nos músculos esqueléticos e cardíacos, respectivamente. Os canais Nav 1.6 são expressos no sistema nervoso central e periférico, enquanto os canais Nav 1.9 são expressos, de maneira seletiva, em fibras nociceptivas do tipo C no gânglio da raiz dorsal. Por outro lado, os canais Nav 1.7 e Nav 1.8 encontram-se, principalmente, no sistema nervoso periférico e estão relacionados diretamente aos processos de transmissão da dor (Lei. Drug Discovery Today, 2019, 24(7), 1389; Bagal. Channels (Austin), 2015, 9(6), 360; Lera-Ruiz. J. Med. Chem., 2015, 58(18), 7093).

[0008] Os canais de sódio Nav 1.7 são expressos amplamente no epitélio olfatório, gânglio simpático e gânglio da raiz dorsal, predominantemente nas fibras nociceptivas C e A δ . Uma grande quantidade de evidências suportam o importante papel dos canais de sódio Nav 1.7 nos processos de transmissão da dor. Por exemplo, mutações relacionadas ao ganho de função no gene (SCN9A), que codifica o canal de sódio Nav 1.7, estão associadas a distúrbios de dor extrema como insensibilidade congênita à dor, desordem de dor extrema paroxística e eritromelalgia primária. Por outro lado, mutações relacionadas à perda de função do gene (SCN9A) estão relacionadas à insensibilidade congênita à dor em indivíduos que, em termos gerais, estão livres de comprometimento motor ou 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] Os canais de sódio Nav 1.8 apresentam maior expressão no sistema nervoso periférico, amplamente (mas não exclusivamente) em fibras nociceptivas do tipo C no gânglio da raiz dorsal. Evidências recentes que incluem níveis de expressão elevada de Nav 1.8 em estados de dor crônica, dados com animais Nav 1.8 *knockout* e atividade analgésica de oligodeoxinucleotídeos dessensibilizantes específicos para Nav 1.8, entre outros (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 e 207), suportam o papel do canal de sódio Nav 1.8 no desenvolvimento e no processo de patologias relacionadas a dor (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] Desta maneira, os canais de sódio dependentes de voltagem Nav 1.7 e Nav 1.8 são considerados alvos terapêuticos promissores para o tratamento de disfunções relacionadas a dor neuropática (Kornecook. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2017, 362, 146; Kingwell. Nat. Rev. Drug Discov., 2019, 18, 321; Bagal. Channels (Austin), 2015, 9(6), 360; Lera-Ruiz. J. Med. Chem., 2015, 58(18), 7093; Deuis. Neuropharmacology, 2017, 127, 87 e 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] Um grande número de compostos tem sido descrito na literatura por sua capacidade de atuar como bloqueadores dos canais de sódio Nav 1.7 e 1.8, no entanto, estes apresentam uma grande diversidade estrutural, fato que não permite que se estabeleça um grupamento farmacofórico em comum.

5 **[0012]** A literatura patentária contém diversos exemplos de compostos que atuam como bloqueadores dos canais de sódio. Particularmente, bloqueadores dos canais de sódio seletivos Nav 1.7 são descritos em US10550080, US9765029 e US10000475. Adicionalmente, alguns documentos descrevem bloqueadores seletivos dos canais de sódio Nav 1.8 como WO2020261114, WO2020092667, US9163042, WO2014120808, WO2014120815,
10 WO2018213426, WO2019014352, WO2015006280 e US7928107. Estes documentos revelam compostos com estruturas distintas da presente invenção.

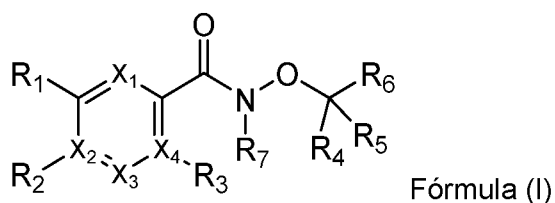
[0013] Ainda, existem documentos patentários que descrevem bloqueadores duais de Nav 1.7 e 1.8, incluindo WO2018235851, US8629149, JP2017001991 que revelam, respectivamente, piridil aminas, derivados de oxopiperazina e benzoxazolonas. Contudo todos estes documentos
15 revelam compostos com estruturas e características físico-químicas distintas da presente invenção.

[0014] Neste contexto, é vantajoso o desenvolvimento de novas alternativas de compostos que possam atuar como bloqueadores de Nav 1.7 e/ou Nav 1.8 que possuam ação farmacológica adequada e, preferencialmente, propiciem efeitos adversos mitigados. Portanto, a presente
20 invenção se refere a hidroxamatos como alternativa e/ou complementação do tratamento de doenças relacionadas à dor.

Sumário da invenção

[0015] A presente invenção divulga hidroxamatos com atividade bloqueadora dos canais de Nav
25 1.7 e/ou 1.8, frente a patologias relacionadas à dor, além de composições, usos, kits, métodos de tratamento e processos de preparação relacionados.

[0016] A presente invenção refere-se a composto(s) de Fórmula (I):

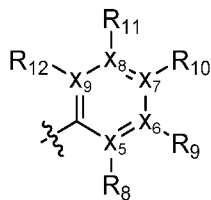


ou um sal, hidrato, solvato, éster e isômero farmacologicamente aceitável deste, em que:

- 30 - X_1 , X_2 , X_3 e X_4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH, COH ou nitrogênio; em que
- quando pelo menos um dos substituintes X_2 , X_4 é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_2 ,

R₃) é nulo.

- R₁ é:



, em que:

- X₅, X₆, X₇, X₈ e X₉ são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio; em que:

- quando pelo menos um dos substituintes X₅-X₉ é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R₈-R₁₂) é nulo; e

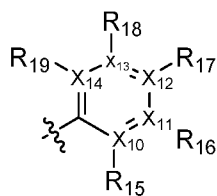
- R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆ linear ou ramificada, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, hidróxi, haloalcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, azetidilóxi, azetidilalcóxi C₁-C₆, alquilazetidilóxi C₁-C₆, alquilazetidilalcóxi C₁-C₆, alquilsulfinila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ²H, mas não se limitando ao mesmo;

- R₂ e R₃ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, amina, hidróxi, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, alquila C₁-C₆ linear ou ramificado;

- R₄ e R₅ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, haloalquila C₁-C₆ linear ou ramificada, alquila C₁-C₆ linear ou ramificada;

- R₆ é selecionado do grupo consistindo de arila, piridinila ou piridinila substituído, ou R₁₃ ou R₁₄:

- R₁₃ é:



, em que:

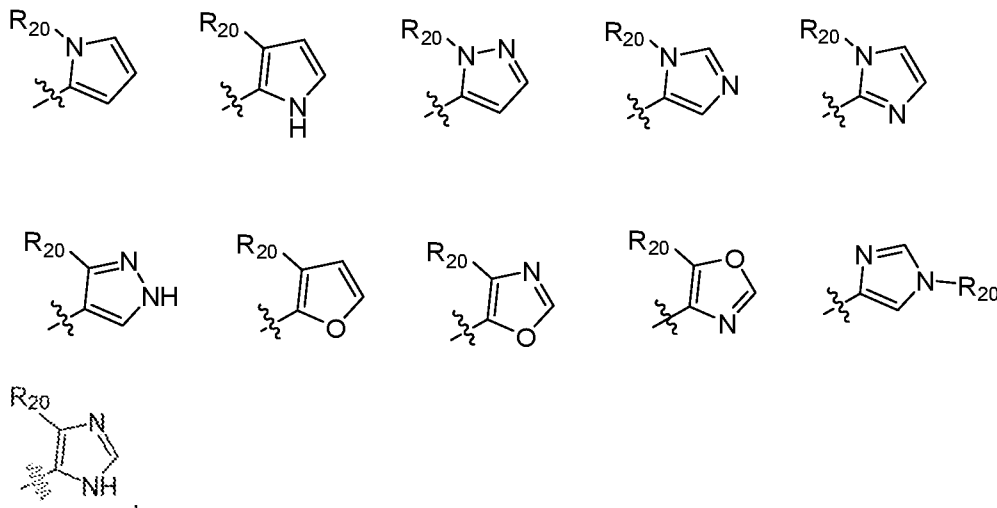
- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃ e X₁₄ são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio, em que:

- quando pelo menos um dos substituintes X₁₀-X₁₄ é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R₁₅-R₁₉) é nulo;

- R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ e R₁₉ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C₁-C₆ linear ou ramificada, cicloalquila C₃-C₆, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalcóxi C₃-C₆, hidroxialquila C₁-C₄ linear ou ramificada, aminoalquila C₁-C₆ linear ou ramificado, alcóxi C₁-C₆ contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos

como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ^2H , mas não se limitando ao mesmo.

- R_{14} é selecionado do grupo consistindo de:



- 5 em que R_{20} é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, hidroxiálquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear ou ramificado, álquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ linear ou ramificado, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear ou ramificado, cicloalcóxi $\text{C}_3\text{-C}_7$, haloalcóxi, nitrila, carboxila, carboxiálquila éster $\text{C}_1\text{-C}_3$, amina, *N*-álquilamina, *N,N*-dialquilamina, aminoálquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ linear ou ramificado, sulfonamida, alquilsulfonilamida $\text{C}_1\text{-C}_6$, *N,N*-dialquilsulfonilamida $\text{C}_1\text{-C}_6$, sulfonila, alquilsulfonila $\text{C}_1\text{-C}_6$, sulfinila, alquilsulfinila $\text{C}_1\text{-C}_6$, azetidinilóxi, azetidinilalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_2$ lineal ou ramificado, hidroxiazetidinila.

- R_7 , é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e álquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ linear ou ramificada.

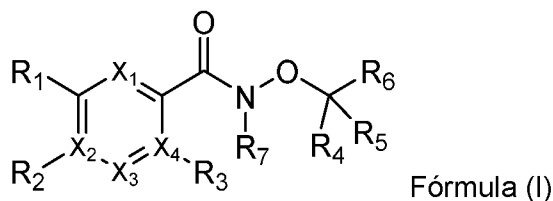
- 15 **[0017]** Adicionalmente, a presente invenção também se refere composições compreendendo um ou mais composto(s) de Fórmula (I) ou um sal, hidrato, solvato e isômero farmacêuticamente aceitável deste (s); e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

- 20 **[0018]** Adicionalmente, os kits de acordo com a presente invenção podem compreender tais composições e dispositivos de aplicação, que podem incluir ampolas, seringas e outros. Alternativamente, os kits de acordo com a presente invenção compreendem mais de um composto de Fórmula (I) dispostos em uma ou mais formas farmacêuticas, incluindo sem limitações, comprimidos, acompanhado de instruções de administração.

- 25 **[0019]** A presente invenção ainda se refere a métodos de tratamento, prevenção, alívio, supressão e/ou controle de doenças relacionadas à dor neuropática. Também são ensinados usos de composto(s) de Fórmula (I) para preparar um medicamento para o tratamento de patologias relacionadas à dor neuropática. Finalmente, a presente invenção ensina processos de obtenção de composto(s) de Fórmula (I).

Descrição detalhada da invenção

[0020] A presente invenção apresenta, em uma primeira modalidade, o composto de Fórmula (I):

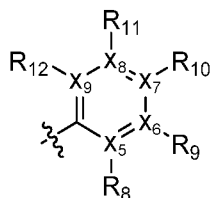


ou um sal, hidrato, solvato, éster e isômero farmacologicamente aceitável deste, em que:

5 - X_1 , X_2 , X_3 e X_4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH, COH ou nitrogênio; em que:

- quando pelo menos um dos substituintes X_2 , X_4 é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_2 , R_3) é nulo.

- R_1 é:



10 , em que:

- X_5 , X_6 , X_7 , X_8 e X_9 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio; em que:

- quando pelo menos um dos substituintes X_5 - X_9 é N ou CH, o R correspondente (R_8 - R_{12}) é nulo; e R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo em

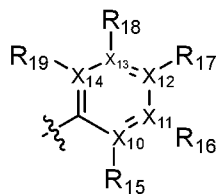
15 hidrogênio, halogênio, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, azetidilóxi, azetidilalcóxi C_1 - C_6 , alquilazetidilóxi C_1 - C_6 , alquilazetidilalcóxi C_1 - C_6 , alquilsulfonila C_1 - C_6 , trifluorometóxi, hidróxi, difluorometóxi, alcóxi C_1 - C_6 contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ^2H , mas não se limitando ao mesmo.

20 - R_2 e R_3 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, amina, hidróxi, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificado;

- R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, haloalquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada;

- R_6 é selecionado do grupo consistindo de arila, piridinila ou piridinila substituído, ou R_{13} ou R_{14} ;

25 - R_{13} é:



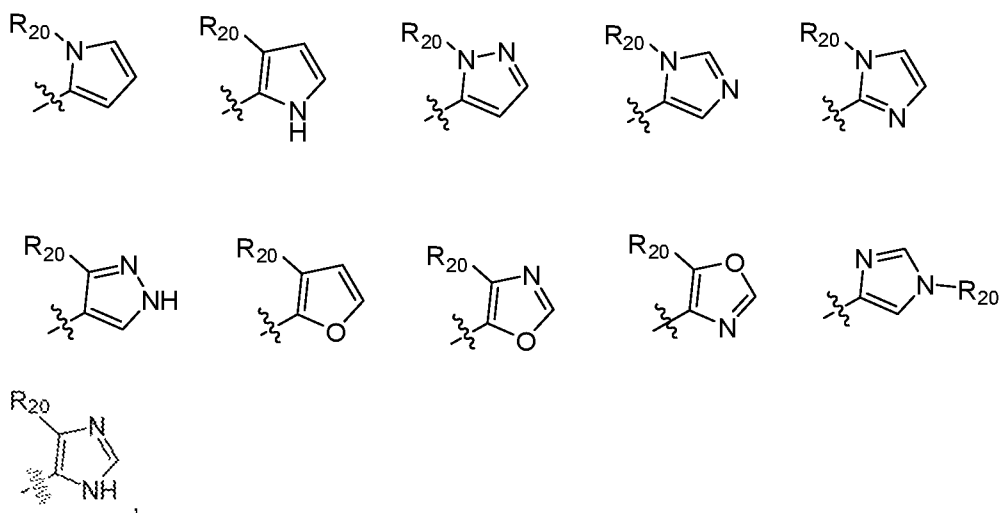
, em que:

- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃ e X₁₄ são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio, em que:

- quando pelo menos um dos substituintes X₁₀-X₁₄ é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R₁₅-R₁₉) é nulo; e

- R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ e R₁₉ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C₁-C₆ linear ou ramificada, cicloalquila C₃-C₆, cicloalcóxi C₃-C₆ saturado ou insaturado, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, hidroxialquila C₁-C₆ linear ou ramificada, aminoalquila C₁-C₆ linear ou ramificado, alcóxi C₁-C₆ contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ²H, mas não se limitando ao mesmo;

- R₁₄ é selecionado do grupo consistindo de:



em que R₂₀ é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, hidroxialquila C₁-C₄ linear ou ramificado, alquila C₁-C₆ linear ou ramificado, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalcóxi C₃-C₇, haloalcóxi, nitrila, carboxila, carboxialquil éster C₁-C₆, amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, aminoalquila C₁-C₆ linear ou ramificado, sulfonamida, alquilsulfonamida C₁-C₆, *N,N*-dialquilsulfonamida C₁-C₆, sulfonila, alquilsulfonila C₁-C₆, sulfinila, alquilsulfinila C₁-C₆, azetidinilóxi, azetidinilalcóxi C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, hidroxiazetidinila.

- R₇, é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C₁-C₆ linear ou ramificada.

[0021] Conforme aqui descrito, os compostos da presente invenção compreendem múltiplos grupos variáveis (R, X₁ etc.). Como um técnico no assunto reconhecerá, as combinações de

grupos contempladas por esta invenção são aquelas combinações que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis.

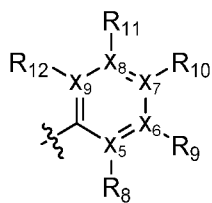
[0022] O termo “estável” neste contexto, refere-se a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições que permitam sua produção, detecção e preferencialmente sua recuperação, purificação e uso para um ou mais dos propósitos aqui divulgados.

[0023] Em algumas modalidades, um composto estável ou composto quimicamente viável é aquele que não é substancialmente alterado quando mantido a uma temperatura de 40 °C ou menos, na ausência de umidade ou outras condições quimicamente reativas, por pelo menos uma semana

[0024] Adicionalmente, alguns compostos descritos na presente invenção podem existir como tautômeros, desta maneira, os tautômeros individuais, bem como suas misturas, são incluídos nos compostos de fórmula estrutural I.

[0025] Concretizações

[0026] Em uma concretização, X_1 , X_2 , X_3 e X_4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH, COH ou nitrogênio, em que quando pelo menos um dos substituintes X_2 , X_4 é nitrogênio, CH ou COH, o R correspondente (R_2 , R_3) é nulo; R_1 é

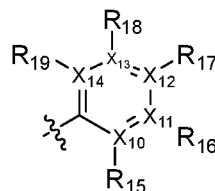


, em que X_5 , X_6 , X_7 , X_8 e X_9 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio, em que quando pelo menos um dos substituintes X_5 - X_9 é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_8 - R_{12}) é nulo; R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} são independentemente selecionados dos grupos consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, haloalcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, hidróxi, azetidinilóxi, azetidinilalcóxi C_1 - C_6 , alquilazetidinilalcóxi C_1 - C_6 , alquilsulfinila C_1 - C_6 , alcóxi C_1 - C_2 contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopos de hidrogênio ^2H , mas não se limitando ao mesmo.

[0027] Em uma concretização, R_2 e R_3 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, amina, hidróxi, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificado.

[0028] Em uma concretização, R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, haloalquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada.

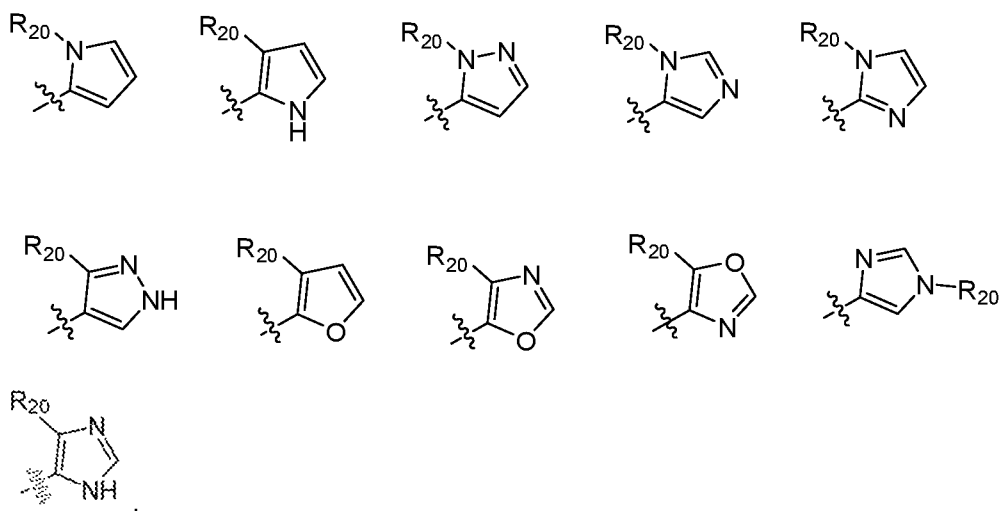
[0029] Em uma concretização, R_6 é selecionado do grupo consistindo de arila, piridinila ou



piridinila substituída, ou R_{13} ou R_{14} , em que R_{13} é , em que X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} e X_{14} são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio; quando pelo menos um dos substituintes X_{10} - X_{14} é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_{15} - R_{19}) é nulo.

- 5 **[0030]** Em uma concretização R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, cicloalquila C_3 - C_7 saturada ou insaturada, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, cicloalcóxi C_3 - C_7 , hidroxialquila C_1 - C_6 linear ou ramificado, aminoalquila C_1 - C_6 linear ou ramificado, alcóxi C_1 - C_2 contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de
- 10 hidrogênio ^2H , mas não se limitando ao mesmo.

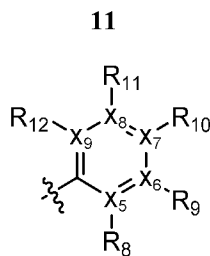
[0031] Em uma concretização, R_{14} é selecionado do grupo consistindo de:



- em que R_{20} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, hidroxialquila
- 15 C_1 - C_6 linear ou ramificado, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificado, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, cicloalcóxi C_3 - C_7 saturado ou insaturado, haloalcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, nitrila, carboxila, carboxialquila éster C_1 - C_6 , amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, aminoalquil C_1 - C_6 linear ou ramificado, sulfonamida, alquilsulfonilamida C_1 - C_6 , *N,N*-dialquilsulfonilamida C_1 - C_6 , sulfonila, alquilsulfonila C_1 - C_6 , sulfonila, alquilsulfonila C_1 - C_6 , azetidinilóxi, azetidinilalcóxi C_1 - C_6 , alcóxi C_1 - C_6
- 20 linear ou ramificado, hidroxiazetidinila.

[0032] Em uma concretização, R_7 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada.

[0033] Em uma concretização, X_1 , X_2 e X_4 são carbono ou nitrogênio. Em uma concretização preferencial X_3 é carbono, COH ou nitrogênio.



[0034] Em uma concretização, R_1 é

[0035] Em uma concretização, X_5 , X_6 , X_7 , X_8 e X_9 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH e nitrogênio. Preferencialmente, X_5 , X_7 e X_9 são carbono. Preferencialmente X_6 e X_8 são carbono ou nitrogênio.

5 **[0036]** Em uma concretização preferencial, R₈ é hidrogênio ou hidróxi.

[0037] Em uma concretização preferencial, R_9 é hidrogênio, hidróxi ou nulo quando X_6 é nitrogênio.

[0038] Em uma concretização, R₁₀ é hidróxi, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, sec-butóxi, *tert*-butóxi, azetidinióxi, azetidiniometóxi, azetidinietóxi, azetidinipropóxi, 1-metilazetidini-
3-ilmetóxi, 2-metilazetidini-3-ilmetóxi, 1-etilazetidini-3-ilmetóxi, 2-etilazetidini-3-ilmetóxi, 1-
metilazetidini-3-ietóxi, 2-metilazetidini-3-ietóxi, 1-metilazetidini-3-ilpropóxi, clorometóxi,
diclorometóxi, triclorometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, metilsulfonila,
etilsulfonila, metóxi-d₁, metóxi-d₂, metóxi-d₃, etóxi-1-d₁, etóxi-2-d₁, etóxi-1,1-d₂, etóxi-1,2-d₂, etóxi-
2,2-d₂, etóxi-1,1,1-d₃, etóxi-1,1,2-d₃, etóxi-1,2,2-d₃, etóxi-2,2,2-d₃, etóxi-1,1,2,2-d₄, etóxi-1,2,2,2-
d₄, etóxi-d₅. Preferencialmente, R₁₀ é selecionado do grupo consistindo em hidróxi, metóxi, etóxi,
isopropóxi, azetidinióxi, azetidiniometóxi, 1-metilazetidini-3-ilmetóxi, 1-metilazetidini-3-ietóxi,
metilsulfonila, etóxi-d₅, etóxi-1,1-d₂, etóxi-2,2,2-d₃, trifluorometóxi e difluorometóxi.

[0039] Em uma concretização, R_{11} é hidrogênio ou nulo quando X_8 é nitrogênio.

[0040] Em uma concretização, R_{12} é hidrogênio, hidróxi, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi e *terc*-butóxi. Em uma concretização preferencial, R_{12} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, hidróxi, metila e metóxi.

[0041] Em uma concretização, R₂ é hidrogênio, hidróxi, amina, flúor, cloro, bromo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi e *terc*-butóxi, ou nulo quando X₂ é nitrogênio. Em uma concretização preferencial, R₂ é hidrogênio, hidróxi, amina, flúor ou nulo quando X₂ é nitrogênio.

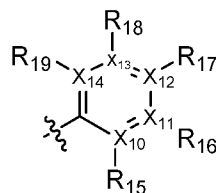
[0042] Em uma concretização, R₃ é hidrogênio, hidróxi, amina, flúor, cloro, bromo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi, *terc*-butóxi ou nulo quando X₄ é nitrogênio. Em uma concretização preferencial, R₃ é hidrogênio, hidróxi, amina, flúor ou nulo quando X₄ é nitrogênio.

[0043] Em uma concretização, R_4 é hidrogênio, deutério, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila ou *terc*-butila. Em uma concretização preferencial, R_4 é hidrogênio, deutério

ou metila.

[0044] Em uma concretização, R₅ é hidrogênio, deutério, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila ou *terc*-butila. Em uma concretização preferencial, R₅ é hidrogênio, deutério ou metila.

- 5 **[0045]** Em uma concretização, R₆ é arila, piridinila, piridinila substituída, R₁₃ ou R₁₄. Preferencialmente, R₆ é R₁₃ ou R₁₄.



[0046] Em uma concretização preferencial, R₁₃ é

[0047] Em uma concretização, X₁₀, X₁₁, X₁₂ e X₁₃ são carbono, CH ou nitrogênio. Preferencialmente, são carbono ou nitrogênio, em que, quando são nitrogênio, o seu respectivo

- 10 R (R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈) é nulo.

[0048] Em uma concretização X₁₄ é carbono, CH ou nitrogênio. Preferencialmente, X₁₄ é carbono.

[0049] Em uma concretização, R₁₅ é hidrogênio ou nulo quando X₁₀ é nitrogênio.

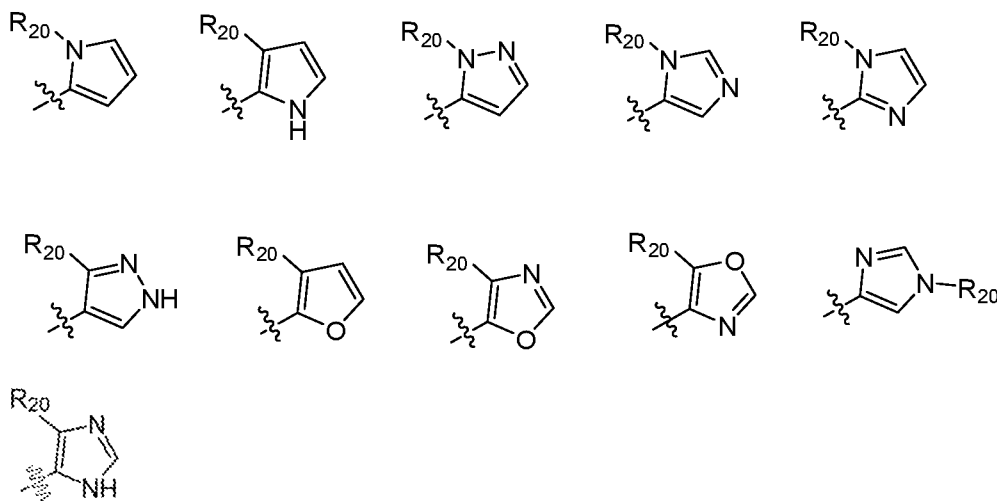
- 15 **[0050]** Em uma concretização, R₁₆ é hidrogênio, hidróxi, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi, *terc*-butóxi, metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, ciclopropóxi, ciclobutóxi, ciclopentóxi, ciclohexilóxi, metóxi-d₁, metóxi-d₂, metóxi-d₃, etóxi-1-d₁, etóxi-2-d₁, etóxi-1,1-d₂, etóxi-1,2-d₂, etóxi-2,2-d₂, etóxi-1,1,1-d₃, etóxi-1,1,2-d₃, etóxi-1,2,2-d₃, etóxi-2,2,2-d₃, etóxi-1,1,2,2-d₄, etóxi-1,2,2,2-d₄, etóxi-d₅ ou nulo quando X₁₁ é nitrogênio. Em uma
- 20 concretização preferencial, R₁₆ é hidrogênio, hidróxi, metóxi, isopropóxi, etilamina, dimetilamina, metila, ciclobutóxi, metóxi-d₃ ou nulo quando X₁₁ é nitrogênio.

[0051] Em uma concretização R₁₇ é hidrogênio ou nulo quando X₁₂ é nitrogênio.

- [0052]** Em uma concretização R₁₈ é hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi, *terc*-butóxi, ou nulo quando X₁₃ é nitrogênio. Em uma concretização preferencial, R₁₈ é hidrogênio, metila, metóxi ou nulo quando X₁₃ é nitrogênio.
- 25

- [0053]** Em uma concretização, R₁₉ é hidrogênio, hidróxi, flúor, cloro, bromo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, cicloheptila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloheptenila, ciclobutenila, ciclopropenila, ciclohexenila ou nulo quando X₁₄ é nitrogênio. Em uma concretização preferencial, R₁₉ é hidrogênio, flúor, cloro, hidróxi, metila, ciclopropila, ou nulo quando X₁₄ é nitrogênio.
- 30

[0054] Em uma concretização, R₁₄ é



[0055] Em uma concretização, R_{20} é metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila, *tert*-butila, nitrila, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi, *tert*-butóxi. Em uma concretização preferencial, R_{20} é nitrila, metóxi, metila, etila, isopropila.

[0056] Em uma concretização da primeira modalidade, o(s) composto(s) de Fórmula (I) é(são) selecionado(s) do(s) grupo(s) consistindo em:

- N -((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 1);
- 10 N -((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 2);
- N -((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-isopropoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 3);
- 6-(4-etoxifenil)- N -((2-fluorobenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 4);
- 6-(4-etoxifenil)- N -((3-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 5);
- 6-(4-etoxifenil)- N -((2-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 6);
- 15 6-(4-etoxifenil)- N -((3-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 7);
- 6-(4-etoxifenil)- N -((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 8);
- 6-(4-etoxifenil)- N -((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 9);
- 6-(4-etoxifenil)- N -((2-fluoro-5-isopropoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 10);
- N -((2-cloro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 11);
- 20 6-(4-etoxifenil)- N -((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 12);
- 6-(4-etoxifenil)- N -((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 13);
- 6-(4-etoxifenil)- N -((2-fluoro-5-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 14);
- N -((2-ciclopropil-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 15);
- 6-(4-etoxifenil)- N -((2-hidroxi-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 16);
- 25 N -((5-(1-aminoetil)-2-fluorobenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 17);

- 6-(4-etoxifenil)-*N*-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 18);
- 6-(4-etoxifenil)-*N*-((5-metoxi-2-metilbenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 19);
- N*-((3,5-dimetoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 20);
- N*-((3,5-dimetilbenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 21);
- 5 6-(4-(azetidin-3-iloxi)fenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 22);
- 6-(4-(azetidin-3-ilmetoxi)fenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 23);
- 6-(4-(2-(azetidin-3-il)etoxi)fenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 24);
- 10 *N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)oxi)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 25);
- N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 26);
- 15 *N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 27);
- 6-(4-(difluorometoxi)fenil)-*N*-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 28);
- N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-(metilsulfinil)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 29);
- N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 30);
- 20 *N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 31);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluorobenxil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 32);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxibenxil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 33);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-hidroxibenxil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 34);
- 25 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-hidroxibenxil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 35);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 36);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 37);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 38);
- 30 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 39);
- N*-((5-(dimetilamino)-2-fluorobenxil)oxi)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 40);

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

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

5 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 43);

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

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

10 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 46);

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

6-(6-(etoxi-d5)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 48);

15 6-(6-(etoxi-2,2,2-d3)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 49);

6-(6-(etoxi-1,1-d2)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 50);

6-(6-(etoxi-1,1-d2)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 51);

20 6-(6-(etoxi-2,2,2-d3)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d3)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 52);

6-(6-(etoxi-d5)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d3)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 53);

25 6-(6-(etoxi-d5)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d3)fenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 54);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d3)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 55);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d3)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 56);

30 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metiloxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 57);

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

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

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

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

- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 62);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 63);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 64);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((4-metiloxazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 65);
5 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxifuran-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 66);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metil-1*H*-pirrol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 67);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metil-1*H*-pirrol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 68);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metil-1*H*-pirazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 69);
N-((2-fluorobenzil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 70);
10 *N*-((3-metoxibenzil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 71);
N-(piridin-2-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 72);
N-(piridin-3-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 73);
N-(piridin-4-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 74);
N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida
15 (Composto 75);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 76);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 77);
20 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 78);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 79);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((5-(dimetilamino)-2-fluorobenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida
25 (Composto 80);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((3-(1-hidroxietil)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto
81);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d3)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 82);
30 *N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto
83);
6-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 84);
6-(4-etoxi-3-hidroxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 85);

- 6-(6-etoxi-4-hidroxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 86);
- 6-(6-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 87);
- 5 *N*-((3,5-dimetoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 88);
- 6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 89);
- N*-((3,5-dimetoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 90);
- 6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 91);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 92);
- 10 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 93);
- 5-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 94);
- 15 3-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 95);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 96);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-3-fluoro-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 97);
- 20 6'-etoxi-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (Composto 98);
- 6'-etoxi-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (Composto 99);
- 6'-etoxi-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida (Composto 100);
- 2-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-4-carboxamida (Composto 101);
- 25 2-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida (Composto 102);
- 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-2-carboxamida (Composto 103);
- 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-2-carboxamida (Composto 104);
- 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-2-carboxamida (Composto 105);
- 30 6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (Composto 106);
- 6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (Composto 107);

- 6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida (Composto 108);
- 6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida (Composto 109);
- 5 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida (Composto 110);
- 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi) pirimidina-4-carboxamida (Composto 111);
- 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi) pirimidina-4-carboxamida (Composto 112);
- 10 3-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi) pirazina-2-carboxamida (Composto 113);
- 3-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi) pirazina-2-carboxamida (Composto 114);
- 15 5-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi) pirazina-2-carboxamida (Composto 115);
- 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-fluoro-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 116);
- 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 117);
- 20 3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-1,2,4-triazina-5-carboxamida (Composto 118);
- 5-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-1,2,4-triazina-3-carboxamida (Composto 119);
- 25 *N*-((2-(3,5-dimetoxifenil)propan-2-il)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 120);
- N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)ciclopropoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 121);
- (*R*)-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 122);
- (*S*)-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 123);
- (*S*)-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 124);
- 30 (*R*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 125);
- (*S*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 126);
- 6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxifenil)metoxi-d₂)pirazina-2-carboxamida (Composto 127);
- (*R*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 128);
- (*S*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 129);

- 6-(4-etoxifenil)-*N*-((3-metoxifenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 130);
(*R*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 131);
(*S*)-6-(4-etoxifenil)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 132);
6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluorofenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 133);
- 5 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d3)fenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 134);
(*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 135);
(*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 136);
- 10 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-(2-fluoro-5-metoxifenil)propan-2-il)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 137);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 138);
- 15 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 139);
(*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 140);
(*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 141);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxifenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 142);
- 20 (*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 143);
(*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 144);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluorofenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 145);
(*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi-2,2,2-d3)pirazina-2-carboxamida (Composto 146);
- 25 (*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi-2,2,2-d3)pirazina-2-carboxamida (Composto 147);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 148);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 149);
- 30 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 150);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 151);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((3-metoxifenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 152);

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

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

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

5 6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 156);

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

10 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 158); e

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

15 **[0057]** Em uma concretização da primeira modalidade, o(s) composto(s) Fórmula (I) são bloqueadores dos canais de sódio dependentes de voltagem Nav 1.7 e/ou Nav 1.8. Em uma concretização preferencial, o(s) composto(s) Fórmula (I) são bloqueadores duais dos canais de sódio dependentes de voltagem Nav 1.7 e Nav 1.8.

20 **[0058]** Em uma concretização da primeira modalidade, o(s) composto(s) de Fórmula (I) podem ter natureza básica e, conseqüentemente, sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser obtidos pela adição de ácidos orgânicos ou inorgânicos. Exemplos não limitativos de ácidos orgânicos que podem ser utilizados são ácidos fumárico, maleico, benzoico, láctico, dentre outros. Dentre os ácidos inorgânicos podem-se mencionar ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, dentre outros.

25 **[0059]** Em uma concretização da primeira modalidade, o(s) composto(s) de Fórmula (I) podem ser obtidos na forma de cristais, que podem ser opcionalmente apresentados como solvatos farmaceuticamente aceitáveis, em que o solvente é incorporado em proporções estequiométricas ou não à rede cristalina. Em concretizações adicionais, o solvente de cristalização é a água, resultando em hidratos farmaceuticamente aceitáveis.

30 **[0060]** Finalmente, em uma concretização da primeira modalidade, o(s) composto(s) de Fórmula (I) podem apresentar mais de um isômero, incluindo sem limitação, isomeria espacial, como isomeria geométrica e ótica.

Definições:

[0061] Com o objetivo de clareza ou elucidação dos termos usados na presente invenção, são apresentadas as definições a seguir, sendo que o escopo não se limita a estas.

35 **[0062]** O termo “halogênio” refere-se aos elementos da família 7ª da tabela periódica, os quais

são: flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), iodo (I), astato (At) e tenesso (Ts).

[0063] O termo “alquila C₁-C₆ linear ou ramificada” refere-se aos grupos hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada como, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, mas não se limitando aos mesmos.

5 **[0064]** O termo “alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado” refere-se aos grupos alquila ligados a um radical de oxigênio como, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *sec*-butóxi, *terc*-butóxi, mas não se limitando aos mesmos.

10 **[0065]** O termo “haloalcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado” refere-se aos grupos alquila ligados a um oxigênio radicar e pelo menos um halogênio como, por exemplo, clorometóxi, diclorometóxi, triclorometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi e trifluorometóxi, mas não se limitando aos mesmos.

[0066] O termo “hidroxialquila C₁-C₆ linear ou ramificado” refere-se aos grupos alquila saturados, linear ou ramificados, substituídos com pelo menos uma hidroxila como, por exemplo, hidroximetila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila, 1-hidroxipropila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, isopropóxi, mas não se limitando aos mesmos.

15 **[0067]** O termo “COH” refere-se a um átomo de carbono ligado à uma hidroxila por meio de uma ligação simples.

[0068] O termo “azetidinilalcóxi C₁-C₃” refere-se aos grupos azetidinila ligados a um grupo “alcóxi C₁-C₃”, por exemplo, azetidinilmetóxi, azetidiniletóxi, azetidinilpropóxi e azetidinilbutóxi.

20 **[0069]** O termo “alquilsulfinila C₁-C₆” refere-se aos grupos sulfinila (R₂S=O) ligado ao grupo alquila C₁-C₆, por exemplo, metilsulfinil, etilsulfinila, propilsulfinila, isopropilsulfinila, butilsulfinila, *sec*-butilsulfinila e *terc*-butilsulfinila.

25 **[0070]** O termo “alquilazetidinilalcóxi C₁-C₆” refere-se aos grupos azetidinilalcóxi ligados a grupos “alquila C₁-C₆” como, por exemplo, 1-metilazetidin-3-ilmetóxi, 2-metilazetidin-3-ilmetóxi, 1-etilazetidin-3-ilmetóxi, 2-etilazetidin-3-ilmetóxi, 1-metilazetidin-3-iletóxi, 2-metilazetidin-3-iletóxi, 1-metilazetidin-3-ilpropóxi, mas não se limitando a estes.

30 **[0071]** O termo “alcóxi C₁-C₂ contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ²H” refere-se a espécies exemplificadas como, metóxi-d₁, metóxi-d₂, metóxi-d₃, etóxi-1-d₁, etóxi-2-d₁, etóxi-1,1-d₂, etóxi-1,2-d₂, etóxi-2,2-d₂, etóxi-1,1,1-d₃, etóxi-1,1,2-d₃, etóxi-1,2,2-d₃, etóxi-2,2,2-d₃, etóxi-1,1,2,2-d₄, etóxi-1,2,2,2-d₄, etóxi-d₅, mas não se limitando a estas.

[0072] O termo “cicloalquila C₃-C₇ saturado ou insaturado” refere-se aos grupos ciclos de alquila como, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila, ciclohexenila, cicloheptila, cicloheptenila, mas não se limitando a estes.

35 **[0073]** O termo “cicloalcóxi C₃-C₇” refere-se aos grupos ciclos de alquila ligados a um radical de oxigênio como, por exemplo, ciclopropóxi, ciclobutóxi, ciclopentóxi e ciclohexóxi, mas não se

limitando a estes.

[0074] O termo “aminoalquila C₁-C₆ linear ou ramificado” refere-se a amins que estão ligadas a um ou dois grupos alquila lineares ou ramificados por meio de ligações simples como, por exemplo metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, mas não se limitando a estes.

[0075] Em uma segunda modalidade, a presente invenção apresenta uma composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de composto(s) de Fórmula (I) da presente invenção ou um sal, hidrato, solvato e isômero farmaceuticamente aceitável destes; e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0076] Considera-se como excipientes farmaceuticamente aceitáveis qualquer substância, diferente do insumo farmacêutico ativo, que tenha sido avaliada quanto a sua segurança e que seja adicionada intencionalmente a forma de dosagem. Tais excipientes são selecionados de acordo com a forma de dosagem farmacêutica de interesse, sua via de administração, compatibilidade físico-química com o ingrediente ativo e o efeito na eficácia.

[0077] Além disso, os ditos excipientes são amplamente conhecidos no estado da técnica e são classificados de acordo com sua função, incluindo sem limitação diluentes, aglutinantes, desintegrantes ou desagregantes, lubrificantes, agentes de suspensão, espessantes, solventes, surfactantes, deslizantes, antiaglomerantes ou agentes de fluxo, agentes de revestimento, plastificantes, edulcorantes, adoçantes, agentes de isotonicidade, corantes e pigmentos, conservantes, antioxidantes, agentes modificadores ou de controle de pH, agentes complexantes, agentes quelantes, aromatizantes, flavorizantes, agentes modificadores de viscosidade, opacificantes, promotores de permeação, dentre outros.

[0078] Em uma concretização da segunda modalidade, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por diversas vias incluindo via oral, sublingual, nasal, parenteral, injetável, submuscular, tópica, transdérmica, ocular, retal, mas não se limitando a estas.

[0079] Em uma terceira modalidade, a presente invenção apresenta o uso de composto(s) de Fórmula (I) ou um sal, hidrato, solvato e isômero farmaceuticamente aceitável destes para preparar um medicamento para tratar patologias relacionadas à dor neuropática.

[0080] Em uma concretização da terceira modalidade, as ditas patologias são selecionadas do grupo consistindo em dor neuropática periférica, neuropatia induzida por quimioterapia, dor regional complexa, neuropatia relacionada à infecção viral, neuropatia secundária à infiltração de tumor, neuropatia diabética, dor do membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo e neuralgia pós-cirúrgica.

[0081] Em uma quarta modalidade, a presente invenção apresenta um método de tratamento, prevenção, alívio, supressão e/ou controle de patologias relacionadas à dor neuropática

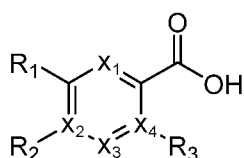
compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de composto(s) de Fórmula (I) ou um sal, hidrato, solvato e isômero farmacologicamente aceitável destes.

[0082] Em uma concretização da quarta modalidade, o método é para o tratamento, prevenção, alívio, supressão e/ou controle de dor neuropática periférica, neuropatia induzida por quimioterapia, dor regional complexa, neuropatia relacionada à infecção viral, neuropatia secundária à infiltração de tumor, neuropatia diabética, dor do membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo e neuralgia pós-cirúrgica.

[0083] Em uma outra concretização da quarta modalidade, a administração de pelo menos um composto de Fórmula (I) é selecionada do grupo compreendendo via oral, sublingual, nasal, parenteral, injetável, submuscular, tópica, transdérmica, ocular e retal.

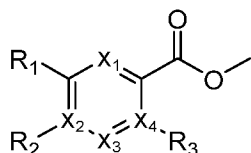
[0084] Em uma quinta modalidade da invenção, são apresentados processos de obtenção de composto(s) de Fórmula (I) compreendendo as seguintes etapas:

(a) Formação do intermediário de Fórmula III:



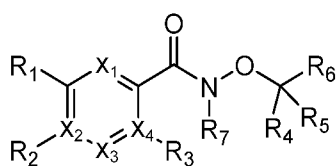
Fórmula III

a partir da reação de hidrólise de um intermediário de Fórmula IV:



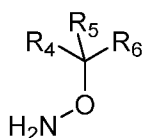
Fórmula IV

(b) obtenção de composto Fórmula I;



Fórmula (I)

a partir da reação com os intermediários de Fórmula II:



Fórmula II

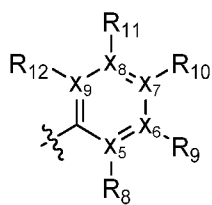
e Fórmula III com ou sem presença de catalisador e um solvente adequado;

em que,

- X_1, X_2, X_3 e X_4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH, COH ou nitrogênio; em que:

- quando pelo menos um dos substituintes X_2, X_4 é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_2, R_3) é nulo.

- R_1 é:



, em que:

- X_5, X_6, X_7, X_8 e X_9 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio; em que:

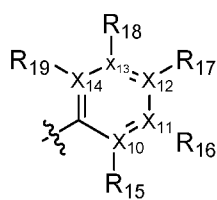
10 - quando pelo menos um dos substituintes X_5-X_9 é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_8-R_{12}) é nulo; e R_8, R_9, R_{10}, R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 linear ou ramificada, alcóxi C_1-C_6 linear ou ramificado, haloalcóxi C_1-C_6 linear ou ramificada, hidróxi, azetidíníloxi, azetidíníalcoxi C_1-C_3 , alquilazetidíníloxi C_1-C_6 , alquilazetidíníalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfíníla C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_2 contendo um
15 ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ^2H , mas não se limitando ao mesmo.

- R_2 e R_3 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, amina, hidróxi, alcóxi C_1-C_6 linear ou ramificado, alquila C_1-C_6 linear ou ramificado;

- R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, haloalquila C_1-C_6 linear ou ramificada, alquila C_1-C_6 linear ou ramificada;

- R_6 é selecionado do grupo consistindo de arila, piridiníla ou piridiníla substituída, ou R_{13} ou R_{14} , em que:

- R_{13} é:



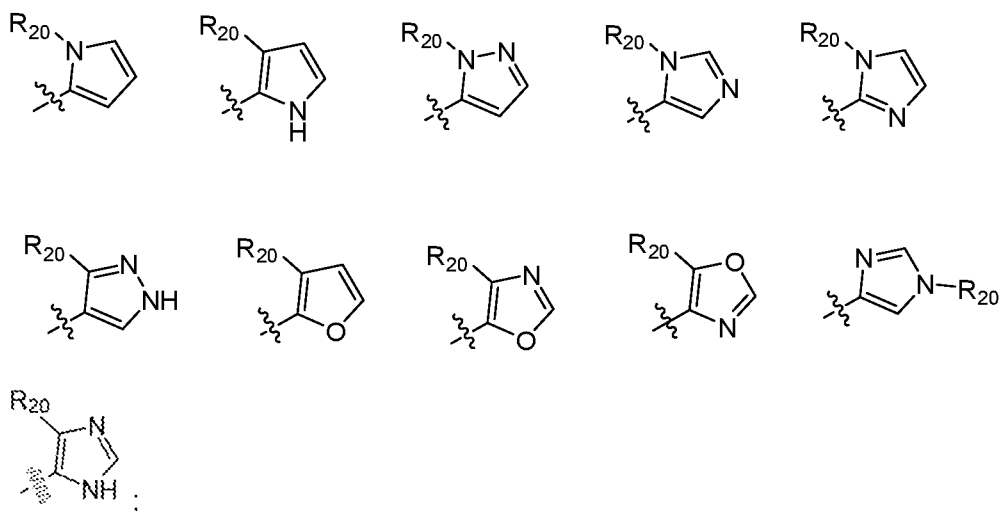
, em que:

25 - $X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ e X_{14} são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio; em que:

- quando pelo menos um dos substituintes X_{10-14} é nitrogênio ou CH, o R correspondente ($R_{15}-R_{19}$) é nulo; e

- R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, cicloalquila C_3 - C_7 , alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, cicloalcóxi C_3 - C_7 , hidroxialquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, aminoalquila C_1 - C_6 linear ou ramificado, alcóxi C_1 - C_2 contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ^2H , mas não se limitando ao mesmo.

- R_{14} é selecionado do grupo consistindo de:



em que R_{20} é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, hidroxialquila C_1 - C_6 linear ou ramificado, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificado, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, cicloalcóxi C_3 - C_7 , haloalcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, nitrila, carboxila, carboxialquila éster C_1 - C_6 , amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, aminoalquila C_1 - C_4 linear ou ramificado, sulfonamida, alquilsulfonilamida C_1 - C_6 , *N,N*-dialquilsulfonilamida C_1 - C_6 , sulfonila, alquilsulfonila C_1 - C_6 , sulfinila, alquilsulfinila C_1 - C_6 , azetidíníloxi, azetidíníalcoxi C_1 - C_6 , alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, hidroxiazetidíníla.

- R_7 , é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada.

[0085] Em uma concretização da quinta modalidade, o processo compreende adicionalmente uma etapa (c) de formação de composto(s) de Fórmula (I) em que R_7 é alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada a partir da reação de substituição nucleofílica de um composto obtido na etapa (b), com haletos de alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada em presença de base inorgânica e solventes apróticos polares.

[0086] Em uma concretização da quinta modalidade, a etapa (b) o agente de acoplamento é selecionado de T3P ou combinação entre TCFH e NMI ou agentes de acoplamento adequados e o dito solvente selecionado é diclorometano ou solventes apróticos clássicos.

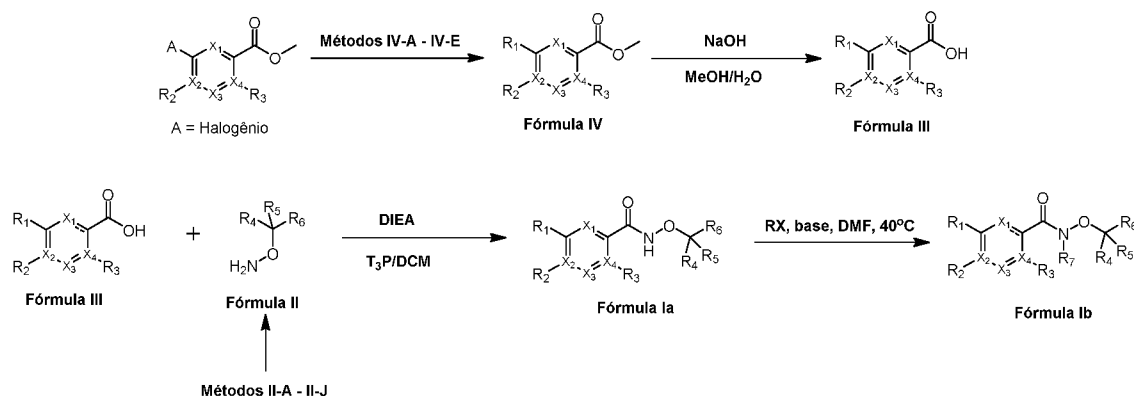
[0087] Em uma sexta modalidade, a presente invenção apresenta kits compreendendo uma composição farmacêutica da presente invenção e um dispositivo de aplicação.

[0088] Em uma concretização da sexta modalidade, os kits da presente invenção podem

compreender tais composições e dispositivos de aplicação, que podem incluir ampolas, seringas e outros. Alternativamente, os kits da presente invenção compreendem mais de um composto de Fórmula (I) dispostos em uma ou mais formas farmacêuticas, incluindo sem limitações, comprimidos, acompanhado de instruções de administração.

- 5 **[0089]** O(s) composto(s) de Fórmula (I) da presente invenção foram preparados a partir da rota sintética descrita no Esquema geral 1. No entanto, aqueles versados na técnica notarão prontamente que detalhamentos adicionais e/ou modificações no arranjo de uma ou mais etapas podem ser realizados sem que se afaste dos processos aqui ensinados. Tais variações podem ser, sem limitação, combinações de solventes e catalizadores, incluindo aqueles
- 10 estereosseletivos, grupos protetores, dentre outros.

[0090] No Esquema geral 1 a seguir, descreve-se a formação dos intermediários de Fórmula II, III e IV, além da formação do(s) composto(s) de Fórmula (I).

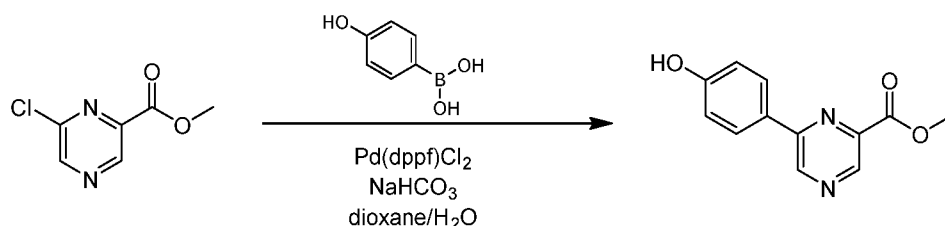


15 Esquema geral 1

- [0091]** Como ilustrado no Esquema geral 1, os compostos da Fórmula Ia, podem ser preparados a partir de reações de acoplamento de amida entre os intermediários da Fórmula III com os intermediários de Fórmula II, na presença de agentes de acoplamento em solventes adequados,
- 20 como DCM ou outros solventes apróticos como DMF. Por sua vez, os intermediários da Fórmula III, podem ser preparados mediante reação de hidrólise a partir dos ésteres correspondentes (Fórmula IV) obtidos seguindo os métodos diversos. Os intermediários de Fórmula II podem ser preparados a partir dos reagentes correspondentes seguindo os métodos diversos, sendo que alguns destes podem ser obtidos comercialmente. Os intermediários obtidos por tais
- 25 metodologias são descritos a seguir.

Intermediários da Fórmula IV:

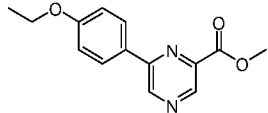
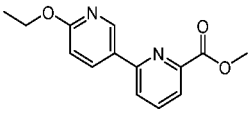
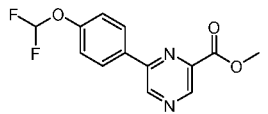
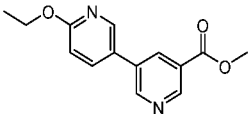
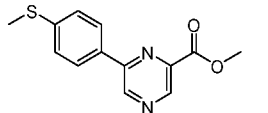
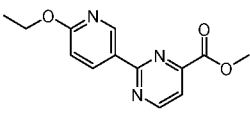
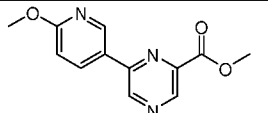
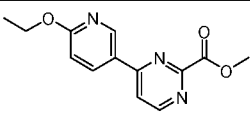
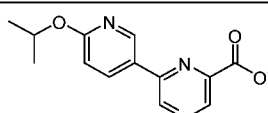
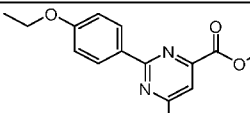
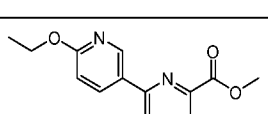
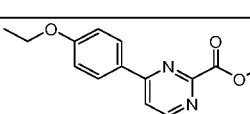
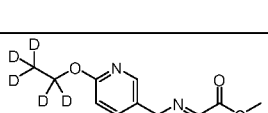
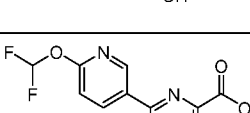
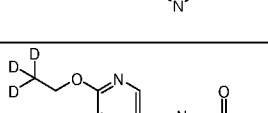
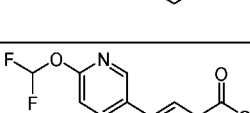
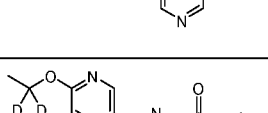
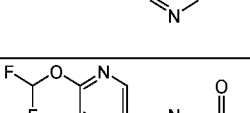
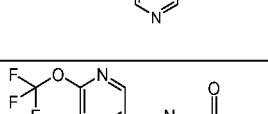
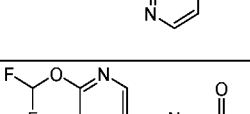
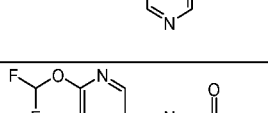
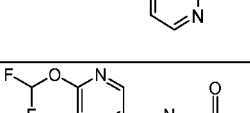
[0092] Seguindo o Esquema geral 1, são apresentados os métodos de IV-A a IV-E para formação dos intermediários de fórmula IV, porem tais métodos não são limitativos.

Método IV-A*Intermediários IV-1 a IV-42:*

[0093] Em um balão de fundo redondo contendo metil 6-cloropirazina-2-carboxilato (11,6 mmol) em dioxano (50,0 mL) e H₂O (10,0 mL), foram adicionados ácido (4-hidroxifenil)borônico (12,8 mmol), NaHCO₃ (17,4 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (579 μmol) sob atmosfera de N₂. A mistura reacional
 10 foi mantida sob agitação a 70 °C por 12 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para remover o solvente. O resíduo obtido foi diluído com H₂O (100 mL) e extraído com AcOEt (100 mL x 3). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 → 0/1). Foram obtidos 1,5 g (56% de rendimento) do éster correspondente
 15 na forma de um sólido branco. Este procedimento é usado para a obtenção dos intermediários da tabela 1.

Tabela 1. Intermediários obtidos, a partir dos reagentes correspondentes, seguindo o Método IV-A.

Intermediário	Estrutura	Intermediário	Estrutura
IV-1		IV-21	
IV-2		IV-22	
IV-3		IV-23	

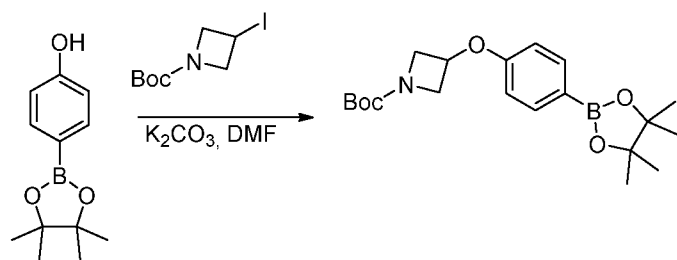
Intermediário	Estrutura	Intermediário	Estrutura
IV-4		IV-24	
IV-5		IV-25	
IV-6		IV-26	
IV-7		IV-27	
IV-8		IV-28	
IV-9		IV-29	
IV-10		IV-30	
IV-11		IV-31	
IV-12		IV-32	
IV-13		IV-33	
IV-14		IV-34	

Intermediário	Estrutura	Intermediário	Estrutura
IV-15		IV-35	
IV-16		IV-36	
IV-17		IV-37	
IV-18		IV-40	
IV-19		IV-41	
IV-20		IV-42	

Método IV-B

Etapa IV-B-i:

Precursores IV-43i a IV-46i:



5

[0094] Em um balão de fundo redondo contendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (4,54 mmol) em DMF (15 mL) a 0 °C, foram adicionados K₂CO₃ (9,09 mmol) e terc-butil 3-iodoazetidin-1-carboxilato (5,45 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 80 °C por 12 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura foi diluída com H₂O (100 mL) e extraída com AcOEt (100 mL x 2). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (*brine*) (5,0 mL x 1), seca sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada

10

sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna. Foram obtidos 1,1 g (38,4% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido marrom.

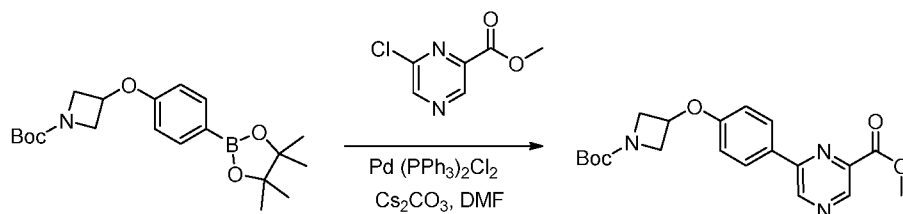
Tabela 2. Precursores obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o *Etapa IV-B-i*.

Intermediário	Estrutura
IV-43i	
IV-44i	
IV-45i	
IV-46i	

5

Etapa IV-B-ii:

Intermediários IV-43 a IV-46:



10

[0095] Em um balão de fundo redondo contendo 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butila (2,40 mmol) e metil 6-cloropirazina-2-carboxilato (3,12 mmol) em DMF (20 mL), foi adicionado Cs_2CO_3 (4,80 mmol) e a mistura foi de-gaseificada por 30 minutos. Em seguida, foi adicionado $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,19 mmol) sob atmosfera inerte. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 55 °C por 12 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura foi diluída com H_2O (100,0 mL) e extraída com AcOEt (100,0 mL x 2). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (*brine*), seca

15

sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna. Foram obtidos 510 mg (34,2% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

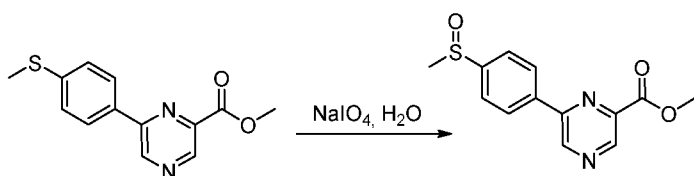
- 5 **Tabela 3.** Precursores obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o Etapa IV-B-ii.

Intermediário	Estrutura
IV-43	
IV-44	
IV-45	
IV-46	

Método IV-C

Intermediário 47:

10



15

[0096] Em um balão de fundo redondo contendo 6-(4-(metiltio)fenil)pirazina-2-carboxilato de metila (1,15 mmol) em H₂O (10 mL), foi adicionado periodato de sódio (1,09 mmol) a 25 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 55 °C por 3 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura foi diluída com H₂O (20 mL) e extraída com AcOEt (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (*brine*), seca sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna. Foram obtidos 311 mg (80% de rendimento) do produto de interesse

na forma de um sólido branco.

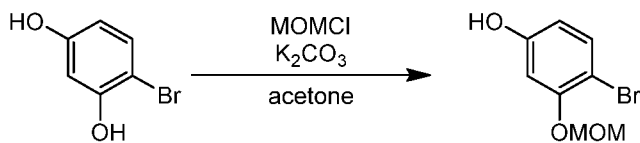
Tabela 4. Precursores obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o Método C.

Intermediário	Estrutura
IV-47	
IV-48	

5 Método IV-D

Etapa IV-D-i:

Precursor IV-49i:

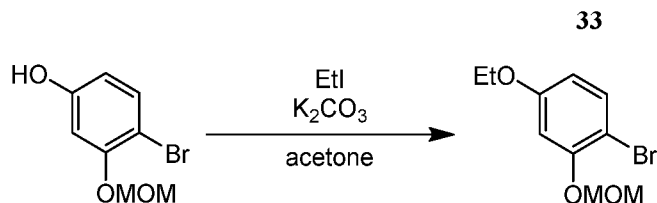


10

[0097] Em um balão de fundo redondo contendo MOMCl (79,4 mmol) em acetona (30,0 mL), foi adicionado 4-bromobenzeno-1,3-diol (79,4 mmol) e K_2CO_3 (119 mmol) em acetona (100 mL) a 20-30 °C sob atmosfera de N_2 . A mistura reacional se manteve a 60 °C por 12 horas sob atmosfera de N_2 . Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura foi resfriada a 20-30 °C e filtrada. O resíduo foi lavado com AcOEt (60,0 mL). O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 → 5/1). Foram obtidos 10 g (51,73% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido amarelo.

20 Etapa IV-D-ii:

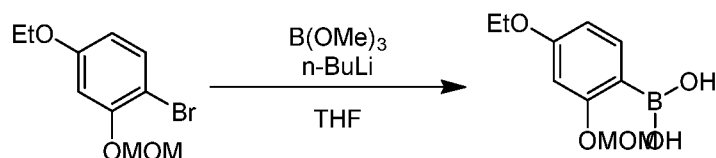
Precursor IV-49ii:



[0098] Em um balão de fundo redondo contendo 4-bromo-3-(metoximetoxi)fenol (42,9 mmol) e K_2CO_3 (64,39 mmol) em MeCN (70,0 mL), foi adicionado iodoetano (55,8 mmol) a 20-30 °C sob atmosfera de N_2 . A mistura reacional foi mantida sob agitação a 80 °C por 12 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS e CCD), a mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado com AcOEt (20,0 mL x 2). A fase orgânica obtida foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 50/1 → 5/1). Foram obtidos 7,9 g (70,51% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido amarelo.

Etapa II-D-iii:

Precursor IV-49iii:

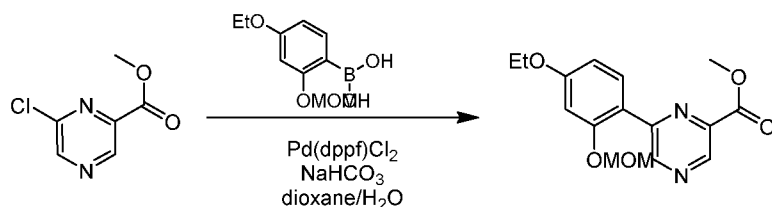


[0099] Em um balão de fundo redondo contendo 4-bromo-3-(metoximetoxi)fenol (21,5 mmol) em THF (40,0 mL), foi adicionado n-BuLi (2,50 M, 17,2 mL) a -70 °C sob atmosfera de N_2 . A mistura reacional foi mantida sob agitação a -70 °C por 1 hora. Em seguida, trimetilborato (85,8 mmol) foi adicionado a -70 °C. A mistura foi mantida sob agitação a 20 °C por 1 hora. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS), a mistura foi diluída com H_2O (10,0 mL) a 0 °C e extraída com AcOEt (10,0 mL x 3). A fase orgânica obtida foi concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 4,80 g (99,0% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo marrom.

Etapa II-D-iv:

Precursor IV-49iv:

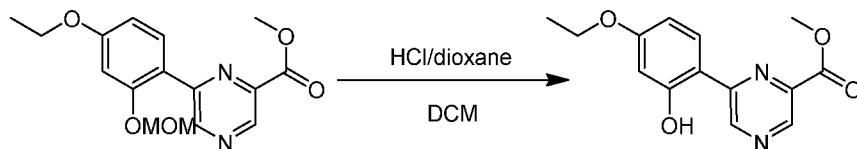
34



[0100] Em um balão de fundo redondo contendo metil 6-cloropirazina-2-carboxilato (21,2 mmol), ácido (4-etoxi-2-(metoximetoxi)fenil)borônico (12,7 mmol) e NaHCO₃ (31,8 mmol) em dioxano
 5 (20,0 mL) e H₂O (4,00 mL), foi adicionado Pd(dppf)Cl₂ (1,06 mmol) a 20-30 °C sob atmosfera de N₂. A mistura reacional se manteve a 60 °C por 12 horas sob atmosfera de N₂. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD e LC-MS), a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi diluído com H₂O (20,0 mL) e extraída com AcOEt (20,0 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (*brine*) (20,0 mL),
 10 seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 0/1). Foram obtidos 3,50 g (51,7% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido amarelo.

Etapa II-D-v:

15 *Intermediário IV-49:*

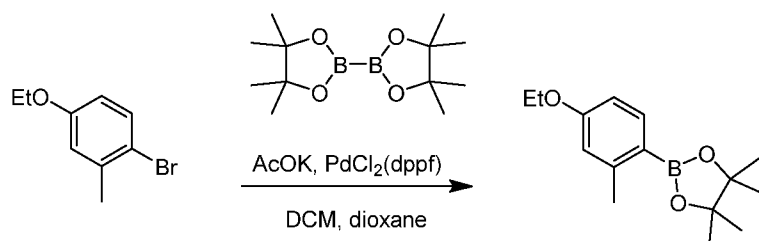


[0101] Em um balão de fundo redondo contendo 6-(4-etoxi-2-(metoximetoxi)fenil)pirazina-2-carboxilato de metila (11,0 mmol), em DCM (20,0 mL), foi adicionado HCl/dioxano (54,8 mmol).
 20 A mistura reacional se manteve sob agitação a 30 °C por 1 hora. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD e LC-MS), a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 3,00 g (99,5% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido laranja, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

Método IV-E

Etapa IV-E-i:

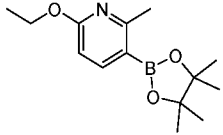
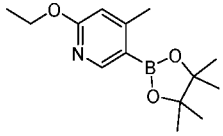
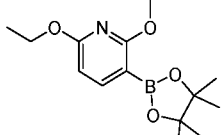
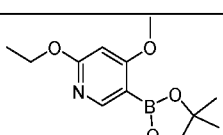
Precursores IV-50i - IV-56i:

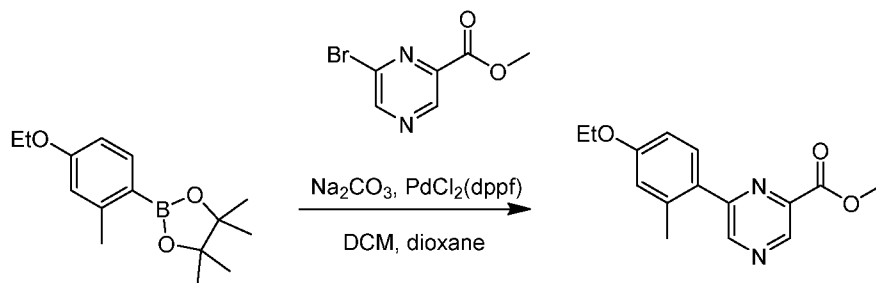


[0102] Em um balão de fundo redondo contendo 1-bromo-4-etoxi-2-metilbenzeno (2,32 mmol) e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolana) (3,48 mmol) em 1,4-dioxano (7,5 mL), foi adicionado acetato de potássio (5,81 mmol) a temperatura ambiente e a mistura foi purgada com N₂ por 10 minutos. Em seguida, foi adicionado Pd(dppf)Cl₂/DCM (0,23 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 80 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida, a mistura foi filtrada com celite. O filtrado foi diluído com H₂O (50 mL) e extraído com n-hexano (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com H₂O (25 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (n-hexano 100%). Foram obtidos 460 mg (37,74% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo amarelo.

Tabela 5. Precursores obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o Etapa IV-E-i:

Intermediário	Estrutura
IV-50	
IV-51	
IV-52	

Intermediário	Estrutura
IV-53	
IV-54	
IV-55	
IV-56	

Etapas IV-E-ii:*Intermediários IV-50 - IV-56:*

[0103] Em um balão de fundo redondo contendo 2-(4-etoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolana (1,75 mmol) e 6-bromopirazina-2-carboxilato de metila (1,75 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL), foi adicionada uma solução de Na₂CO₃ (2M, 5 mL) a temperatura ambiente e a mistura foi purgada com N₂ por 10 minutos. Em seguida, foi adicionado Pd(dppf)Cl₂/DCM (0,17 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 50 °C por 1 hora. Após consumo total do reagente de partida, a mistura foi filtrada com celite. O filtrado foi diluído com H₂O (50 mL) e extraído com n-hexano (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com H₂O (25 mL), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (n-hexano/AcOEt: 99/1). Foram obtidos 330 mg (69,07% de

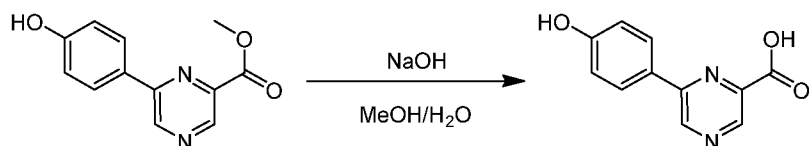
rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo amarelo.

Tabela 6. Precursores obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o Etapa IV-E-ii

Intermediário	Estrutura
IV-50	
IV-51	
IV-52	
IV-53	
IV-54	
IV-55	
IV-56	

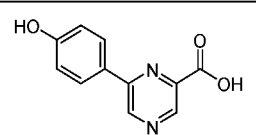
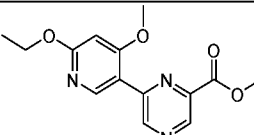
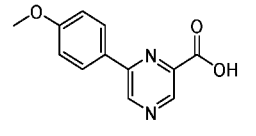
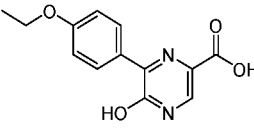
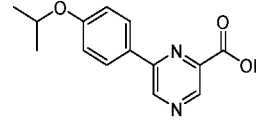
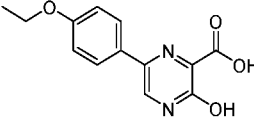
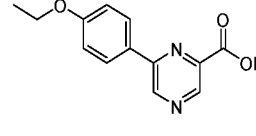
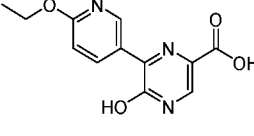
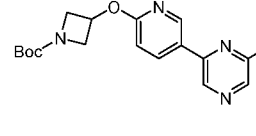
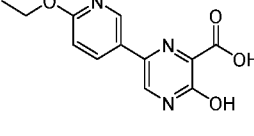
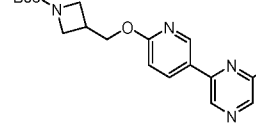
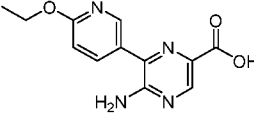
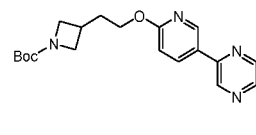
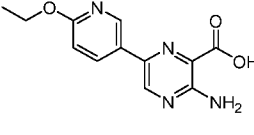
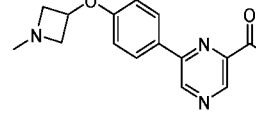
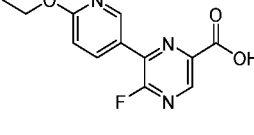
5 Intermediários da Fórmula III:

[0104] Seguindo o Esquema geral 1, são apresentados os intermediários da Fórmula III



Em um balão de fundo redondo contendo 6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxilato de metila (3,65 mmol) e em MeOH (10,0 mL), foram adicionados NaOH (7,29 mmol) e H₂O (2,00 mL). A mistura reacional se manteve a 20 °C por 3 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS e HPLC), a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o pH do resíduo obtido foi ajustado para 5 com solução de HCl (2 N). Em seguida, a mistura foi filtrada e purificada por HPLC preparativo ([H₂O(HCl) / ACN] 25% → 55% B). Foram obtidos 200 mg (21,0% de rendimento) do composto de interesse (tabela 7) na forma de um sólido amarelo.

Tabela 7. Intermediários obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o método descrito na obtenção dos compostos da Fórmula III.

Intermediário	Estrutura	Intermediário	Estrutura
III-1		III-27	
III-2		III-28	
III-3		III-29	
III-4		III-30	
III-5		III-31	
III-6		III-32	
III-7		III-33	
III-8		III-34	

Intermediário	Estrutura	Intermediário	Estrutura
III-9		III-35	
III-10		III-36	
III-11		III-37	
III-12		III-38	
III-13		III-39	
III-14		III-40	
III-15		III-41	
III-16		III-42	
III-17		III-43	
III-18		III-44	
III-19		III-45	

Intermediário	Estrutura	Intermediário	Estrutura
III-20		III-46	
III-21		III-47	
III-22		III-48	
III-23		III-49	
III-24		III-50	
III-25		III-51	
III-26		III-52	

Obtenção dos Compostos da Fórmula II

[0105] Seguindo o Esquema geral 1, são apresentados sem limitações a seguir os métodos exemplificativos II-A a II-X para a formação dos intermediários de fórmula II.

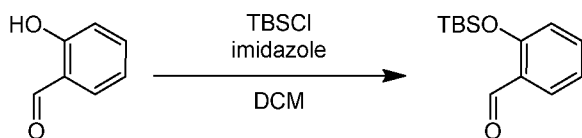
5

Método II-A

Etapa II-A-i:

Precursor II-1i:

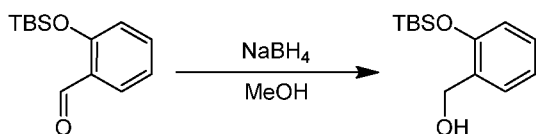
41



[0106] Em um balão de fundo redondo contendo 2-hidroxibenzaldeído (40,9 mmol) e imidazol (49,1 mmol) em DCM anidro (30,0 mL), foi adicionado TBSCl (45,0 mmol) a 0-10 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 20-30 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi diluída com H₂O (30,0 mL) e extraída com DCM (20,0 mL x 2). Posteriormente, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 10 g do produto de interesse na forma de um óleo incolor.

Etapa II-A-ii:

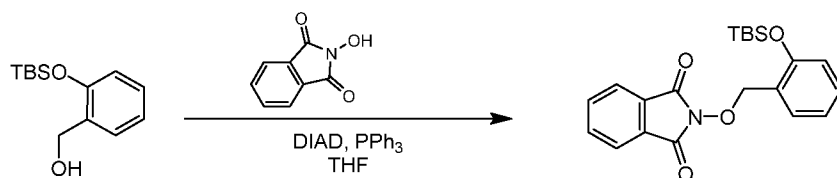
Precursor II-1ii:



[0107] Em um balão de fundo redondo contendo 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)benzaldeído (42,3 mmol) em MeOH (70,0 mL), foi adicionado NaBH₄ (36,0 mmol) lentamente, sob atmosfera de N₂ a 0-20 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 20-30 °C por 1 hora. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi resfriada a 0-10 °C e diluída lentamente com acetona (10,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação a 0-10 °C por 30 minutos. Posteriormente, a mistura foi concentrada e o resíduo foi diluído com H₂O (50,0 mL) e extraída com AcOEt (50,0 mL x 3). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 100/1 → 5/1). Foram obtidos 5,90 g (55,4 % de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo amarelo.

Etapa II-A-iii:

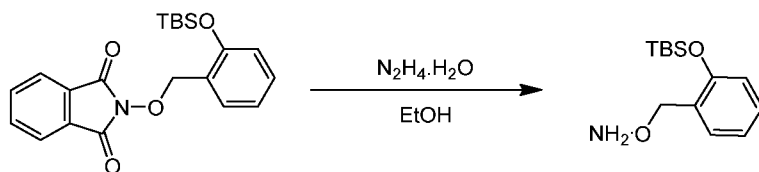
Precursor II-1iii:



[0108] Em um balão contendo 2-((tert-butyldimetilsilil)oxi)fenil)metanol (21,8 mmol), 2-hidroxisoindolina-1,3-diona (28,36 mmol) e PPh₃ (32,7 mmol) em THF anidro (30,0 mL) foi adicionado DEAD (32,7 mmol) a 0-10 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 20-30 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD e LC-MS), a mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 100/1 → 5/1). Foram obtidos 5,30 g (63,3% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

Etapa II-A-iv:

Intermediário II-1:



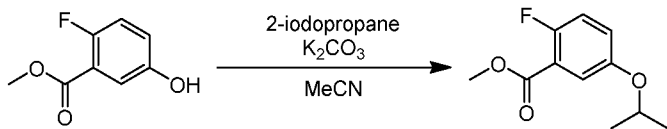
[0109] Em um balão de fundo redondo contendo 2-((2-((tert-butyldimetilsilil)oxi)benzil)oxi)isoindolina-1,3-diona (5,47 mmol) em EtOH (36,0 mL), foi adicionado NH₂NH₂H₂O (8,20 mmol). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 1/1). Foram obtidos 0,99 g (72,8% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo incolor.

Método B

Etapa II-B-i:

Precursor II-2i:

43

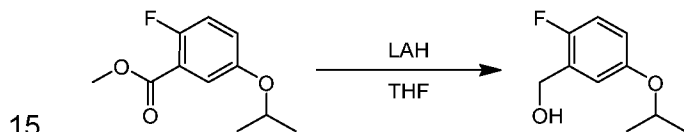


[0110] Em um balão de fundo redondo contendo 2-fluoro-5-hidroxibenzoato de metila (11,7 mmol) em MeCN (12,0 mL), foram adicionados 2-iodopropano (23,5 mmol) e K₂CO₃ (23,5 mmol).

- 5 Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 80 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS), a mistura reacional foi resfriada a 25 °C e diluída com H₂O (10,0 mL) e extraída com AcOEt (8,00 mL x 2). Posteriormente, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 2,10 g (84,1% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo
- 10 amarelo, que foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa II-B-ii:

Precursor II-2ii:

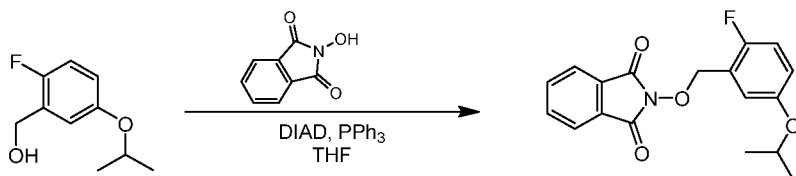


[0111] Em um balão de fundo redondo contendo 2-fluoro-5-isopropoxibenzoato de metila (8,81 mmol) em THF (15,0 mL), foi adicionado LiAlH₄ (2,50 M, 10,5 mL) a 0 °C sob atmosfera de N₂. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida em agitação a 0-20 °C por 2 horas. Após

20 consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS), foi adicionado na mistura reacional Na₂SO₄·10H₂O (1,50 g) a 0 °C. Em seguida, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 1,56 g (96,1% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo incolor, que foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa II-B-iii:

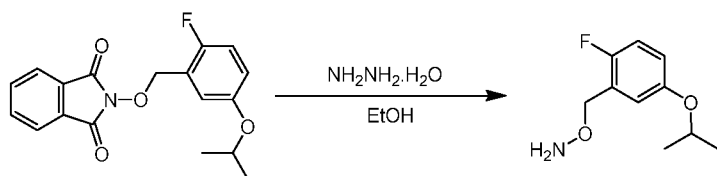
Precursor II-2iii:



[0112] Em um balão de fundo redondo contendo (2-fluoro-5-isopropoxifenil)metanol (9,23 mmol) em THF (17,0 mL), foram adicionados 2-hidroxisoindolina-1,3-diona (10,1 mmol), PPh_3 (13,8 mmol) e DIAD (13,8 mmol) a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 20 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 $\rightarrow$ 1/1). Foram obtidos 1,8 g (59,23% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

10 Etapa II-B-iv:

Intermediário II-2i:

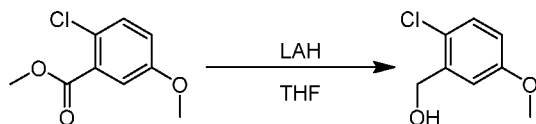


[0113] Em um balão de fundo redondo contendo 2-((2-fluoro-5-isopropoxibenzil)oxi)isoindolina-1,3-diona (5,47 mmol) em EtOH (36,0 mL), foi adicionado $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8,20 mmol). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 $\rightarrow$ 1/1). Foram obtidos 0,99 g (72,8% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo incolor.

Método C

Etapa II-C-i:

25 *Precursor II-3i:*

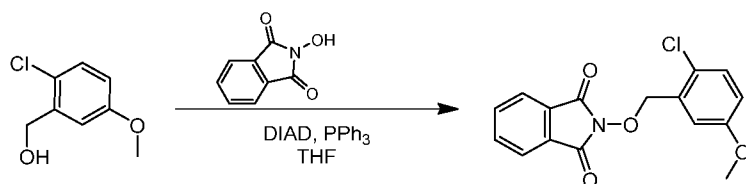


[0114] Em um balão de fundo redondo contendo 2-cloro-5-metoxibenzoato de metila (5,98 mmol) em THF (3,00 mL), foi adicionado LiAlH_4 (2,50 M, 7,18 mL) a 0 °C. Subsequentemente, a

mistura reacional foi mantida em agitação a 25 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), foi adicionado à mistura reacional Na₂SO₄·10H₂O (1,50 g) a 0 °C. Em seguida, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 1,02 g (98,7% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo incolor, que foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa II-C-ii:

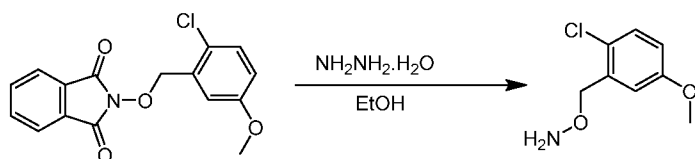
Precursor II-3ii:



[0115] Em um balão de fundo redondo contendo (2-cloro-5-metoxifenil)metanol (5,91 mmol) em THF (15,0 mL), foram adicionados 2-hidroxisoindolina-1,3-diona (6,50 mmol), PPh₃ (8,86 mmol) e DIAD (8,86 mmol) a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 20 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 1/1). Foram obtidos 1,2 g (63,91% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

Etapa II-C-iii:

Intermediário II-3:



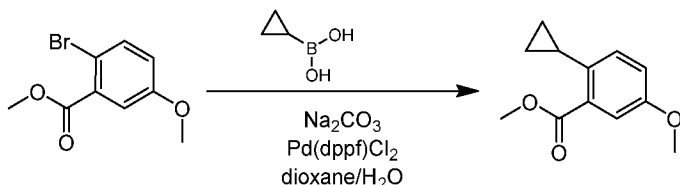
[0116] Em um balão de fundo redondo contendo 2-((2-cloro-5-metoxibenzi)oxi)isoindolina-1,3-diona (3,78 mmol) em EtOH (24,0 mL), foi adicionado NH₂NH₂·H₂O (5,67 mmol). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 3/1). Foram obtidos 680 mg (83,2% de rendimento) do produto de

interesse na forma de um óleo incolor.

Método D

Etapa II-D-i:

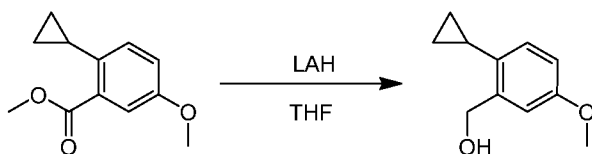
5 *Intermediário II-4i:*



- 10 **[0117]** Em um balão de fundo redondo contendo 2-bromo-5-metoxibenzoato de metila (20,4 mmol) em dioxano (17,0 mL), foram adicionados ácido ciclopropilborônico (61,2 mmol), H₂O (102 mmol), NaHCO₃ (40,8 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (2,04 mmol) sob atmosfera de N₂. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 80 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi diluída em H₂O (20,0 mL) e extraída com AcOEt (15,0 mL x 2). Posteriormente, a fase orgânica foi
- 15 concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 2/1). Foram obtidos 2,00 g (30,1% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

Etapa II-D-ii:

20 *Intermediário II-4ii:*



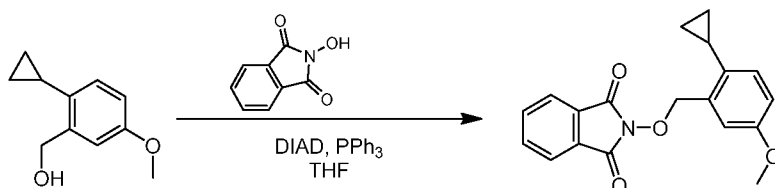
- 25 **[0118]** Em um balão de fundo redondo contendo 2-ciclopropil-5-metoxibenzoato de metila (7,27 mmol) em THF (10,0 mL), foi adicionado LiAlH₄ (2,50 M, 3,49 mL) a 0 °C sob atmosfera de N₂. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida em agitação a 20 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), foi adicionado à mistura reacional Na₂SO₄·10H₂O (5,00 g) a 0 °C. Em seguida, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 1,23 g (94,8% de rendimento) do produto de interesse na forma de um

óleo incolor, que foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa II-D-iii:

Intermediário II-4iii:

5

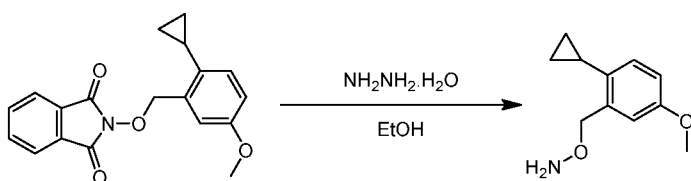


[0119] Em um balão de fundo redondo contendo (2-ciclopropil-5-metoxifenil)metanol (6,90 mmol) em THF (10,0 mL), foram adicionados 2-hidroxisoindolina-1,3-diona (7,59 mmol), DEAD (10,3 mmol) e PPh₃ (10,3 mmol) a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 20 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 1/1). Foram obtidos 1,20 g (53,7% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

15

Etapa II-D-iv:

Intermediário II-4:

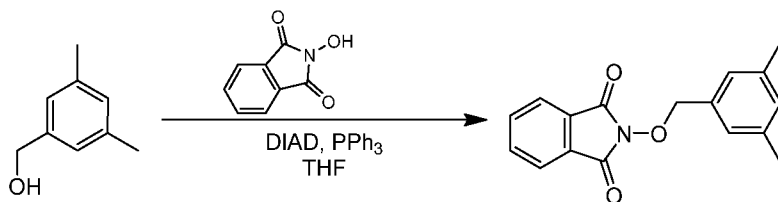


20

[0120] Em um balão de fundo redondo contendo 2-((2-ciclopropil-5-metoxibenzil)oxi)isoindolina-1,3-diona (3,71 mmol) em EtOH (7,50 mL), foi adicionado NH₂NH₂.H₂O (5,57 mmol). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 1/1). Foram obtidos 630 mg (87,8% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo incolor.

25

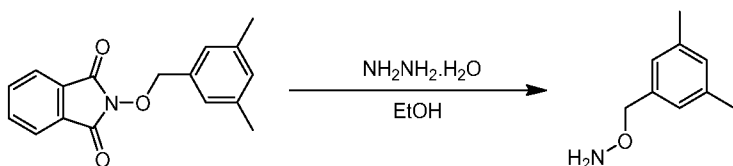
Método E

Etapa II-E-i:*Precursor II-5i:*

5

[0121] Em um balão de fundo redondo contendo (3,5-dimetilfenil)metanol (7,34 mmol) em THF (10,0 mL), foram adicionados 2-hidroxisoindolina-1,3-diona (8,08 mmol), PPh₃ (11,0 mmol) e DIAD (11,0 mmol) a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 20 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 1/1). Foram obtidos 1,50 g (72,6% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

10

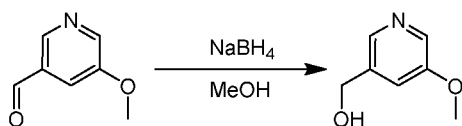
Etapa II-E-ii:15 *Intermediário II-5ii:*

20

[0122] Em um balão de fundo redondo contendo 2-((3,5-dimetilbenzil)oxi)isoindolina-1,3-diona (3,78 mmol) em EtOH (24,0 mL), foi adicionado NH₂NH₂.H₂O (5,67 mmol). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 1/1). Foram obtidos 700 mg (83,2% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo incolor.

25

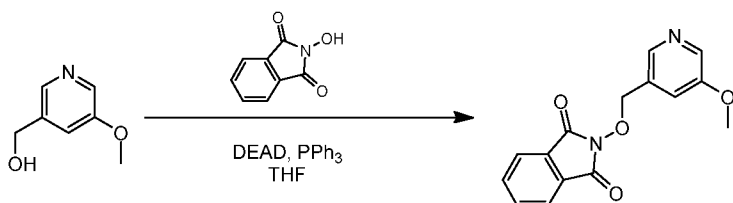
Método FEtapa II-F-i:*Precursor II-6i:*



[0123] Em um balão de fundo redondo contendo 5-metoxinicotinaldeído (7,29 mmol) em MeOH (10,0 mL), foi adicionado NaBH₄ (7,40 mmol) lentamente a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida em agitação a 25 °C por 0,5 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD e LC-MS), a mistura foi resfriada a 0-10 °C e diluída em acetona (10,0 mL) lentamente. A mistura foi colocada sob agitação a 0-10 °C por 30 minutos e, posteriormente, concentrada. O resíduo foi diluído em H₂O (50,0 mL) e extraído com AcOEt (50,0 mL x 3). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Foi obtido 1,00 g (98,5% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo amarelo, que foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa II-F-ii:

15 *Precursor II-6ii:*

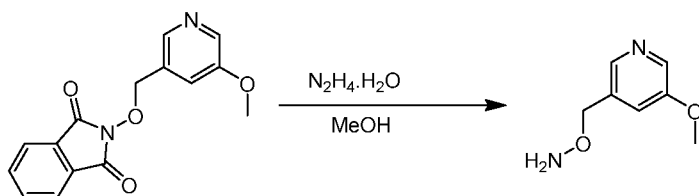


[0124] Em um balão de fundo redondo contendo (5-metoxipiridin-3-il)metanol (33,7 mmol), PPh₃ (50,7 mmol) em THF (25,0 mL), foi adicionado DEAD (9,21 mmol) a 0 °C sob atmosfera de N₂. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 30 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi colocado sob agitação com MeOH (20,0 mL) a 30 °C por 30 minutos. Foram obtidos 7,20 g (74,9% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

Etapa II-F-iii:

Intermediário II-6:

50

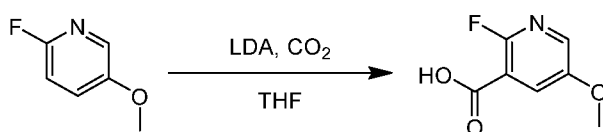


[0125] Em um balão de fundo redondo contendo 2-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)isoindolina-1,3-diona (29,2 mmol) em EtOH (50,0 mL), foi adicionado $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (35,8 mmol). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada e lavada com EtOH (10,0 mL x 3). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 0/1). Foram obtidos 4,00 g (88,9% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo amarelo.

10 Método G

Etapas II-G-i:

Precursor II-7i:



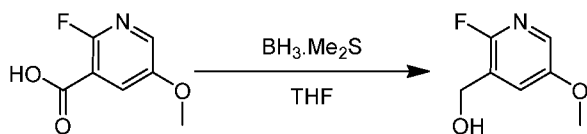
15

[0126] Em um balão de fundo redondo contendo 2-fluoro-5-metoxipiridina (39,3 mmol) em THF (30,0 mL), foi adicionada gota-a-gota uma solução de LDA (2 M, 29,5 mL) a -60 °C. A mistura reacional se manteve a -60 °C sob agitação por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), foi adicionada uma solução de HCl (2N, 50,0 mL) a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi extraída com AcOEt (50,0 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio saturada (*brine*) (50,0 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 100/1 → 10/1). Foram obtidos 6,00 g (89,1% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido marrom.

25

Etapas II-G-ii:

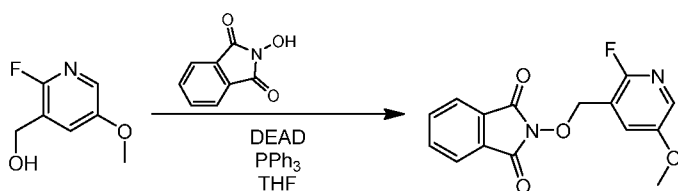
Precursor II-7ii:



[0127] Em um balão de fundo redondo contendo ácido 2-fluoro-5-metoxinicotínico (35,1 mmol) em THF (60,0 mL), foi adicionado $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (10 M, 17,5 mL) gota-a-gota a 0 °C. A mistura reacional se manteve a 20 °C sob agitação por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS), foi adicionado MeOH (50,0 mL) lentamente a 0 °C e a mistura reacional foi concentrada. Subsequentemente, foi adicionado 1-butanol (50,0 mL), a mistura reacional foi mantida sob agitação a 110 °C por 12 horas e, em seguida, concentrada. Foram obtidos 5,50 g (99,8% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo marrom, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

Etapa II-G-iii:

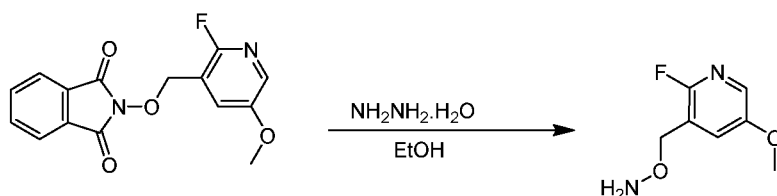
Precursor II-7iii:



[0128] Em um balão de fundo redondo contendo (2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metanol (35,0 mmol), 2-hidroxisoindolina-1,3-diona (42,0 mmol) e PPh_3 (52,5 mmol) em THF (35,0 mL), foi adicionado DEAD (52,5 mmol) a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 20 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS), a mistura reacional foi diluída em H_2O (50,0 mL) e extraída com AcOEt (30,0 mL x 3). Posteriormente, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (*brine*) (50,0 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 100/1 → 10/1). Foram obtidos 5,20 g (78,6% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

Etapa II-G-iv:

Intermediário II-7iv:

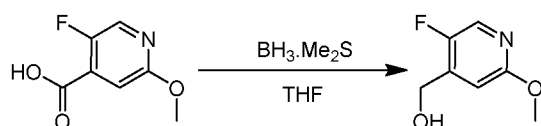


[0129] Em um balão de fundo redondo contendo 2-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)isoindolina-1,3-diona (4,30 mmol) em EtOH (10,0 mL), foi adicionado $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12,0 mmol). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada e lavada com EtOH (5,00 mL x 3). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 0/1). Foram obtidos 700 mg (94,5% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo amarelo.

Método H

Etapa II-H-i:

Precursor II-8i:

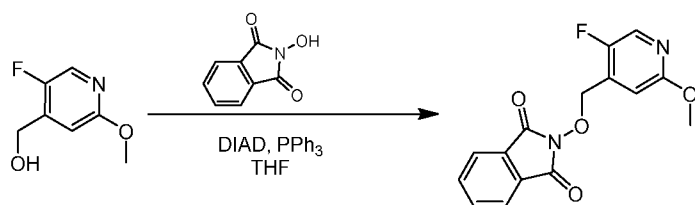


[0130] Em um balão de fundo redondo contendo ácido 5-fluoro-2-metoxisonicotínico (11,69 mmol, 2,00 g) em THF (10,0 mL), foi adicionado BH_3MeS (10 M, 5,84 mL) gota-a-gota a 0 °C. A mistura reacional se manteve a 0-20 °C sob agitação por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS), foi adicionado MeOH (50,0 mL) lentamente a 0 °C e a mistura reacional foi concentrada. Subsequentemente, foi adicionado 1-butanol (50,0 mL), a mistura reacional foi mantida sob agitação a 110 °C por 12 horas e, em seguida, concentrada. Foram obtidos 1,80 g (98,0% de rendimento) do produto de interesse, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

Etapa II-H-ii:

Precursor II-8ii:

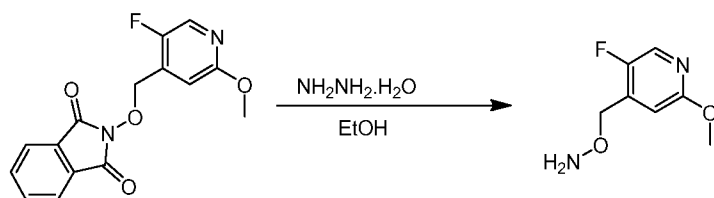
53



[0131] Em um balão de fundo redondo contendo (5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metanol (11,45 mmol, 1,80 g), 2-hidroxisoindolina-1,3-diona (13,73 mmol, 2,24 g) e PPh₃ (17,19 mmol, 4,51 g) em THF (10,0 mL), foi adicionado DEAD (17,17 mmol, 2,99 g) a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 0-20 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS), a mistura reacional foi diluída em H₂O (50,0 mL) e extraída com AcOEt (30,0 mL x 3). Posteriormente, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (*brine*) (50,0 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 100/1 → 10/1). Foram obtidos 1,60 g (33,0% de rendimento) do produto de interesse.

Etapa II-H-iii:

15 *Intermediário II-8:*

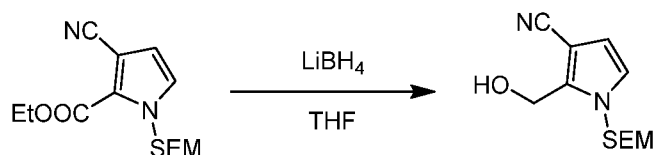


[0132] Em um balão de fundo redondo contendo 2-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)isoindolina-1,3-diona (5,29 mmol, 1,60 g) em EtOH (10,0 mL), foi adicionado NH₂NH₂.H₂O (6,39 mmol, 0,320 g). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada e lavada com EtOH (5,00 mL x 3). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 0/1). Foram obtidos 750 mg (82,3% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo amarelo.

Método I

Etapa II-I-i:

Precusores II-9i - II-20i:

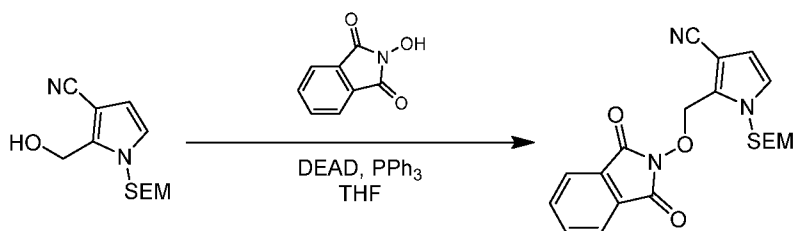


- 5 **[0133]** Em um balão de fundo redondo contendo 2-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)isoindolina-1,3-diona (1,80 mmol, 6,11 g) em THF (10,0 mL), foi adicionado LiNH_4 (8,83e-1 eq, 2,70 g). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 60 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada e extraída com AcOEt (20,0 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. Foram obtidos 1,70 g do produto de interesse na forma de um óleo incolor, que foi usado na seguinte etapa se purificação adicional.

Tabela 8. Precusores obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o *Etapa II-I-i*

Intermediário	Estrutura
II-9i	
II-10i	
II-11i	
II-12i	
II-13i	
II-14i	
II-15i	

Intermediário	Estrutura
II-16i	
II-17i	
II-18i	
II-19i	
II-20i	

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

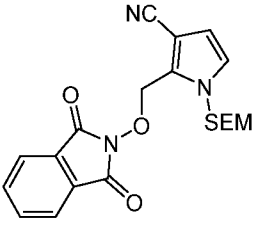
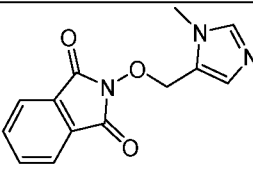
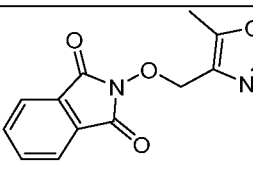
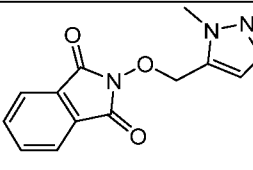
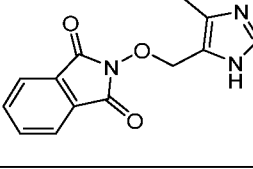
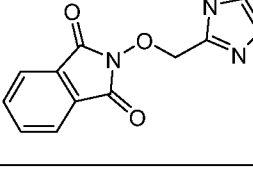
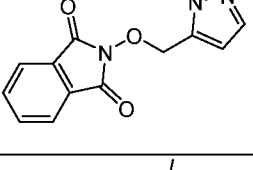
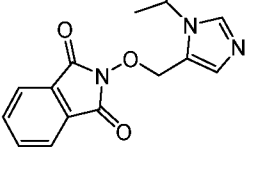
5

[0134] Em um balão contendo 2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrole-3-carbonitrila (6,34 mmol), 2-hidroxisoindolina-1,3-diona (8,24 mmol) e PPh₃ (9,51 mmol) em THF (20,0 mL) foi adicionado DEAD (9,51 mmol) gota-a-gota, sob atmosfera de N₂ a 0-10 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 20-30 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por LC-MS), a mistura reacional foi diluída com H₂O (30,0 mL) e extraída com AcOEt (30,0 mL x 3). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi colocado sob agitação com MeOH (2,00 mL) a 0-10 °C por 30 minutos. A mistura foi filtrada e lavada com MeOH (2,00 mL). Foram obtidos 1,60 g (63,4% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

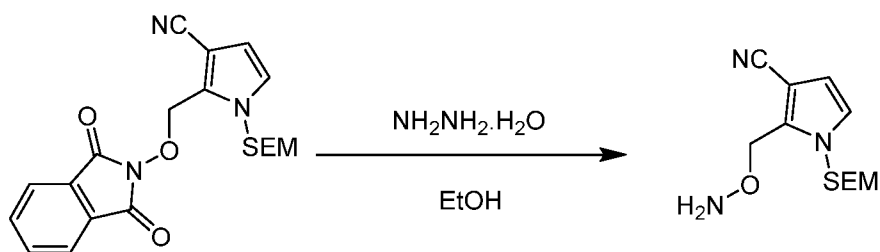
10

15

Tabela 9. Precursores obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o Etapa II-I-ii.

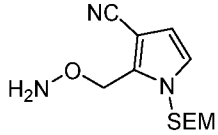
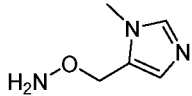
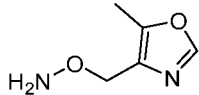
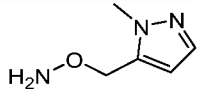
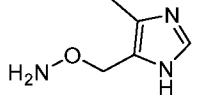
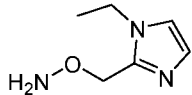
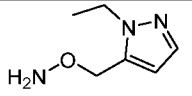
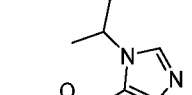
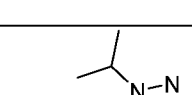
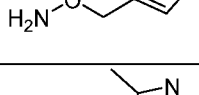
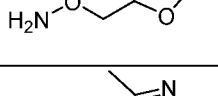
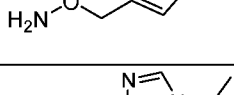
Intermediário	Estrutura
II-9ii	
II-10ii	
II-11ii	
II-12ii	
II-13ii	
II-14ii	
II-15ii	
II-16ii	

Intermediário	Estrutura
II-17ii	
II-18ii	
II-19ii	
II-20ii	

Etapa II-I-iii:*Intermediários II-9 - II-20:*

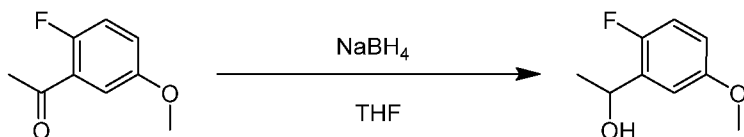
[0135] Em um balão de fundo redondo contendo 2-(((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrole-3-carbonitrila (2,16 mmol) em EtOH (10,0 mL), foi adicionado $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5,59 mmol). Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi resfriada a 20-30 °C, filtrada, lavada com EtOH (10,0 mL) e concentrada. Foram obtidos 570 mg (98,5% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo incolor, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

15 **Tabela 10.** Precursores obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o Etapa II-I-iii.

Intermediário	Estrutura
II-9	
II-10	
II-11	
II-12	
II-13	
II-14	
II-15	
II-16	
II-17	
II-18	
II-19	
II-20	

Método JEtapas II-J-i:

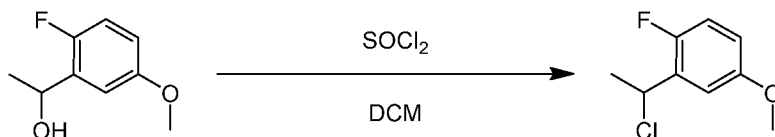
Precursor II-21i:



- 5 **[0136]** Em um balão de fundo redondo contendo 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etan-1-ona (10,7 mmol) em THF (90,0 mL), foi adicionado NaBH₄ (15,9 mmol) a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida em agitação a 25 °C por 1 hora. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi diluída em H₂O (50,0 mL), AcOEt (40,0 mL) a 0 °C e extraído com AcOEt (40,0 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com solução saturada
- 10 de cloreto de sódio (*brine*) (20,0 mL x 2), seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 1,75 g (96,1% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo branco, que foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa II-J-ii:

- 15 *Precursor II-21ii:*

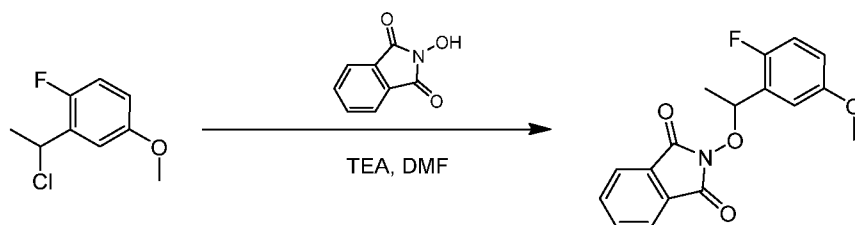


- 20 **[0137]** Em um balão de fundo redondo contendo 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etan-1-ol (8,23 mmol) em DCM (20 mL), foi adicionado SOCl₂ (16,4 mmol) a 0 °C. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida em agitação a 25 °C por 16 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 1,50 g (96,7% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo marrom, que foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação adicional

25

Etapa II-J-iii:

Precursor II-21iii:



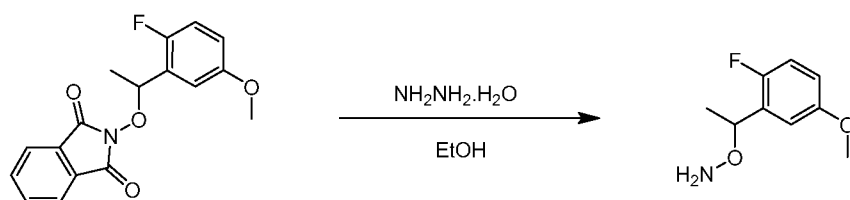
[0138] Em um balão de fundo redondo contendo 2-(1-cloroetil)-1-fluoro-4-metoxibenzeno (11,9 mmol) e composto 7-b (7,95 mmol) em DMF (15,0 mL), foi adicionado TEA (15,9 mmol) a 25 °C.

- 5 Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida em agitação a 60 °C por 12 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi diluída com H₂O (5,00 mL) a 0-10 °C e foi adicionado AcOEt (5,00 mL). A mistura foi extraída com AcOEt (5,00 mL x 2). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (*brine*) (5,00 mL x 2), seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo
- 10 foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo/AcOEt: 10/1 → 0/1). Foram obtidos 1,80 g (71,79% de rendimento) do produto de interesse na forma de um sólido branco.

Etapa II-J-iii:

Intermediário II-21:

15



[0139] Em um balão de fundo redondo contendo 2-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)isoindolina-1,3-diona (5,71 mmol) em EtOH (20,0 mL), foi adicionado NH₂NH₂.H₂O (8,56 mmol) a 25 °C.

- 20 Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCD), a mistura reacional foi filtrada, lavada com EtOH (30 mL x 3) e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 950 mg (89,8% de rendimento) do produto de interesse na forma de um óleo amarelo.

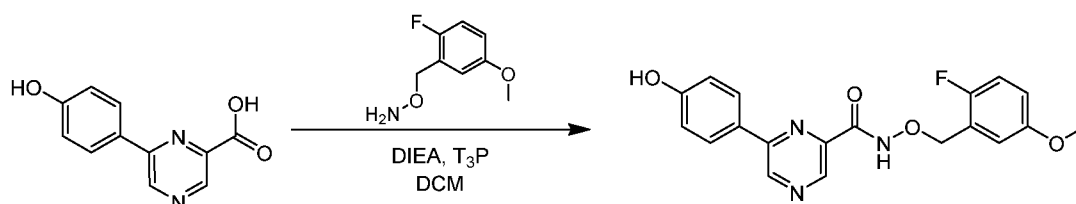
25 Exemplos

[0140] Os exemplos a seguir, descritos detalhadamente, servem para ilustrar concretizações da presente invenção sem possuir, porém, qualquer caráter limitativo ao escopo de proteção desta.

[0141] O(s) composto(s) de Fórmula geral I da presente invenção foram obtidos a partir do

acoplamento de amida entre os intermediários de Fórmula III com os intermediários de Fórmula II descritos anteriormente, sintetizados de acordo com as diversas metodologias, descritas anteriormente e esquematizadas no Esquema geral 1, mas não se limitando à estas.

5 **Exemplo 1.** *N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida

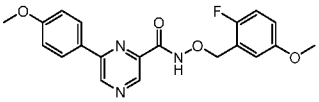
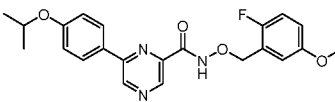
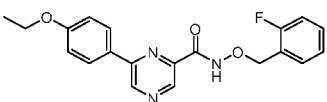
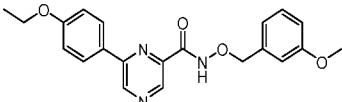


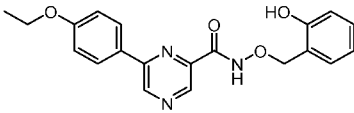
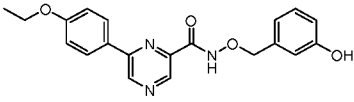
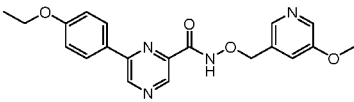
10 **[0142]** Em um balão de fundo redondo, foi adicionado ácido 6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxílico (768 μmol), O-[(2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]hidroxilamina (768 μmol), T3P (3.87 mmol, 50% pureza), DIEA (1.15 mmol) em DCM (10 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 16 horas a 20 °C. Após o término da reação, a mistura foi diluída com água e extraída com DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram lavadas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi triturado com metanol (10 mL) a 20°C por 20 min. O produto de interesse **1** foi obtido na forma de um sólido amarelo.

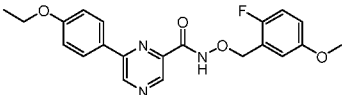
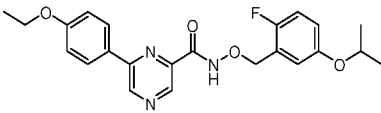
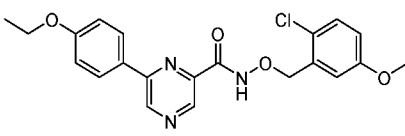
[0143] Os compostos **2** - **156**, conforme tabela 11, são obtidos pelo procedimento descrito para o exemplo 1 (composto 1), alterando-se os intermediários II e III correspondentes.

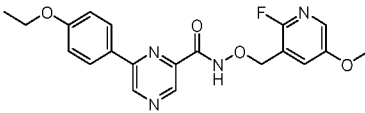
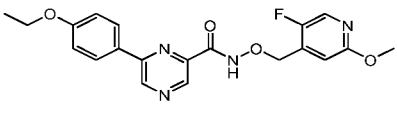
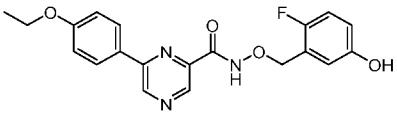
Tabela 11. Compostos obtidos, a partir dos reagentes correspondentes seguindo o método I-A.

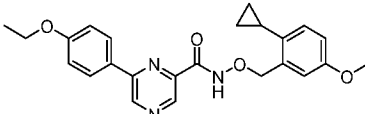
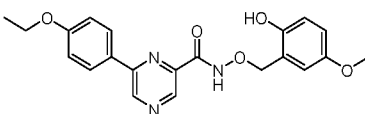
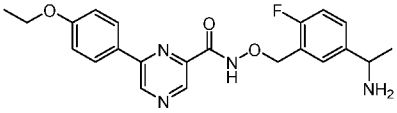
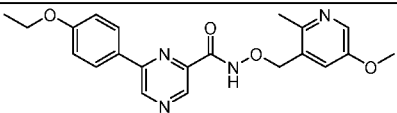
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
1	<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 10,15 - 9,96 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,31 (br d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,08 - 6,93 (m, 3H), 5,10 (br s, 2H), 3,82 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 370,1.

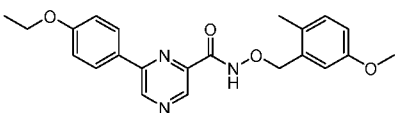
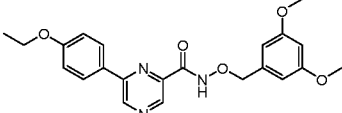
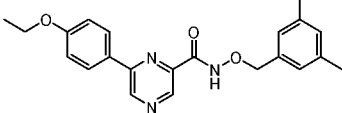
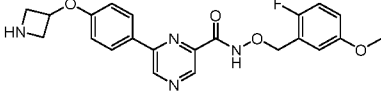
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
2	 <i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 384,1.
3	 <i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-isopropoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,15 (d, J = 3,60 Hz, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,79-4,76 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,00 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 412,1.
4	 6-(4-etoxifenil)-<i>N</i>-((2-fluorobenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, Metanol-d ₄ δ = 9,24 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,26 - 8,06 (m, 2H), 7,61 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 368,1.
5	 6-(4-etoxifenil)-<i>N</i>-((3-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,28 (s, 1H), 9,52 - 9,37 (m, 1H), 9,09 - 8,94 (m, 1H), 8,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36

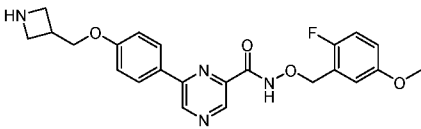
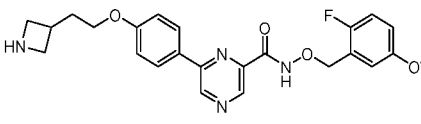
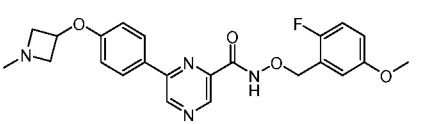
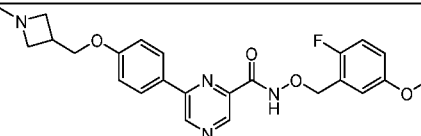
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	carboxamida	- 7,29 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 4H), 6,94 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 380,2.
6	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 - 12,10 (m, 1H), 9,49 (br d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,68 - 6,55 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,91 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 366,1.
7	 6-(4-etoxifenil)-N-((3-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 366,1.
8	 6-(4-etoxifenil)-N-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,13 (q, J=6,96 Hz, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 7,09 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 8,25 - 8,38 (m, 4 H) 8,98 (s, 1

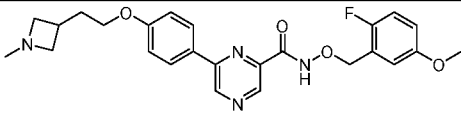
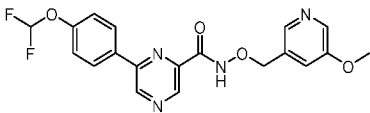
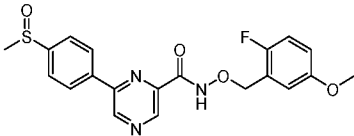
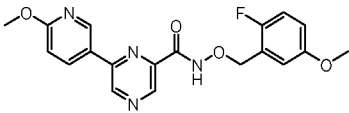
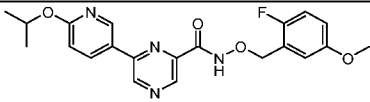
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		H) 9,42 (s, 1 H) 12,32 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 381,2.
9	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 2,00, 7,00 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,5.
10	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-fluoro-5-isopropoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,28 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 - 7,04 (m, 4H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,54 (td, J = 6,1, 12,1 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 426,1.
11	 N-((2-cloro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,37 (t, J =

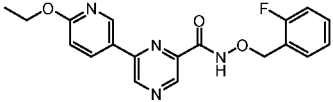
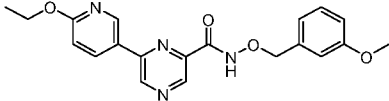
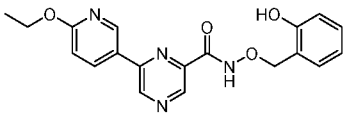
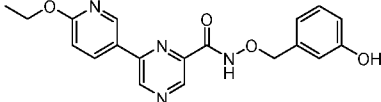
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,0.
12	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,34 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 3,0, 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 399,1.
13	 6-(4-etoxifenil)-N-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 399,1.
14	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-fluoro-5-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (br s, 1H), 9,57 - 9,37 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 3,0, 5,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 384,1.

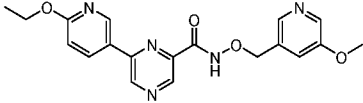
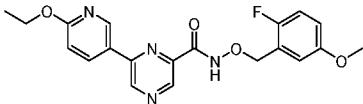
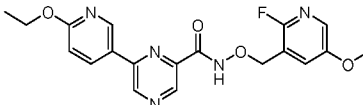
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
15	 <i>N</i>-((2-ciclopropil-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (br s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,96 - 0,85 (m, 2H), 0,66 - 0,52 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 420,4.
16	 6-(4-etoxifenil)-<i>N</i>-((2-hidroxi-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,83 - 11,99 (m, 1H), 9,77 - 8,89 (m, 2H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,18 - 6,94 (m, 3H), 6,79 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 396,1.
17	 <i>N</i>-((5-(1-aminoetil)-2-fluorobenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	
18	 6-(4-etoxifenil)-<i>N</i>-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	

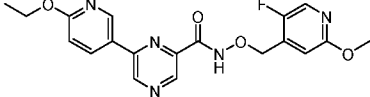
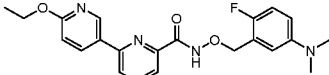
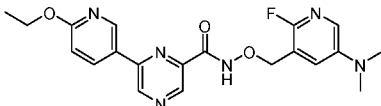
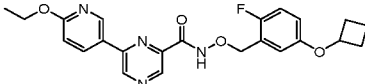
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
19	 6-(4-etoxifenil)-N-((5-metoxi-2-metilbenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	
20	 N-((3,5-dimetoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,19 - 6,93 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,48 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 410,1.
21	 N-((3,5-dimetilbenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 378,1.
22	 6-(4-(azetidin-3-iloxi)fenil)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 3H), 5,12 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,76-3,75 (m, 3H), 3,63-3,59 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 425,2.

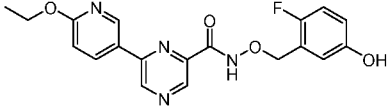
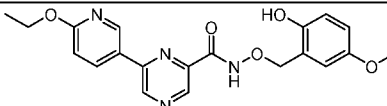
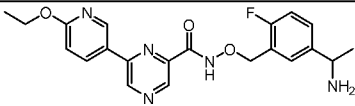
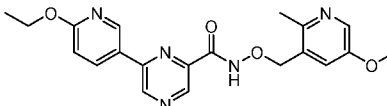
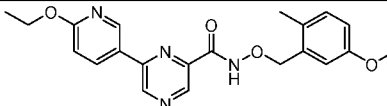
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
23	 6-(4-(azetidin-3-ilmetoxi)fenil)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,44 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,40-8,38 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 4H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,25-4,24 (m, 2H), 4,03 (t, J = 9,20 Hz, 2H), 3,84-3,76 (m, 5H), 3,26-3,21 (m, 1H). [M+H] ⁺ : 439,2.
24	 6-(4-(2-(azetidin-3-il)etoxi)fenil)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,61-8,49 (m, 2H), 8,38-8,35 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,11-4,01 (m, 4H), 3,82-3,80 (m, 5H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,51 (s, 1H). [M+H] ⁺ : 453,2.
25	 N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)oxi)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,68 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 4,92-4,86 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 5H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 439,2.
26	 N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)fenil)pirazina-2-carboxamida	

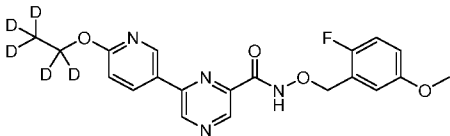
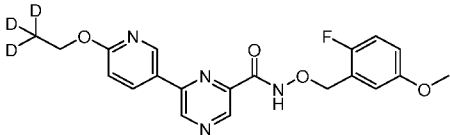
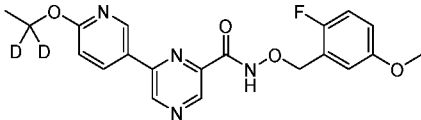
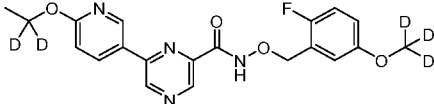
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
27	 <i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)fenil)pirazina-2-carboxamida	
28	 6-(4-(difluorometoxi)fenil)-<i>N</i>-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,38 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,66 - 7,18 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 403,4.
29	 <i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-(metilsulfinil)fenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,21-7,00 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 416,2.
30	 <i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,35 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 0,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 385,0.
31	 <i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,99-6,94 (m,

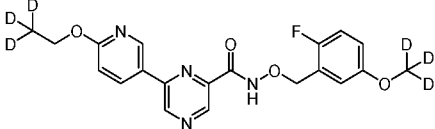
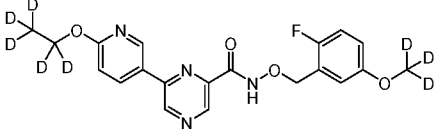
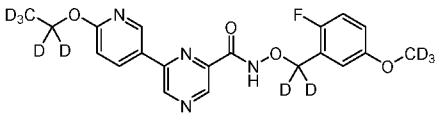
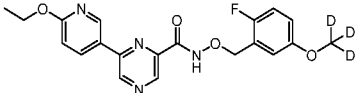
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		2H), 5,40-5,31 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,36-1,34 (m, 6H). [M+H] ⁺ : 413,1.
32	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-fluorobenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 369,4.
33	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((3-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 381,1.
34	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	
35	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((3-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	

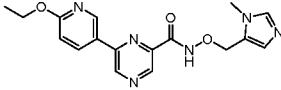
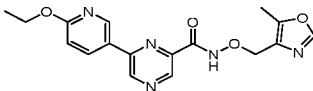
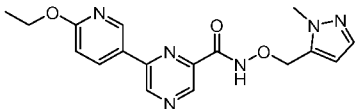
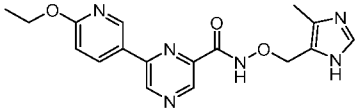
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
36	 6-(6-ethoxipiridin-3-yl)-N-((5-metoxipiridin-3-yl)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,36 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,40 (q, J=7,09 Hz, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 6,98 (d, J=8,63 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=2,44, 1,81 Hz, 1 H) 8,28 (dd, J=3,75, 2,25 Hz, 2 H) 8,70 (dd, J=8,75, 2,50 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,19 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H) 12,36 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 382,4.
37	 6-(6-ethoxypiridin-3-yl)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,36 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,40 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,5.
38	 6-(6-ethoxypiridin-3-yl)-N-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-yl)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,36 (br s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,19 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,78 (dd, J = 2,8, 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 400,1.

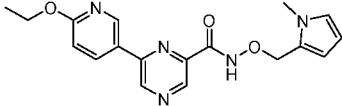
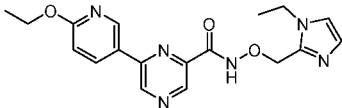
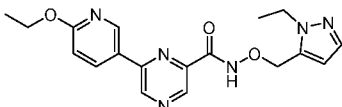
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
39	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,41 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,41 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 400,1.
40	 <i>N</i>-((5-(dimetilamino)-2-fluorobenzil)oxi)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 3H), 6,90-6,89 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,42 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 2,87 (s, 6H), 1,37 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,2.
41	 <i>N</i>-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,2.
42	 <i>N</i>-((5-ciclobutoxi-2-fluorobenzil)oxi)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 7,35-

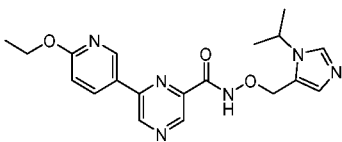
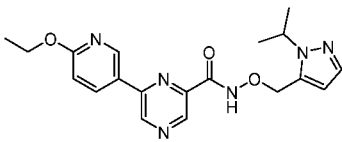
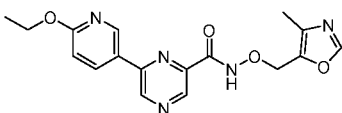
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	carboxamida	7,31 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,80 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 381,1.
43	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	
44	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-hidroxi-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	
45	 N-((5-(1-aminoetil)-2-fluorobenzil)oxi)-6-(6-ethoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	
46	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	
47	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((5-metoxi-2-metilbenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	

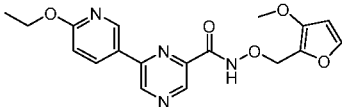
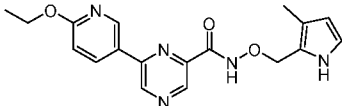
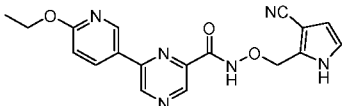
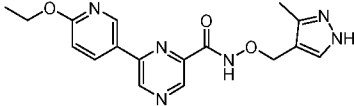
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
48	 6-(6-(etoxy-<i>d</i>₅)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,41 - 12,28 (m, 1H), 9,54 - 8,97 (m, 3H), 8,77 - 8,64 (m, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 7,01 - 6,90 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,81 - 3,66 (m, 3H). [M+H] ⁺ : 404,1.
49	 6-(6-(etoxy-2,2,2-<i>d</i>₃)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,02 - 6,90 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 402,0.
50	 6-(6-(etoxy-1,1-<i>d</i>₂)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 6,97 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 401,0.
51	 6-(6-(etoxy-1,1-<i>d</i>₂)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-(metoxi-<i>d</i>₃)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 1,34 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 404,1.

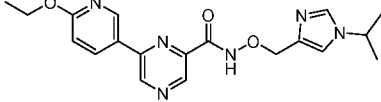
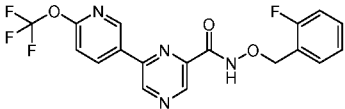
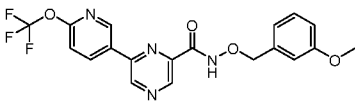
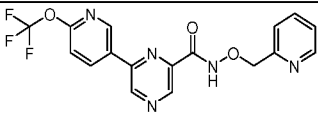
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
52	 6-(6-(etoxi-2,2,2-<i>d</i>₃)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-(metoxi-<i>d</i>₃)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,19 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,70 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,39 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 405,0.
53	 6-(6-(etoxi-<i>d</i>₅)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-(metoxi-<i>d</i>₃)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,35 (s, 1H), 9,57 - 8,95 (m, 3H), 8,76 - 8,63 (m, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 5,05 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 407,5.
54	 6-(6-(etoxi-<i>d</i>₅)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-(metoxi-<i>d</i>₃)fenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,33 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,07 - 9,01 (m, 1H), 8,71 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 409,5.
55	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-(metoxi-<i>d</i>₃)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,40 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 402,0.

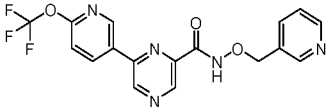
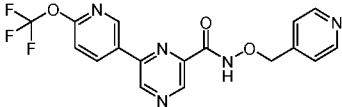
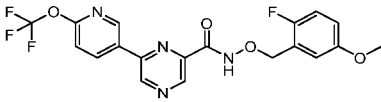
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
56	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((1-metil-1H-midazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 355,0.
57	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((5-metiloxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 356,0.
58	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 355,4.
59	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((4-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,73 (br d, J = 5,0 Hz, 1H), 12,25 (br s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,02

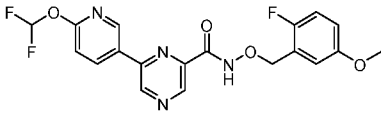
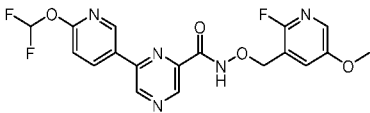
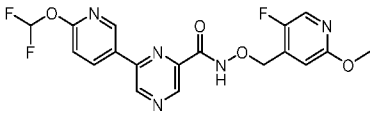
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	carboxamida	(s, 1H), 8,82 - 8,62 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 355,4.
60	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	
61	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((1-etill-1H-imidazol-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,62 - 12,17 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,39 (td, J = 7,1, 18,3 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 369,1.
62	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((1-etill-1H-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,40 (qd, J = 7,2, 9,6 Hz, 4H), 1,39 (td, J = 7,1, 19,0 Hz, 6H).

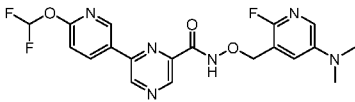
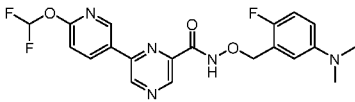
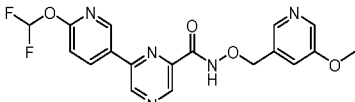
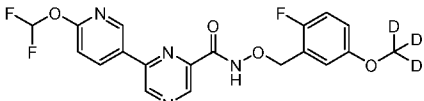
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 369,0.
63	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((1-isopropil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,32 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,86 (td, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 383,0.
64	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((1-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,41 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,17 - 4,96 (m, 3H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 383,1.
65	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((4-metiloxazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,28 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,11

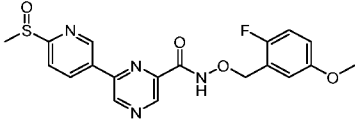
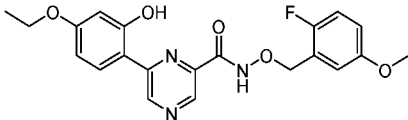
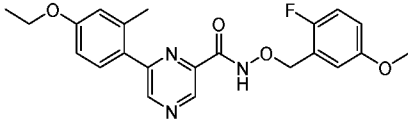
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		(s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 356,4.
66	 6-(6-ethoxypiridin-3-yl)-N-((3-metoxifuran-2-yl)metoxi)pirazina-2-carboxamida	
67	 6-(6-ethoxypiridin-3-yl)-N-((3-metil-1H-pirrol-2-yl)metoxi)pirazina-2-carboxamida	
68	 N-((3-ciano-1H-pirrol-2-yl)metoxi)-6-(6-ethoxypiridin-3-yl)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,30 (br s, 1H), 12,11 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 365,4.
69	 6-(6-ethoxypiridin-3-yl)-N-((3-metil-1H-pirazol-4-yl)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,18 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 355,4.

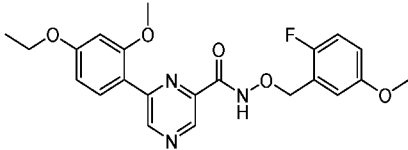
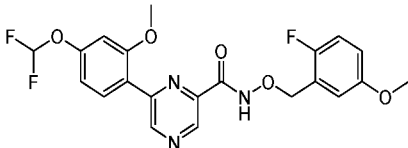
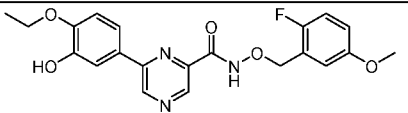
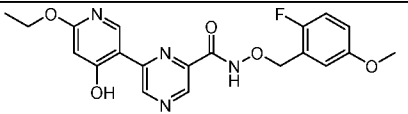
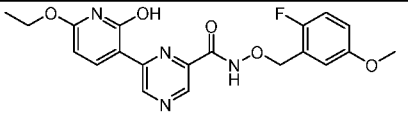
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
70	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((1-isopropil-1H-imidazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,25 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,49 - 4,31 (m, 3H), 1,42 - 1,33 (m, 9H). [M+H] ⁺ : 383,1.
71	 N-((2-fluorobenzil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,42 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,40 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,51 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 409,1.
72	 N-((3-metoxibenzil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,41 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 2,40, 8,00 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 421,1.
73	 N-(piridin-2-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,49 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,46 (t, J = 2,00 Hz, 1H), 9,18 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 9,02 (dd,

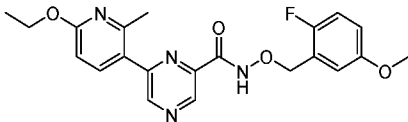
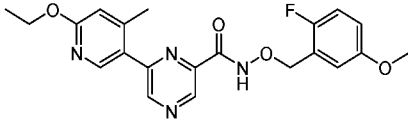
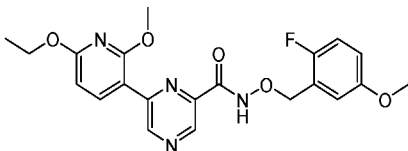
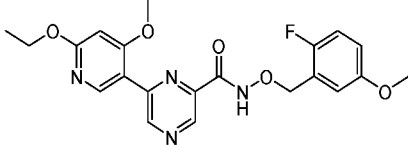
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	carboxamida	J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 5,12 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 392,0.
74	 <i>N</i>-(piridin-3-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,43 (s, 1H), 9,59 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 9,40 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 13,60 Hz, 1H), 9,05-9,00 (m, 1H), 8,70 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 1,60, 4,80 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,00 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 5,06 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 392,1.
75	 <i>N</i>-(piridin-4-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,48 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,39 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,00 (dd, J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 1,60, 4,40 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 3H), 5,09 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 392,2.
76	 <i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,42 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,40 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,76 (s,

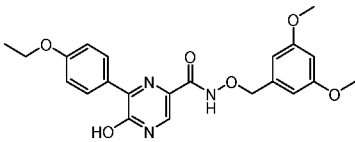
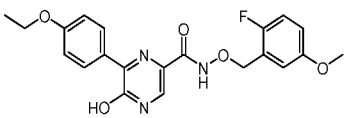
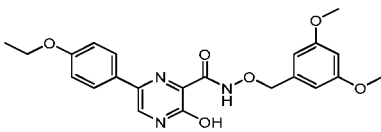
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		3H). [M+H] ⁺ : 439,1.
77	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 72,40 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 0,40, 8,60 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 420,1.
78	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,42 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,29 (br d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 8,06 - 7,62 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 422,1.
79	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,46 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,91 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 - 7,62 (m, 1H), 7,32 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (br d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,11 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 422,0.

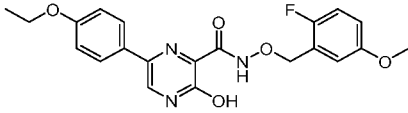
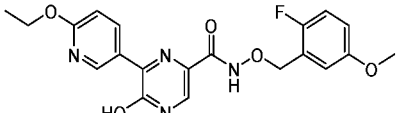
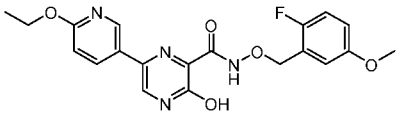
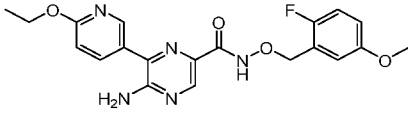
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
80	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,39 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,94-8,91 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,90 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 435,1.
81	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((5-(dimetilamino)-2-fluorobenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,38 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,96-8,93 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,87 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 434,2.
82	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,42 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,2, 4,2 Hz, 2H), 8,05 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 404,1.
83	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-(metoxi-d₃)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,40 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H),

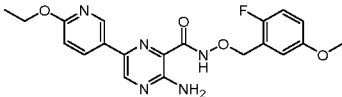
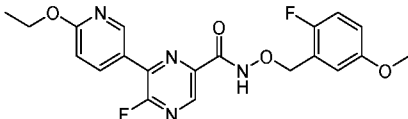
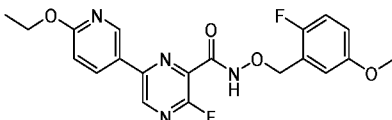
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		7,21 - 7,10 (m, 2H), 6,97 (td, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H). [M+H] ⁺ : 423,9.
84	 <i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,45 (s, 1H), 9,67-9,64 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,09-9,07 (m, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 417,2.
85	 6-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,22 (br s, 1H), 11,01 - 10,67 (m, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 6,63 - 6,47 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,4.
86	 6-(4-etoxi-2-metilfenil)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,09 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,12-4,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,1.

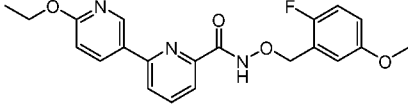
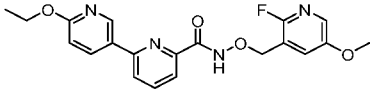
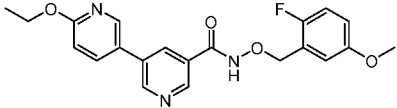
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
87	 6-(4-etoxi-2-metoxifenil)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,22 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,93(s, 1H), 8,14 (d, , J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,17-4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3 H), 3,75 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 428,1.
88	 6-(4-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,26 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H) 7,04 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 449,9.
89	 6-(4-etoxi-3-hidroxifenil)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	
90	 6-(6-etoxi-4-hidroxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	
91	 6-(6-etoxi-2-hidroxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	

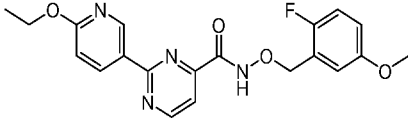
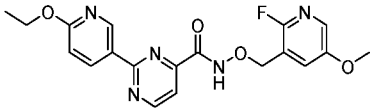
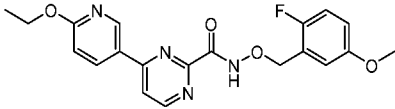
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
92	 6-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,15 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,81-6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,40-4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 2 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,1.
93	 6-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,14 (s, 1H), 9,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,39-4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,36-1,30 (m, 3 H). [M+H] ⁺ : 413,1.
94	 6-(6-etoxi-2-metoxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,12 (brs, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,45-4,40 (q, J = 7,2Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,75(s, 3H), 1,38 (t, J = 7,2Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 429,0.
95	 6-(6-etoxi-4-metoxipiridin-3-il)-N-((2-	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,18 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,812 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 7,18-7,11

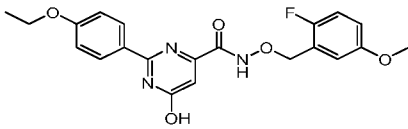
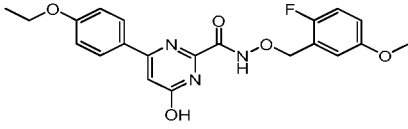
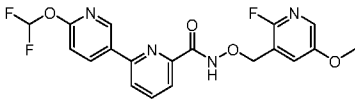
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	(m, 3H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,23 (s, 3 H). [M+H] ⁺ : 435,0.
96	 <i>N</i>-((3,5-dimetoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,74 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1H), 6,98 (m, 2 H), 6,65 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,47 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,89 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 426,1.
97	 6-(4-etoxifenil)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,77 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,57 (m, 2,0 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,99 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,67 (t, J = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,2.
98	 <i>N</i>-((3,5-dimetoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,39 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 6,61 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 424,1.

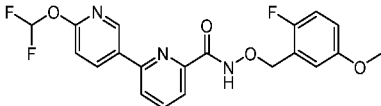
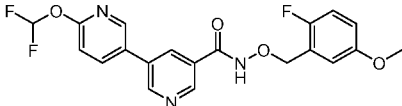
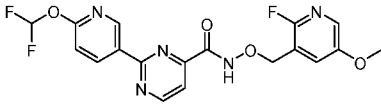
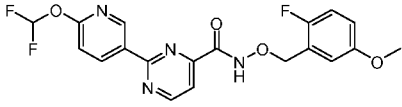
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
99	 6-(4-etoxifenil)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-3-hidroxi-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,39 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,05 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,1.
100	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-5-hidroxi-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,90 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,0.
101	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-3-hidroxi-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 8,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,34 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,1.
102	 5-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,57 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 2,25 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,11 (dd, J = 8,63, 2,50 Hz, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 2 H), 6,86 - 7,01 (m, 4 H), 4,95 (s, 2 H), 4,38 (q, J = 7,00 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 1,35 (t, J = 7,07 Hz, 3 H).

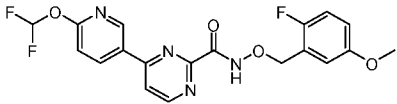
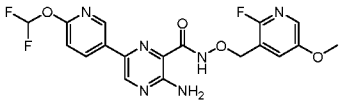
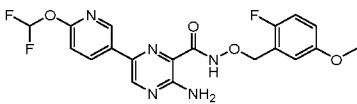
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 414,1.
103	 3-amino-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,02 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,52 (br s, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,1.
104	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-5-fluoro-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 1,3, 8,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 417,0.
105	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-3-fluoro-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,21 (s, 1H), 9,17 - 8,97 (m, 2H), 8,55 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 417,4.

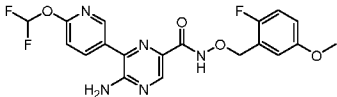
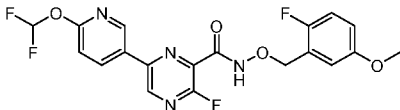
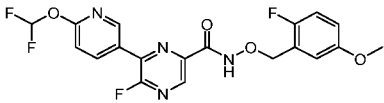
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
106	 6'-etoxi-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,37 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 4,40 (q, J=7,05 Hz, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 6,86 - 7,01 (m, 2 H) 7,09 - 7,23 (m, 2 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,06 (t, J=7,82 Hz, 1 H) 8,15 - 8,22 (m, 1 H) 8,67 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 9,14 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 12,14 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 398,4.
107	 6'-etoxi-N-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridina]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,36 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,39 (q, J=7,05 Hz, 2 H) 5,04 (s, 2 H) 6,92 (d, J=8,63 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=7,75, 3,00 Hz, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 2 H) 8,05 (t, J=7,82 Hz, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 1 H) 8,65 (dd, J=8,76, 2,50 Hz, 1 H) 9,13 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 12,14 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 399,4.
108	 6'-etoxi-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,02 (br s, 1H), 9,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 1H), 7,08 - 7,20 (m, 2H), 6,91 - 7,02 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

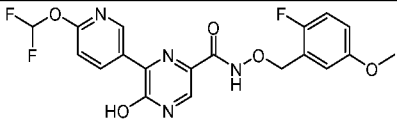
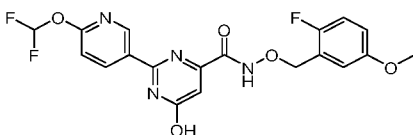
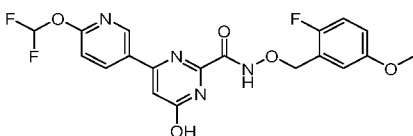
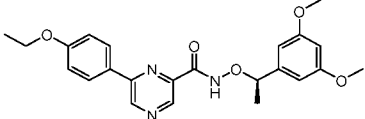
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 398,0.
109	 2-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,47 (s, 1H), 9,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 399,4.
110	 2-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 1,21 - 1,58 (m, 2 H) 1,37 - 1,37 (m, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 3 H) 4,36 - 4,48 (m, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,83 (d, J=2,38 Hz, 1 H) 7,62 - 8,11 (m, 2 H) 8,59 - 8,93 (m, 1 H) 8,68 - 8,90 (m, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 12,33 - 12,57 (m, 1 H). [M+H] ⁺ : 400,0.
111	 4-(6-ethoxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,96 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,1.

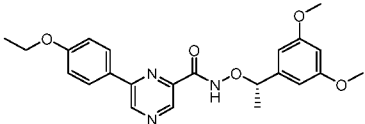
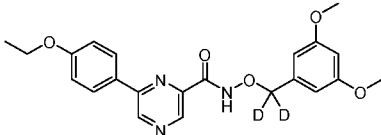
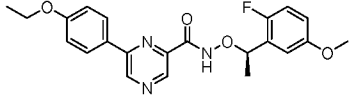
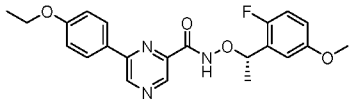
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
112	 2-(4-etoxifenil)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-hidroxipirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,82 (br s, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,36 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 - 6,92 (m, 5H), 6,72 (br s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,1.
113	 4-(4-etoxifenil)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-hidroxipirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,83 (br dd, J = 1,9, 9,9 Hz, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,36 (br d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (td, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,1.
114	 6'-(difluorometoxi)-N-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridine]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (br s, 1H), 9,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,86 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 421,3.

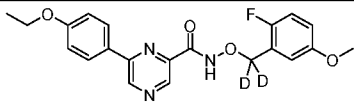
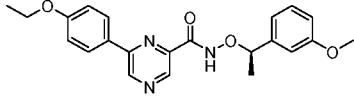
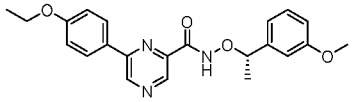
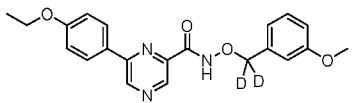
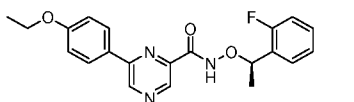
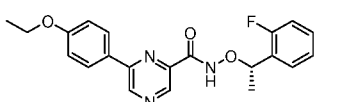
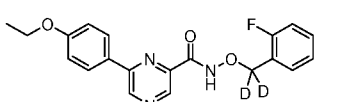
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
115	 6'-(difluorometoxi)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[2,3'-bipiridine]-6-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (s, 1H), 9,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 - 7,57 (m, 2H), 7,30 - 7,09 (m, 3H), 6,96 (td, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 420,3.
116	 6'-(difluorometoxi)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[3,3'-bipiridine]-5-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,93 - 12,12 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 - 8,42 (m, 2H), 7,78 (t, J = 72,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 - 7,22 (m, 2H), 6,91 - 7,02 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 420,1.
117	 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,84 (s, 3 H) 5,06 (s, 2 H) 7,29 (d, J=8,76 Hz, 1 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 8,07 (m, 3 H) 9,02 (dd, J=8,63, 2,38 Hz, 1 H) 9,17 (d, J=5,00 Hz, 1 H) 9,45 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 12,55 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 422,0.
118	 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,55 (s, 1H), 9,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,04 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 8,05 - 7,62 (m, 2H), 7,29

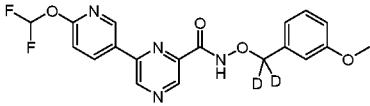
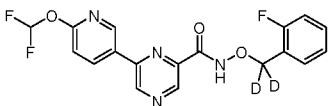
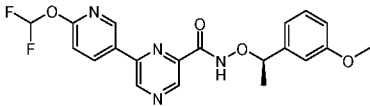
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	carboxamida	(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 421,4.
119	 4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,31 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 72,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 6,96 (td, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 421,0.
120	 3-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,20 (s, 1H), 9,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 - 7,61 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,96 (td, J = 3,7, 8,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 437,4.
121	 3-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,09 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 1H), 7,98 - 7,54 (m, 3H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,84 - 3,65 (m, 3H).

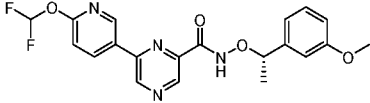
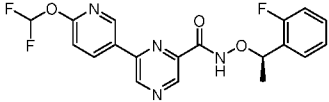
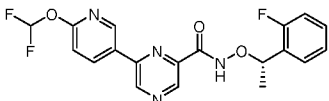
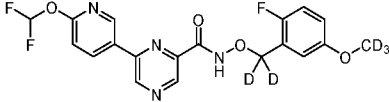
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 436,4.
122	 5-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,61 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 2,00 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,32 (dd, J = 8,51, 2,50 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 72,73 Hz, 1 H), 7,03 - 7,24 (m, 5 H), 3,74 (s, 3 H), 6,94 (dt, J = 8,82, 3,72 Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H). [M+H] ⁺ : 436,0.
123	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-fluoro-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,26 (br s, 1H), 9,22 - 9,12 (m, 2H), 8,77 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 6,98 (td, J = 3,6, 8,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 439,3.
124	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-5-fluoro-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, Metanol-d ₄ δ = 9,01 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 1H), 7,67 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,92 (td, J = 3,6, 9,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 439,4.

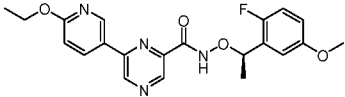
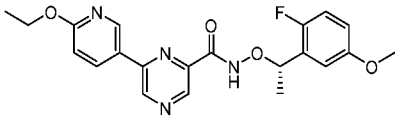
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
125	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-5-hidroxi pirazina-2-carboxamida	
126	 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-hidroxi pirimidina-4-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 13,34 - 12,96 (m, 1H), 12,22 (br s, 1H), 9,25 (br s, 1H), 8,88 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 72,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 2H), 7,01 - 6,80 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 437,1.
127	 4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-hidroxi pirimidina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 3,75 (s, 3 H) 5,00 (s, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 6,97 (dt, J = 8,88, 3,63 Hz, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,27 (d, J = 8,76 Hz, 1 H) 7,82 (t, J = 72,35 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J = 8,75, 2,38 Hz, 1 H) 9,25 (d, J = 2,00 Hz, 1 H) 12,13 - 12,30 (m, 1 H) 12,77 - 13,43 (m, 1 H). [M+H] ⁺ : 437,1.
128	 (R*)-N-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,94 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,00 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,14 (q, J = 6,40 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,20 Hz, 2H),

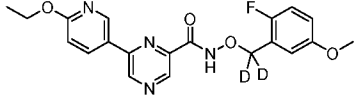
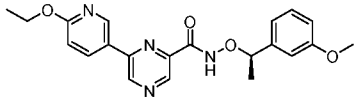
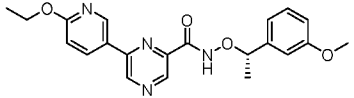
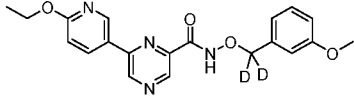
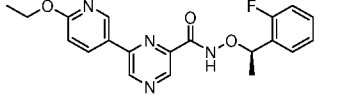
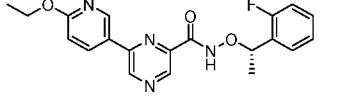
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
		3,75 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 424,0.
129	 (S*)-N-(1-(3,5-dimetoxifenil)etoxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 11,93 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,00 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,14 (q, J = 6,40 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 424,0.
130	 N-((3,5-dimetoxifenil)metoxi-d₂)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,14 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 1,38 (t, J = 7,20 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 412,0.
131	 (R)*-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
132	 (S*)-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	

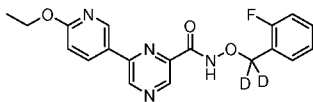
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
133	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-fluoro-5-metoxifenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	
134	 (<i>R</i>[*])-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
135	 (<i>S</i>[*])-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
136	 6-(4-etoxifenil)-N-((3-metoxifenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	
137	 (<i>R</i>[*])-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
138	 (<i>S</i>[*])-6-(4-etoxifenil)-N-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
139	 6-(4-etoxifenil)-N-((2-fluorofenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	

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

Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
143	 (S*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,06 (br s, 1H) , 9,52 (s, 1H) , 9,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H) , 9,07 (s, 1H) , 8,88 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H) , 7,81 (t, J = 72,5 Hz, 1H) , 7,33 - 7,21 (m, 2H) , 7,13 - 6,97 (m, 2H) , 6,87 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1H) , 5,16 (q, J = 6,5 Hz, 1H) , 3,76 (s, 3H) , 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 417,4.
144	 (R*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,14 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,02 - 7,62 (m, 2H), 7,42 - 7,13 (m, 4H), 5,48 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 405,1.
145	 (S*)-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,14 (s, 1H) , 9,52 (s, 1H) , 9,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H) , 9,07 (s, 1H) , 8,88 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H) , 8,03 - 7,60 (m, 2H) , 7,42 - 7,12 (m, 4H) , 5,49 (q, J = 6,5 Hz, 1H) , 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 405,1.
146	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-(metoxi-d₃)fenil)metoxi)-pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,37 (br s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 2,4,

Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
	<i>d</i> ₂)pirazina-2-carboxamida	8,7 Hz, 1H), 8,05 - 7,53 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 6,95 (td, J = 3,8, 8,8 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 426,3.
147	 (<i>R</i>[*])-6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,09 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,16 (d, J = 2,13 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H) 8,66 (dd, J = 8,76, 2,38 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 5,75, 3,25 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 9,44 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,75 Hz, 1 H), 6,88 (dt, J = 8,88, 3,63 Hz, 1 H), 5,46 (q, J = 6,46 Hz, 1 H), 4,40 (q, J = 7,00 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 1,54 (d, J = 6,50 Hz, 3 H), 1,36 (t, J = 7,00 Hz, 3 H). [M+H] ⁺ : 412,15.
148	 (<i>S</i>[*])-6-(6-etoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 12,09 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,17 (d, J = 2,25 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,66 (dd, J = 8,76, 2,50 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 5,88, 3,13 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 9,38 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,76 Hz, 1 H), 6,88 (dt, J = 9,04, 3,61 Hz, 1 H), 5,46 (d, J = 6,50 Hz, 1 H), 4,40 (q, J = 7,05 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 1,54 (d, J = 6,50 Hz, 3 H), 1,36 (t, J = 7,00 Hz, 3 H). [M+H] ⁺ : 412,15.

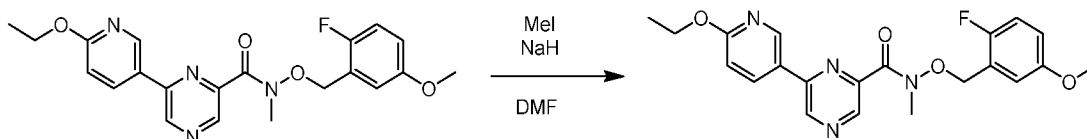
Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
149	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxifenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ = 10,10 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 2,25 Hz, 1 H), 8,15 (dd, J = 8,69, 2,56 Hz, 1 H), 7,03 - 7,08 (m, 1 H), 6,99 - 7,03 (m, 1 H), 6,84 - 6,91 (m, 2 H), 4,45 (q, J = 7,05 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 1,44 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). [M+H] ⁺ : 400,15.
150	 (<i>R</i>[*])-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
151	 (<i>S</i>[*])-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
152	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((3-metoxifenil)metoxi-<i>d</i>₂)pirazina-2-carboxamida	
153	 (<i>R</i>[*])-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	
154	 (<i>S</i>[*])-6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida	

Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
155	 6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-fluorofenil)metoxi- <i>d</i> ₂)pirazina-2-carboxamida	

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

Compostos da Fórmula Ib

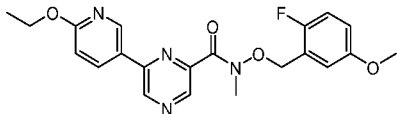
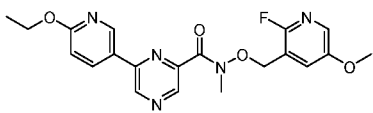
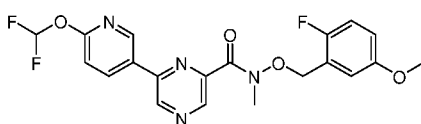
Exemplo 2. 6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida (156)

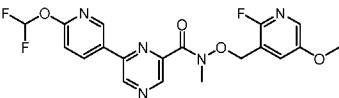


[0144] Em um balão contendo 3,57 mmol de 6-(6-etoxipiridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida, dissolvidos em 50 mL de DMF, foram adicionados 4,28 mmol de NaH (60% de pureza) a 0 °C. A mistura foi aquecida a 20 °C por 2 horas, para posteriormente, adicionar 9,86 mmol de iodometano. Subsequentemente, a mistura reacional foi mantida em agitação a 20 °C por 2 horas. Após consumo total do reagente de partida (monitorado por CCF), a mistura reacional foi diluída com uma solução de NH₄Cl. O produto foi filtrado e lavado com etanol (10 mL). Foram obtidas 440 mg (30% de rendimento) do produto de interesse.

Compostos – 156 – 159

Tabela 12. Compostos obtidos, a partir dos reagentes correspondentes, seguindo o método do exemplo 2.

N° do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
156	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-<i>N</i>-metilpirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,33 (s, 1H), 8,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,37 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 6,96 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,77 (br s, 1H), 6,67 - 6,46 (m, 1H), 4,99 (br s, 2H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (br s, 3H), 3,42 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 413,1.
157	 6-(6-ethoxipiridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-<i>N</i>-metilpirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,33 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,36 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,54 (m, 1H), 7,45 - 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,67 (br s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,1.
158	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-<i>N</i>-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-<i>N</i>-metilpirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,40 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,57 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,51 (m, 3H), 4,98 (br s, 2H), 3,55 (br s, 3H), 3,43 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 435,1.

Nº do composto	Estrutura	¹ H-RMN / MS(m/z) [M+H] ⁺
159	 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-N-metilpirazina-2-carboxamida	¹ H-RMN, 400 MHz, DMSO-d ₆ δ = 9,41 (s, 1H), 8,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,56 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 8,04 - 7,76 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,00 (br s, 2H), 3,67 (br s, 3H), 3,44 (s, 3H). [M+H] ⁺ : 436,1.

Exemplo 3. Testes in vitro:

[0145] Os ensaios biológicos foram realizados em células de ovário de hamster chinês (CHO) que expressam os canais de sódio humanos Nav 1.8 ou Nav 1.7 de forma estável.

5 **[0146]** O protocolo experimental *voltage-clamp* utilizando a configuração de células inteira foi estabelecido na plataforma automatizada ScreenPatch® 384P (SP384PE, Nanion Technologies, Livingston, NJ) e o registro dos resultados foi realizado com um Nanion 384-well Patch Clamp chip (NPC) (Nanion Technologies, Livingston, NJ).

10 **[0147]** Compostos de Fórmula I foram diluídos em oito concentrações na solução extracelular composta por solução fisiológica salina, tamponada com HEPES (mM): NaCl, 137; KCl, 4; CaCl₂, 3,8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; Glicose, 10; pH 7,4. A solução extracelular é composta por (mM) CsCl, 50; CsF, 90; MgCl₂, 5; EGTA, 5; HEPES, 10; pH 7,2. A duração da exposição de cada composto com as células expressando Nav 1.7 ou Nav 1.8, foi de, pelo menos, cinco minutos e os ensaios foram realizados a temperatura ambiente.

15 **[0148]** As medidas das correntes de sódio do Nav 1.8 e Nav 1.7 foram obtidas utilizando o protocolo de voltagem descrito abaixo.

20 **[0149]** Uma voltagem holding de -100 mV foi estabelecida seguida por uma etapa de voltagem de inativação a -40 mV por 8 segundos, seguido por uma etapa de -100 mV por 20 ms, seguida de uma etapa de 20 ms para 10 mV para Nav 1.8 ou 0 mV para Nav 1.7 (TP1A) antes de retornar para a voltagem de holding de -100 mV.

[0150] O protocolo foi repetido em uma frequência de 0,05 Hz e a amplitude da corrente foi quantificada ao longo do registro da fase TP1A. A variação na amplitude do pico da corrente foi avaliada de acordo com a Fórmula descrita abaixo, após a exposição das células expressando os canais, a cada concentração dos diferentes compostos:

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

onde $I_{\text{TP1A, basal}}$ e $I_{\text{TP1A, molécula}}$ representam os picos de entrada de correntes de sódio no TP1A antes da exposição ao composto e na presença do composto, respectivamente.

[0151] A diminuição na amplitude do pico da corrente, após a exposição das células aos compostos, foi utilizada para calcular a percentagem de bloqueio relativo dos canais em relação ao controle positivo de acordo com a Fórmula abaixo:

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

onde %V e % CP representam as médias dos valores da inibição da corrente com um veículo (DMSO) e controles positivos, respectivamente. As correntes de sódio do controle positivo foram consideradas como 100%.

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

onde [Teste] representa a concentração da molécula avaliada, IC_{50} é a concentração do composto que gera metade da inibição máxima, N é o coeficiente de Hill e % Bloqueio' é a porcentagem da corrente do canal de sódio (Nav 1.8 e Nav 1.7) bloqueado em cada concentração da molécula avaliada. Os dados foram obtidos por regressão não linear (*nonlinear least squares*) com XLfit para Excel (Microsoft, Redmond, WA).

[0152] Os compostos foram testados em pelo menos um ensaio para obtenção do valor de IC_{50} . Para os compostos que foram testados em dois ou mais ensaios, os resultados são descritos como a média dos valores de IC_{50} .

[0153] A Tabela 5 apresenta a eficácia *in vitro* de compostos selecionados frente a Nav1.8 e Nav1.7. Valores de IC_{50} menores que 500 nM estão representados com a legenda (+++); valores de IC_{50} entre 500 nM e 1000 nM estão representados com a legenda (++) , valores de IC_{50} maiores que 1000 nM são demonstrados com a simbologia (+).

Tabela 13. Valores de IC_{50} dos compostos da presente invenção nos canais Nav 1.8 e Nav 1.7.

Nº do composto	Nav1.8 IC_{50} (nM)	Nav1.7 IC_{50} (nM)
1	+	+

Nº do composto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
2	+++	+
3	+++	+++
4	+++	++
5	+++	+
6	+	+
7	+	+
8	+	+
9	+++	+
10	+++	+
11	+++	++
12	+++	+
13	+++	+
14	+++	+
15	+++	+++
16	+	+
17	+++	+
18	+++	++
19	+	+
20	+	+
21	+	+
22	+	+
23	+	+
24	+	+
25	++	+
26	+++	++
27	+++	+
28	+++	+
29	+	+
30	+++	+

Nº do composto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
31	++	+
32	++	+
33	+++	+
34	+	+
35	+++	+
36	+++	+
37	+++	+
38	+++	+
39	+++	+
40	+++	+
41	+++	+
42	+++	+
43	+	+
44	+	+
45	+	+
46	+	+
47	+	+
48	+	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
52	+	+
53	+	+
54	+	+
55	+++	++
56	+++	++
57	+	+
58	+	+
59	+	+

Nº do composto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
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	+	+

Nº do composto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
89	+++	+
90	++	+
91	+	+
92	+++	+
93	+	+
94	+	+
95	++	+
96	+++	+++
97	+++	+
98	+	+
99	+++	+
100	+++	+
101	+	+
102	+++	+
103	++	+
104	+++	+
105	++	+
106	+	+
107	+	+
108	+	+
109	+++	+
110	+++	++
111	+	+
112	+++	+
113	+++	+
114	++	+
115	+	+
116	+++	+
117	+	+

Nº do composto	Nav1.8 IC ₅₀ (nM)	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)
118	+++	+
119	+++	+
120	+	+
121	+++	+
122	+	+
123	+	+
124	+	+
125	+	+

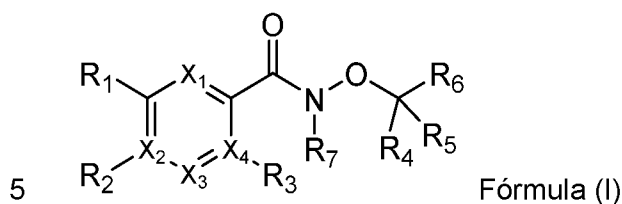
[0154] A partir desses resultados, fica comprovada a atividade bloqueadora de Nav 1.7 e/ou 1.8, cuja aplicação é prontamente realizada por aqueles versados na técnica em composições farmacêuticas, que podem compreender um ou mais dos referidos compostos de Fórmula I, kits, além de usos no tratamento de patologias relacionadas a dor.

[0155] Em particular, tais resultados indicam a possibilidade de uso dos compostos de Fórmula (I) na preparação de medicamentos para tratamento de condições como dor neuropática periférica, neuropatia induzida por quimioterapia, dor regional complexa, neuropatia relacionada à infecção viral, neuropatia secundária à infiltração de tumor, neuropatia diabética, dor do membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo e neuralgia pós-cirúrgica.

[0156] Deve-se compreender que as concretizações descritas acima são meramente ilustrativas e que diversas modificações podem ser realizadas por um técnico no assunto às mesmas sem que se afaste do escopo da presente invenção. Consequentemente, a presente invenção não deve ser considerada limitada às concretizações exemplificativas descritas no presente pedido.

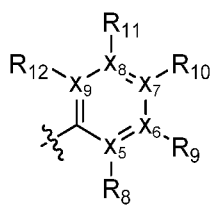
REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, **caracterizado por** ser de Fórmula (I)



ou um sal, hidrato, solvato, éster e isômero farmacologicamente aceitável deste, em que:

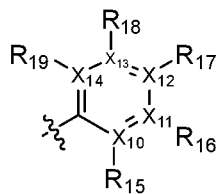
- X_1 , X_2 , X_3 e X_4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH, COH ou nitrogênio em que
- quando pelo menos um dos substituintes X_2 , X_4 é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_2 , R_3) é nulo;
- R_1 é:



- X_5 , X_6 , X_7 , X_8 e X_9 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio, em que
- quando pelo menos um dos substituintes X_5 - X_9 é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_8 - R_{12}) é nulo;
- R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, haloalcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, hidróxi, azetidinióxi, azetidinióxi C_1 - C_3 , alquilazetidinióxi C_1 - C_6 , alquilazetidinióxi C_1 - C_6 , alquilsulfonila C_1 - C_6 , alcóxi C_1 - C_2 contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ^2H , mas não se limitando ao mesmo;
- R_2 e R_3 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, amina, hidróxi, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificado;
- R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, haloalquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada;
- R_6 é selecionado do grupo consistindo de arila, piridinila ou piridinila substituída,

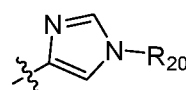
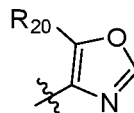
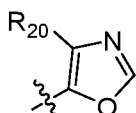
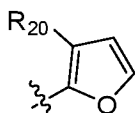
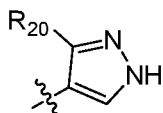
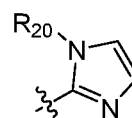
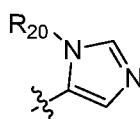
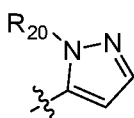
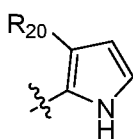
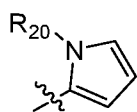
ou R₁₃ ou R₁₄, em que

- R₁₃ é:

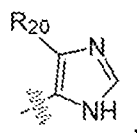


, em que:

- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃ e X₁₄ são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio;
- quando pelo menos um dos substituintes X₁₀-X₁₄ é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R₁₅-R₁₉) é nulo;
- R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ e R₁₉ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C₁-C₆ linear ou ramificada, cicloalquila C₃-C₇, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalcóxi C₃-C₆, hidroxialquila C₁-C₆ linear ou ramificada, aminoalquila C₁-C₆ linear ou ramificado, alcóxi C₁-C₂ contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ²H, mas não se limitando ao mesmo;
- R₁₄ é selecionado do grupo consistindo de:



15



20

em que R₂₀ é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, hidroxialquila C₁-C₆ linear ou ramificado, alquila C₁-C₆ linear ou ramificado, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalcóxi C₃-C₇ saturado ou insaturado, haloalcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, nitrila, carboxila, carboxialquila éster C₁-C₆, amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, aminoalquil C₁-C₆ linear ou ramificado, sulfonamida, alquilsulfonilamida C₁-C₆, *N,N*-dialquilsulfonilamida C₁-C₆, sulfonila, alquilsulfonila C₁-C₆, sulfinila, alquilsulfinila C₁-C₆, azetidinilóxi, azetidinilalcóxi C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, hidroxiazetidinila;

- R₇, é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e

alquila C₁-C₆ linear ou ramificada.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por ser** selecionado do grupo consistindo em:

N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 1);

5 *N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-metoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 2);

N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-isopropoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 3);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluorobenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 4);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((3-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 5);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 6);

10 6-(4-etoxifenil)-*N*-((3-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 7);

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

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 9);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-isopropoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 10);

N-((2-cloro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 11);

15 6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 12);

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

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 14);

N-((2-ciclopropil-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 15);

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-hidroxil-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 16);

20 *N*-((5-(1-aminoetil)-2-fluorobenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 17);

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

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

N-((3,5-dimetoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 20);

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

25 6-(4-(azetidin-3-iloxi)fenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 22);

6-(4-(azetidin-3-ilmetoxi)fenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 23);

30 6-(4-(2-(azetidin-3-il)etoxi)fenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 24);

N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)oxi)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 25);

- N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 26);
- N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-(2-(1-metilazetidin-3-il)etoxi)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 27);
- 5 6-(4-(difluorometoxi)fenil)-*N*-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 28);
- N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(4-(metilsulfinil)fenil)pirazina-2-carboxamida (Composto 29);
- N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 30);
- N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-isopropoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 31);
- 10 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluorobenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 32);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 33);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 34);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 35);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 36);
- 15 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 37);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 38);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 39);
- 20 *N*-((5-(dimetilamino)-2-fluorobenzil)oxi)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 40);
- N*-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 41);
- N*-((5-(dimetilamino)-2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 42);
- 25 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-hidroxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 43);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-hidroxi-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 44);
- N*-((5-(1-aminoetil)-2-fluorobenzil)oxi)-6-(6-etoxipiridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 45);
- 30 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 46);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((5-metoxi-2-metilbenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 47);
- 6-(6-(etoxi-d5)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto

48);

6-(6-(etoxi-2,2,2-d₃)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 49);

5 6-(6-(etoxi-1,1-d₂)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto
50);

6-(6-(etoxi-1,1-d₂)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto
51);

6-(6-(etoxi-2,2,2-d₃)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d₃)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 52);

10 6-(6-(etoxi-d₅)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d₃)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 53);

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

15 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d₃)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto
55);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d₃)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto
56);

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

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

20 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((4-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 59);

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

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

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

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

25 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 64);

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

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxifuran-2-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 66);

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

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

30 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 69);

N-((2-fluorobenzil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 70);

N-((3-metoxibenzil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 71);

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

- N*-(piridin-3-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 73);
N-(piridin-4-ilmetoxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 74);
N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 75);
- 5 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 76);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 77);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 78);
- 10 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 79);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((5-(dimetilamino)-2-fluorobenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 80);
- 15 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((3-(1-hidroxietil)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 81);
6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d3)benzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 82);
N-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-6-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Composto 83);
- 20 6-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 84);
6-(4-etoxi-3-hidroxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 85);
6-(6-etoxi-4-hidroxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 86);
- 25 6-(6-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 87);
N-((3,5-dimetoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 88);
6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 89);
N-((3,5-dimetoxibenzil)oxi)-6-(4-etoxifenil)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 90);
- 30 6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 91);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 92);
6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-3-hidroxipirazina-2-carboxamida (Composto 93);

- 5-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 94);
- 3-amino-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida
(Composto 95);
- 5 6-(6-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 96);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-3-fluoro-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 97);
- 6'-etoxi-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[2,3'-bipiridine]-6-carboxamida (Composto 98);
- 10 6'-etoxi-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridine]-6-carboxamida (Composto 99);
- 6'-etoxi-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[3,3'-bipiridine]-5-carboxamida (Composto 100);
- 2-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-4-carboxamida (Composto 101);
- 2-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida
(Composto 102);
- 15 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-2-carboxamida (Composto 103);
- 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-2-carboxamida (Composto 104);
- 4-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirimidina-2-carboxamida (Composto 105);
- 6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridine]-6-carboxamida
(Composto 106);
- 20 6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridine]-6-carboxamida
(Composto 107);
- 6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-[2,3'-bipiridine]-6-carboxamida
(Composto 108);
- 6'-(difluorometoxi)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-[3,3'-bipiridine]-5-carboxamida (Composto 109);
- 25 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)pirimidina-4-carboxamida
(Composto 110);
- 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi) pirimidina-4-
carboxamida (Composto 111);
- 30 2-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi) pirimidina-4-
carboxamida (Composto 112);
- 3-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi) pirazina-2-
carboxamida (Composto 113);
- 3-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi) pirazina-2-

carboxamida (Composto 114);

5-amino-6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi) pirazina-2-carboxamida (Composto 115);

5 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-fluoro-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 116);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-5-fluoro-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 117);

3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-1,2,4-triazina-5-carboxamida (Composto 118);

10 5-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-1,2,4-triazina-3-carboxamida (Composto 119);

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

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

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

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

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

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

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

6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluoro-5-metoxifenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 127);

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

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

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

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

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

25 6-(4-etoxifenil)-*N*-((2-fluorofenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 133);

6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-(metoxi-d3)fenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 134);

(*R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 135);

30 (*S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 136);

6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-(2-fluoro-5-metoxifenil)propan-2-il)oxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 137);

- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 138);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 139);
- 5 (R)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 140);
- (S)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 141);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxifenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 142);
- (R)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 143);
- (S)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 144);
- 10 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluorofenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 145);
- (R)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi-2,2,2-d3)pirazina-2-carboxamida (Composto 146);
- (S)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etoxi-2,2,2-d3)pirazina-2-carboxamida (Composto 147);
- 15 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 148);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 149);
- 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 150);
- 20 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 151);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((3-metoxifenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 152);
- (R*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 153);
- 25 (S*)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etoxi)pirazina-2-carboxamida (Composto 154);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluorofenil)metoxi-d2)pirazina-2-carboxamida (Composto 155);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 156);
- 6-(6-etoxipiridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 157);
- 30 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxibenzil)oxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 158); e
- 6-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-*N*-((2-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-*N*-metilpirazina-2-carboxamida (Composto 159).

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por** ser bloqueador dos canais de sódio dependentes de voltagem Nav 1.7 e/ou Nav 1.8.

4. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, **caraterizada por** compreender uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos de Fórmula (I) ou de um sal, hidrato, solvato e isômero farmaceuticamente aceitável deste(s), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

5. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 4, **caraterizada por** ser formulada como uma composição oral, sublingual, nasal, parenteral, injetável, submuscular, tópica, transdérmica, ocular ou retal.

6. USO DE COMPOSTO(S) DE FÓRMULA (I), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** ser para preparar um medicamento para tratar patologias relacionadas à dor neuropática.

7. USO, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelas** ditas patologias serem selecionadas do grupo consistindo em dor neuropática periférica, neuropatia induzida por quimioterapia, dor regional complexa, neuropatia relacionada à infecção viral, neuropatia secundária à infiltração de tumor, neuropatia diabética, dor do membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo e neuralgia pós-cirúrgica.

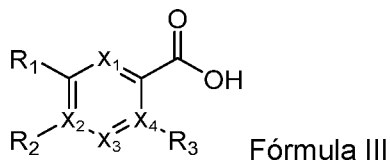
8. MÉTODO DE TRATAMENTO, PREVENÇÃO, ALÍVIO, SUPRESSÃO E/OU CONTROLE de patologias relacionadas à dor neuropática **caracterizado pela** administração de uma quantidade efetiva de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal, hidrato, solvato e isômero farmaceuticamente aceitável deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** ser para o tratamento ou profilaxia de dor neuropática periférica, neuropatia induzida por quimioterapia, dor regional complexa, neuropatia relacionada à infecção viral, neuropatia secundária à infiltração de tumor, neuropatia diabética, dor do membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo e neuralgia pós-cirúrgica.

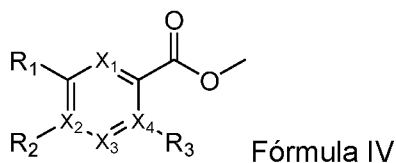
10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, **caracterizado por** a administração do pelo menos um composto de Fórmula (I) ser selecionada do grupo compreendendo via oral, sublingual, nasal, parenteral, injetável, submuscular, tópica, transdérmica, ocular e retal.

11. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSTO DE FÓRMULA GERAL (I), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** compreender as etapas:

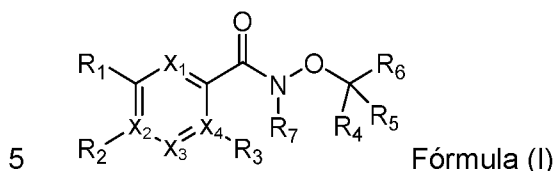
(a) formação do intermediário de Fórmula III:



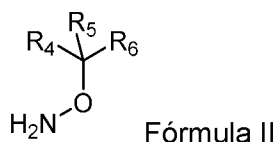
a partir da reação de hidrólise de um intermediário de Fórmula IV:



(b) obtenção de composto Fórmula I;



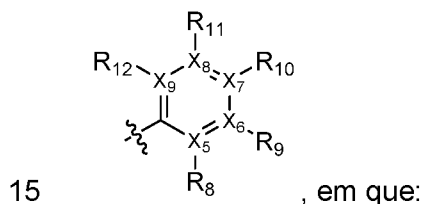
a partir da reação com os intermediários de Fórmula II:



e Fórmula III, com ou sem presença de catalisador e um solvente adequado;

em que,

- 10 - X_1 , X_2 , X_3 e X_4 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH, COH ou nitrogênio; em que:
- quando pelo menos um dos substituintes X_2 , X_4 é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_2 , R_3) é nulo;
 - R_1 é:



- X_5 , X_6 , X_7 , X_8 e X_9 são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio; em que:
 - quando pelo menos um dos substituintes X_5 - X_9 é nitrogênio ou CH, o R correspondente (R_8 - R_{12}) é nulo; e
- 20 - R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1 - C_6 linear ou ramificada, alcóxi C_1 - C_6 linear ou ramificado,

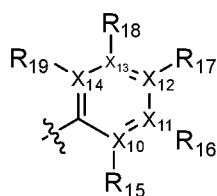
hidróxi, haloalcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, azetidinilóxi, azetidinilalcóxi C₁-C₆, alquilazetidinilóxi C₁-C₆, alquilsulfonila, alcóxi C₁-C₂ contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ²H, mas não se limitando ao mesmo;

- R₂ e R₃ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, amina, hidróxi, alcóxi C₁-C₆ e alquila C₁-C₆

- R₄ e R₅ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, haloalquila C₁-C₆ linear ou ramificada, alquila C₁-C₆ linear ou ramificada;

- R₆ é selecionado do grupo consistindo de arila, piridinila ou piridinila substituído, ou R₁₃ ou R₁₄:

- R₁₃ é:



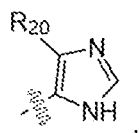
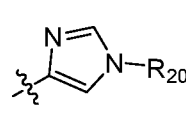
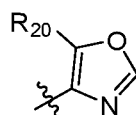
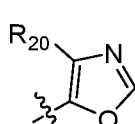
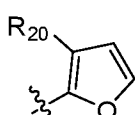
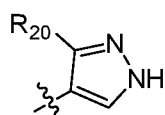
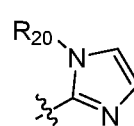
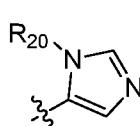
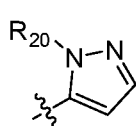
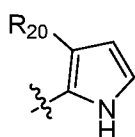
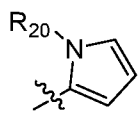
, em que:

- X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃ e X₁₄ são independentemente selecionados do grupo consistindo em carbono, CH ou nitrogênio; em que:

- quando pelo menos um dos substituintes X₁₀-X₁₄ é N ou CH, o R correspondente (R₁₅-R₁₉) é nulo; e

- R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ e R₁₉ são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C₁-C₆ linear ou ramificada, cicloalquila C₃-C₇, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalcóxi C₃-C₆, hidroxialquila C₁-C₆ linear ou ramificada, aminoalquila C₁-C₆ linear ou ramificado, alcóxi C₁-C₂ contendo um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos como, por exemplo, isótopo de hidrogênio ²H, mas não se limitando ao mesmo;

- R₁₄ é selecionado do grupo consistindo de:



em que R₂₀ é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio,

hidróxi, hidroxialquila C₁-C₆ linear ou ramificado, alquila C₁-C₆ linear ou ramificado, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, cicloalcóxi C₃-C₇ saturado ou insaturado, haloalcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, nitrila, carboxila, carboxialquila éster C₁-C₆, amina, *N*-alquilamina, *N,N*-dialquilamina, aminoalquil C₁-C₆ linear ou ramificado, sulfonamida, alquilsulfonilamida C₁-C₆, *N,N*-dialquilsulfonilamida C₁-C₆, sulfonila, alquilsulfonila C₁-C₆, sulfinila, alquilsulfinila C₁-C₆, azetidinilóxi, azetidinilalcóxi C₁-C₃, alcóxi C₁-C₆ linear ou ramificado, hidroxiazetidinila; e

- R₇, é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila C₁-C₆ linear ou ramificada.

12. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado por** compreender adicionalmente uma etapa (c) de formação de composto de Fórmula (I) em que R₇ é alquila C₁-C₆ linear ou ramificada a partir da reação de substituição nucleofílica de um composto obtido na etapa (b), com haletos de alquila C₁-C₆ linear ou ramificada em presença de base inorgânica e solventes apróticos polares.

13. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 12, **caracterizado por** na etapa (b) o dito catalisador ser selecionado dentre ácido clorídrico concentrado, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ou combinações destes e o dito solvente é selecionado dentre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, álcoois, ou combinações destes.

14. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 13, **caracterizado por** na etapa (c) a dita base inorgânica ser selecionada dentre K₂CO₃ ou NaH.

15. KIT, **caracterizado por** compreender uma composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 4 e um dispositivo de aplicação.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2024/050027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 233/64(2006.01)i; **C07C 15/00**(2006.01)i; **C07C 15/12**(2006.01)i; **C07D 213/00**(2006.01)i; **C07D 401/00**(2006.01)i; **C07D 403/00**(2006.01)i; **A61K 31/166**(2006.01)i; **A61K 31/435**(2006.01)i; **A61K 31/495**(2006.01)i; **A61K 31/609**(2006.01)i; **A61P 25/02**(2006.01)i; **A61P 25/04**(2006.01)i; **A61P 29/00**(2006.01)i

CPC: C07C 233/64, C07C 15/00, C07C 15/12, C07D 213/00, C07D 401/00, C07D 403/00, A61K 31/166, A61K 31/435, A61K 31/495, A61K 31/609; A61P 25/02, A61P 25/04, A61P 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 233/64; C07C 15/00; C07C 15/12; C07D 213/00; C07D 401/00; C07D 403/00; A61K 31/166; A61K 31/435; A61K 31/495; A61K 31/609; A61P 25/02; A61P 25/04; A61P 29/00

CPC: C07C 233/64, C07C 15/00, C07C 15/12, C07D 213/00, C07D 401/00; C07D 403/00, A61K 31/166, A61K 31/435, A61K 31/495, A61K 31/609; A61P 25/02, A61P 25/04, A61P 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Database INPI-BR; Periódicos Capes

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Derwent Innovation; REGISTRY, CAPLUS, MARPAT (STN®); ESPACENET

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012129562 A2 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]) 27 September 2012 (2012-09-27) See abstract; paragraphs 0002, 0076 and 0284; claims.	1-7, 11-15
X	WO 2015048547 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]) 02 April 2015 (2015-04-02) See abstract; description, paragraphs 0214-0234; claims.	1-7, 11-15
X	WO 03051366 A2 (ABBOTT LAB [US]) 26 June 2003 (2003-06-26) See abstract; description, pages 25 and 26; claims.	1-7, 11-15
X A	WO 2006006569 A1 (NIHON NOHYAKU CO LTD [JP]) 19 January 2006 (2006-01-19) See abstract and claims.	1-5, 11-15 6-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 April 2024

Date of mailing of the international search report

29 April 2024

Name and mailing address of the ISA/BR

National Institute of Industrial Property (Brazil)
Rua Mayrink Veiga, 9, 6º andar, CEP 20.090-910 Rio de Janeiro – RJ
Brazil

Telephone No. (55 21) 3037-3742, 3037-3984

Authorized officer

Rodinelli OLIVEIRA

Telephone No. +55 21 3037 4528 - 3037 3319

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2024/050027

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2012151567 A1 (ST JUDE CHILDRENS RES HOSPITAL) 08 November 2012 (2012-11-08) See abstract; description, pages 155, 158, 159, 160, 161, 168 and 198; claims.	1-5, 11-15 6-7
X A	WO 2006065204 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]) 22 June 2006 (2006-06-22) See abstract and claims.	1-5, 11-15 6-7
X A	WO 0151456 A2 (TULARIK INC [US]) 19 July 2001 (2001-07-19) See abstract and claims.	1-5, 11-15 6-7
X A	WO 2008096005 A1 (BASF SE [DE]) 14 August 2008 (2008-08-14) See abstract and claims.	1-5, 11-15 6-7
X A	WO 2010099279 A1 (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 02 September 2010 (2010-09-02) See abstract and claims.	1-5, 11-15 6-7
X A	JP 2004203871 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 22 July 2004 (2004-07-22) See abstract and claims.	1-5, 11-15 6-7
X A	US 4607053 A (SQUIBB & SONS INC [US]) 19 August 1986 (1986-08-19) See abstract and claims.	1-5, 11-15 6-7
X A	CN 108503501 A (UNIV ZHEJIANG TECHNOLOGY) 07 September 2018 (2018-09-07) See abstract and claims.	1-5, 11-15 6-7
A	WO 2020138271 A1 (RAQUALIA PHARMA INC [JP]) 02 July 2020 (2020-07-02) The whole document	1-7, 11-15
A	WO 2018235851 A1 (RAQUALIA PHARMA INC [JP]) 27 December 2018 (2018-12-27) The whole document	1-7, 11-15
A	Lopes, A.B.; Miguez, E.; Kümmerle, A.E.; Rumjanek, V.M.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J. Characterization of Amide Bond Conformers for a Novel Heterocyclic Template of N-acylhydrazone Derivatives. Molecules 2013, 18, 11683-11704. https://doi.org/10.3390/molecules181011683	1-7, 11-15
A	da Silva YK, Augusto CV, de Castro Barbosa ML, de Albuquerque Melo GM, de Queiroz AC, de Lima Matos Freire Dias T, Júnior WB, Barreiro EJ, Lima LM, Alexandre-Moreira MS. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazine N-acylhydrazone derivatives designed as novel analgesic and anti-inflammatory drug candidates. Bioorg Med Chem. 2010 Jul 15;18(14):5007-15. doi: 10.1016/j.bmc.2010.06.002. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20598893.	1-7, 11-15
A	US 2008300240 A1 (OMEROS CORP [US]) 04 December 2008 (2008-12-04) The whole document	1-7, 11-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2024/050027

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **8-10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 8-10 contain subject matter that falls under the provisions of PCT Rule 39.1(iv) concerning methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2024/050027

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2012129562	A2	27 September 2012	WO	2012129562	A3	31 January 2013
				US	2017112843	A1	27 April 2017
				US	10166237	B2	01 January 2019
				US	2014113012	A1	24 April 2014
				US	9464065	B2	11 October 2016
WO	2015048547	A2	02 April 2015	WO	2015048547	A3	18 June 2015
				US	2015087673	A1	26 March 2015
WO	03051366	A2	26 June 2003	WO	03051366	A3	25 March 2004
				US	2003187026	A1	02 October 2003
				US	2003199511	A1	23 October 2003
				US	6831175	B2	14 December 2004
WO	2006006569	A1	19 January 2006	NONE			
WO	2012151567	A1	08 November 2012	US	2014079666	A1	20 March 2014
				US	9328075	B2	03 May 2016
WO	2006065204	A1	22 June 2006	EP	1831170	A1	12 September 2007
				EP	1831170	A4	14 October 2009
				JP	2008523139	A	03 July 2008
				US	2008287399	A1	20 November 2008
WO	0151456	A2	19 July 2001	WO	0151456	A3	20 December 2001
				AT	E376996	T1	15 November 2007
				AU	3972501	A	24 July 2001
				CA	2397575	A1	19 July 2001
				DE	60131138	D1	13 December 2007
				DE	60131138	T2	14 August 2008
				EP	1246795	A2	09 October 2002
				EP	1246795	B1	31 October 2007
				ES	2293980	T3	01 April 2008
				JP	2003519676	A	24 June 2003
				US	2002045749	A1	18 April 2002
				US	6780858	B2	24 August 2004
				US	2004235911	A1	25 November 2004
				US	7053234	B2	30 May 2006
				US	2006270651	A1	30 November 2006
				US	7148259	B1	12 December 2006
WO	2008096005	A1	14 August 2008	AR	065288	A1	27 May 2009
				AT	E542421	T1	15 February 2012
				AU	2008212764	A1	14 August 2008
				AU	2008212764	B2	29 November 2012
				BR	PI0807864	A2	17 June 2014
				BR	PI0807864	A8	08 March 2016
				BR	PI0807864	B1	02 February 2021
				CA	2675627	A1	14 August 2008
				CA	2675627	C	22 April 2014
				CL	2008000395	A1	04 July 2008
				CR	10984	A	15 October 2009
				CY	1112576	T1	10 February 2016
				DK	2117297	T3	21 May 2012
				EA	200901081	A1	26 February 2010
				EA	017040	B1	28 September 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2024/050027

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
					EC	SP099615	A	30 October 2009
					EP	2117297	A1	18 November 2009
					EP	2117297	B1	25 January 2012
					ES	2378909	T3	19 April 2012
					HR	P20120198	T1	31 March 2012
					JP	2010518050	A	27 May 2010
					JP	5523838	B2	18 June 2014
					KR	20090118962	A	18 November 2009
					KR	101488034	B1	30 January 2015
					MX	2009007733	A	08 October 2009
					PE	20081754	A1	31 January 2009
					PL	2117297	T3	31 July 2012
					PT	2117297	E	08 February 2012
					RS	52230	B	31 October 2012
					SI	2117297	T1	30 March 2012
					TW	200901889	A	16 January 2009
					UA	97973	C2	10 April 2012
					US	2010113543	A1	06 May 2010
					US	8859607	B2	14 October 2014
					ZA	200906209	B	24 November 2010
					WO	2010099279	A1	02 September 2010
					AR	075635	A1	20 April 2011
					BR	PI1008770	A2	25 August 2015
					BR	PI1008770	B1	21 February 2017
					BR	PI1008770	B8	31 July 2018
					CA	2750539	A1	02 September 2010
					EP	2421832	A1	29 February 2012
					EP	2421832	B1	18 December 2013
					MX	2011009024	A	29 September 2011
					PL	2421832	T3	30 May 2014
					US	2010222221	A1	02 September 2010
					US	8536331	B2	17 September 2013
					US	2013324412	A1	05 December 2013
					US	8889694	B2	18 November 2014
					JP	2004203871	A	22 July 2004
					US	4607053	A	19 August 1986
					AU	4254685	A	21 November 1985
					AU	586973	B2	03 August 1989
					DE	3587460	D1	26 August 1993
					DE	3587460	T2	17 February 1994
					DK	217385	D0	15 May 1985
					DK	217385	A	18 November 1985
					EP	0161939	A2	21 November 1985
					EP	0161939	A3	08 October 1986
					EP	0161939	B1	21 July 1993
					ES	8609201	A1	01 September 1986
					ES	8704872	A1	16 April 1987
					ES	8800129	A1	16 October 1987
					ES	8802378	A1	16 May 1988
					ES	8706604	A1	01 July 1987
					ES	8706605	A1	01 July 1987
					ES	8706606	A1	01 July 1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2024/050027

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				FI	851970	L		18 November 1985	
				GR	851203	B		25 November 1985	
				HU	T37742	A		28 February 1986	
				HU	200594	B		28 July 1990	
				IL	75223	A		31 May 1988	
				KR	850008660	A		21 December 1985	
				KR	910000855	B1		11 February 1991	
				NZ	212099	A		29 August 1989	
				PH	21267	A		28 September 1987	
CN	108503501	A	07 September 2018	CN	108503501	B		21 September 2021	
WO	2020138271	A1	02 July 2020	BR	112021008995	A2		10 August 2021	
				CA	3120268	A1		02 July 2020	
				CN	113164461	A		23 July 2021	
				EP	3902544	A1		03 November 2021	
				JP	2022515630	A		21 February 2022	
				KR	20210107698	A		01 September 2021	
				MX	2021007425	A		05 August 2021	
				TW	202038950	A		01 November 2020	
				US	2022048892	A1		17 February 2022	
WO	2018235851	A1	27 December 2018	AU	2018289731	A1		14 November 2019	
				AU	2018289731	B2		18 November 2021	
				BR	112019021736	A2		05 May 2020	
				CA	3059687	A1		27 December 2018	
				CN	110612285	A		24 December 2019	
				CN	110612285	B		04 April 2023	
				DK	3487839	T3		18 January 2021	
				EP	3487839	A1		29 May 2019	
				EP	3487839	A4		18 March 2020	
				EP	3487839	B1		23 December 2020	
				ES	2851004	T3		02 September 2021	
				HU	E053460	T2		28 June 2021	
				JP	6592702	B1		23 October 2019	
				JP	2019532911	A		14 November 2019	
				KR	20200015888	A		13 February 2020	
				KR	102577137	B1		11 September 2023	
				MX	2019012635	A		11 December 2019	
				PH	12019502850	A1		28 September 2020	
				PL	3487839	T3		14 June 2021	
				PT	3487839	T		11 February 2021	
				RU	2019133530	A		20 July 2021	
				RU	2019133530	A3		04 August 2021	
				RU	2768149	C2		23 March 2022	
				SG	11201909793Y	A		28 November 2019	
				TW	201904944	A		01 February 2019	
				TW	I769266	B		01 July 2022	
				US	2020016135	A1		16 January 2020	
				US	11154544	B2		26 October 2021	
				ZA	201906888	B		24 February 2021	
US	2008300240	A1	04 December 2008	US	7786139	B2		31 August 2010	
				US	2011021509	A1		27 January 2011	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2024/050027

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 8278327 B2	02 October 2012

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Pedido internacional N°

PCT/BR2024/050027

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

C07C 233/64(2006.01)i; **C07C 15/00**(2006.01)i; **C07C 15/12**(2006.01)i; **C07D 213/00**(2006.01)i; **C07D 401/00**(2006.01)i; **C07D 403/00**(2006.01)i; **A61K 31/166**(2006.01)i; **A61K 31/435**(2006.01)i; **A61K 31/495**(2006.01)i; **A61K 31/609**(2006.01)i; **A61P 25/02**(2006.01)i; **A61P 25/04**(2006.01)i; **A61P 29/00**(2006.01)i

CPC: C07C 233/64, C07C 15/00, C07C 15/12, C07D 213/00, C07D 401/00, C07D 403/00, A61K 31/166, A61K 31/435, A61K 31/495, A61K 31/609; A61P 25/02, A61P 25/04, A61P 29/00

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou com a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

C07C 233/64; C07C 15/00; C07C 15/12; C07D 213/00; C07D 401/00; C07D 403/00; A61K 31/166; A61K 31/435; A61K 31/495; A61K 31/609; A61P 25/02; A61P 25/04; A61P 29/00

CPC: C07C 233/64, C07C 15/00, C07C 15/12, C07D 213/00, C07D 401/00; C07D 403/00, A61K 31/166, A61K 31/435, A61K 31/495, A61K 31/609; A61P 25/02, A61P 25/04, A61P 29/00

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Database INPI-BR; Periódicos Capes

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se possível, termos usados na pesquisa)

Derwent Innovation; REGISTRY, CAPLUS, MARPAT (STN®); ESPACENET

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação das partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
X	WO 2012129562 A2 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]) 27 de Setembro de 2012 (2012-09-27) Ver resumo; parágrafos 0002, 0076 e 0284; quadro reivindicatório.	1-7, 11-15
X	WO 2015048547 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]) 02 de Abril de 2015 (2015-04-02) Ver resumo; parágrafos 0214-0234 do relatório descritivo; e quadro reivindicatório.	1-7, 11-15
X	WO 03051366 A2 (ABBOTT LAB [US]) 26 de Junho de 2003 (2003-06-26) Ver resumo; páginas 25 e 26 do relatório descritivo; quadro reivindicatório.	1-7, 11-15



Outros documentos estão listados na continuação do Quadro C.



Ver o anexo relativo à família de patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

“A” documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

“D” documento citado pelo requerente no pedido internacional

“E” pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

“L” documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou citado para determinar a data de publicação de outra citação ou por outra razão especial (especificar)

“O” documento referente a uma divulgação oral, por uso, exibição ou outros meios

“P” documento publicado antes da data do depósito internacional, porém depois da data de prioridade reivindicada

“T” documento publicado depois da data do depósito internacional ou da data de prioridade e que não conflitua com o pedido, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção

“X” documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada como implicando uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente

“Y” documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada como implicando uma atividade inventiva quando o documento é combinado com um ou mais de um outro documento, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto

“&” documento membro da mesma família de patentes

Data da conclusão da pesquisa internacional

23 de Abril de 2024

Data do envio do relatório de pesquisa internacional

29 de Abril de 2024

Nome e endereço postal da ISA:BR

**National Institute of Industrial Property (Brazil)
Rua Mayrink Veiga, 9, 6° andar,
CEP 20.090-910 Rio de Janeiro – RJ
Brazil**

N° de telefone: (55 21) 3037-3742, 3037-3984

Funcionário autorizado

Rodinelli OLIVEIRA

N° de telefone: +55 21 3037 4528 - 3037 3319

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação das partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
X A	WO 2006006569 A1 (NIHON NOHYAKU CO LTD [JP]) 19 de Janeiro de 2006 (2006-01-19) Ver resumo e quadro reivindicatório.	1-5, 11-15 6-7
X A	WO 2012151567 A1 (ST JUDE CHILDRENS RES HOSPITAL) 08 de Novembro de 2012 (2012-11-08) Ver resumo; páginas 155, 158, 159, 160, 161, 168 e 198 do relatório descritivo; e quadro reivindicatório.	1-5, 11-15 6-7
X A	WO 2006065204 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]) 22 de Junho de 2006 (2006-06-22) Ver resumo e quadro reivindicatório.	1-5, 11-15 6-7
X A	WO 0151456 A2 (TULARIK INC [US]) 19 de Julho de 2001 (2001-07-19) Ver resumo e quadro reivindicatório.	1-5, 11-15 6-7
X A	WO 2008096005 A1 (BASF SE [DE]) 14 de Agosto de 2008 (2008-08-14) Ver resumo e quadro reivindicatório.	1-5, 11-15 6-7
X A	WO 2010099279 A1 (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 02 de Setembro de 2010 (2010-09-02) Ver resumo e quadro reivindicatório.	1-5, 11-15 6-7
X A	JP 2004203871 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 22 de Julho de 2004 (2004-07-22) Ver resumo e quadro reivindicatório.	1-5, 11-15 6-7
X A	US 4607053 A (SQUIBB & SONS INC [US]) 19 de Agosto de 1986 (1986-08-19) Ver resumo e quadro reivindicatório.	1-5, 11-15 6-7
X A	CN 108503501 A (UNIV ZHEJIANG TECHNOLOGY) 07 de Setembro de 2018 (2018-09-07) Ver resumo e quadro reivindicatório.	1-5, 11-15 6-7
A	WO 2020138271 A1 (RAQUALIA PHARMA INC [JP]) 02 de Julho de 2020 (2020-07-02) Documento completo	1-7, 11-15
A	WO 2018235851 A1 (RAQUALIA PHARMA INC [JP]) 27 de Dezembro de 2018 (2018-12-27) Documento completo	1-7, 11-15
A	Lopes, A.B.; Miguez, E.; Kümmerle, A.E.; Rumjanek, V.M.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J. Characterization of Amide Bond Conformers for a Novel Heterocyclic Template of N-acylhydrazone Derivatives. Molecules 2013, 18, 11683-11704. https://doi.org/10.3390/molecules181011683	1-7, 11-15
A	da Silva YK, Augusto CV, de Castro Barbosa ML, de Albuquerque Melo GM, de Queiroz AC, de Lima Matos Freire Dias T, Júnior WB, Barreiro EJ, Lima LM, Alexandre-Moreira MS. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazine N-acylhydrazone derivatives designed as novel analgesic and anti-inflammatory drug candidates. Bioorg Med Chem. 2010 Jul 15;18(14):5007-15. doi: 10.1016/j.bmc.2010.06.002. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20598893.	1-7, 11-15

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoria*	Documentos citados, com indicação das partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
A	US 2008300240 A1 (OMEROS CORP [US]) 04 de Dezembro de 2008 (2008-12-04) Documento completo	1-7, 11-15

Quadro II **Observações quando algumas reivindicações não puderam ser objeto de pesquisa (Continuação do ponto 2 da primeira página)**

Este relatório de pesquisa internacional não foi formulado com relação a certas reivindicações, sob o Artigo 17.2).a), pelas razões seguintes:

1. ☒ Reivindicações Nº: **8-10**
porque estas se referem a matéria a respeito da qual esta Autoridade não está obrigada a realizar a pesquisa, a saber:
As reivindicações 8-10 contêm matéria incursa nas disposições da Regra 39.1 (iv) do PCT, sobre métodos de tratamento cirúrgico ou terapêutico do corpo humano ou animal.
2. ☐ Reivindicações Nº:
porque estas se referem a partes do pedido internacional que não estão de acordo com os requisitos estabelecidos, de tal forma que não foi possível realizar uma pesquisa significativa, especificamente:
3. ☐ Reivindicações Nº:
porque estas são reivindicações dependentes e não estão redigidas de acordo com os parágrafos segundo e terceiro da Regra 6.4.a).

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
Informação relativa a membros da família de patentes

Pedido internacional Nº

PCT/BR2024/050027

Documentos patentários citados no relatório de pesquisa				Data de publicação		Membro(s) da família de patentes		Data de publicação	
WO	2012129562	A2	27 de Setembro de 2012	WO	2012129562	A3	31 de Janeiro de 2013		
				US	2017112843	A1	27 de Abril de 2017		
				US	10166237	B2	01 de Janeiro de 2019		
				US	2014113012	A1	24 de Abril de 2014		
				US	9464065	B2	11 de Outubro de 2016		
WO	2015048547	A2	02 de Abril de 2015	WO	2015048547	A3	18 de Junho de 2015		
				US	2015087673	A1	26 de Março de 2015		
WO	03051366	A2	26 de Junho de 2003	WO	03051366	A3	25 de Março de 2004		
				US	2003187026	A1	02 de Outubro de 2003		
				US	2003199511	A1	23 de Outubro de 2003		
				US	6831175	B2	14 de Dezembro de 2004		
WO	2006006569	A1	19 de Janeiro de 2006	NENHUMA					
WO	2012151567	A1	08 de Novembro de 2012	US	2014079666	A1	20 de Março de 2014		
				US	9328075	B2	03 de Maio de 2016		
WO	2006065204	A1	22 de Junho de 2006	EP	1831170	A1	12 de Setembro de 2007		
				EP	1831170	A4	14 de Outubro de 2009		
				JP	2008523139	A	03 de Julho de 2008		
				US	2008287399	A1	20 de Novembro de 2008		
WO	0151456	A2	19 de Julho de 2001	WO	0151456	A3	20 de Dezembro de 2001		
				AT	E376996	T1	15 de Novembro de 2007		
				AU	3972501	A	24 de Julho de 2001		
				CA	2397575	A1	19 de Julho de 2001		
				DE	60131138	D1	13 de Dezembro de 2007		
				DE	60131138	T2	14 de Agosto de 2008		
				EP	1246795	A2	09 de Outubro de 2002		
				EP	1246795	B1	31 de Outubro de 2007		
				ES	2293980	T3	01 de Abril de 2008		
				JP	2003519676	A	24 de Junho de 2003		
				US	2002045749	A1	18 de Abril de 2002		
				US	6780858	B2	24 de Agosto de 2004		
				US	2004235911	A1	25 de Novembro de 2004		
				US	7053234	B2	30 de Maio de 2006		
				US	2006270651	A1	30 de Novembro de 2006		
US	7148259	B1	12 de Dezembro de 2006						
WO	2008096005	A1	14 de Agosto de 2008	AR	065288	A1	27 de Maio de 2009		
				AT	E542421	T1	15 de Fevereiro de 2012		
				AU	2008212764	A1	14 de Agosto de 2008		
				AU	2008212764	B2	29 de Novembro de 2012		
				BR	PI0807864	A2	17 de Junho de 2014		
				BR	PI0807864	A8	08 de Março de 2016		
				BR	PI0807864	B1	02 de Fevereiro de 2021		
				CA	2675627	A1	14 de Agosto de 2008		
				CA	2675627	C	22 de Abril de 2014		
				CL	2008000395	A1	04 de Julho de 2008		
				CR	10984	A	15 de Outubro de 2009		
				CY	1112576	T1	10 de Fevereiro de 2016		
				DK	2117297	T3	21 de Maio de 2012		
				EA	200901081	A1	26 de Fevereiro de 2010		
				EA	017040	B1	28 de Setembro de 2012		

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
Informação relativa a membros da família de patentes

Pedido internacional Nº

PCT/BR2024/050027

Documentos patentários citados no relatório de pesquisa			Data de publicação	Membro(s) da família de patentes		Data de publicação				
				EC	SP099615	A	30 de Outubro de 2009			
				EP	2117297	A1	18 de Novembro de 2009			
				EP	2117297	B1	25 de Janeiro de 2012			
				ES	2378909	T3	19 de Abril de 2012			
				HR	P20120198	T1	31 de Março de 2012			
				JP	2010518050	A	27 de Maio de 2010			
				JP	5523838	B2	18 de Junho de 2014			
				KR	20090118962	A	18 de Novembro de 2009			
				KR	101488034	B1	30 de Janeiro de 2015			
				MX	2009007733	A	08 de Outubro de 2009			
				PE	20081754	A1	31 de Janeiro de 2009			
				PL	2117297	T3	31 de Julho de 2012			
				PT	2117297	E	08 de Fevereiro de 2012			
				RS	52230	B	31 de Outubro de 2012			
				SI	2117297	T1	30 de Março de 2012			
				TW	200901889	A	16 de Janeiro de 2009			
				UA	97973	C2	10 de Abril de 2012			
				US	2010113543	A1	06 de Maio de 2010			
				US	8859607	B2	14 de Outubro de 2014			
				ZA	200906209	B	24 de Novembro de 2010			
WO	2010099279	A1	02 de Setembro de 2010	AR	075635	A1	20 de Abril de 2011			
				BR	PI1008770	A2	25 de Agosto de 2015			
				BR	PI1008770	B1	21 de Fevereiro de 2017			
				BR	PI1008770	B8	31 de Julho de 2018			
				CA	2750539	A1	02 de Setembro de 2010			
				EP	2421832	A1	29 de Fevereiro de 2012			
				EP	2421832	B1	18 de Dezembro de 2013			
				MX	2011009024	A	29 de Setembro de 2011			
				PL	2421832	T3	30 de Maio de 2014			
				US	2010222221	A1	02 de Setembro de 2010			
				US	8536331	B2	17 de Setembro de 2013			
				US	2013324412	A1	05 de Dezembro de 2013			
				US	8889694	B2	18 de Novembro de 2014			
				JP	2004203871	A	22 de Julho de 2004	NENHUMA		
				US	4607053	A	19 de Agosto de 1986	AU	4254685	A
AU	586973	B2	03 de Agosto de 1989							
DE	3587460	D1	26 de Agosto de 1993							
DE	3587460	T2	17 de Fevereiro de 1994							
DK	217385	D0	15 de Maio de 1985							
DK	217385	A	18 de Novembro de 1985							
EP	0161939	A2	21 de Novembro de 1985							
EP	0161939	A3	08 de Outubro de 1986							
EP	0161939	B1	21 de Julho de 1993							
ES	8609201	A1	01 de Setembro de 1986							
ES	8704872	A1	16 de Abril de 1987							
ES	8800129	A1	16 de Outubro de 1987							
ES	8802378	A1	16 de Maio de 1988							
ES	8706604	A1	01 de Julho de 1987							
ES	8706605	A1	01 de Julho de 1987							

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
Informação relativa a membros da família de patentes

Pedido internacional Nº

PCT/BR2024/050027

Documentos patentários citados no relatório de pesquisa			Data de publicação		Membro(s) da família de patentes		Data de publicação	
					ES	8706606	A1	01 de Julho de 1987
					FI	851970	L	18 de Novembro de 1985
					GR	851203	B	25 de Novembro de 1985
					HU	T37742	A	28 de Fevereiro de 1986
					HU	200594	B	28 de Julho de 1990
					IL	75223	A	31 de Maio de 1988
					KR	850008660	A	21 de Dezembro de 1985
					KR	910000855	B1	11 de Fevereiro de 1991
					NZ	212099	A	29 de Agosto de 1989
					PH	21267	A	28 de Setembro de 1987
CN	108503501	A	07 de Setembro de 2018	CN	108503501	B		21 de Setembro de 2021
WO	2020138271	A1	02 de Julho de 2020	BR	112021008995	A2		10 de Agosto de 2021
				CA	3120268	A1		02 de Julho de 2020
				CN	113164461	A		23 de Julho de 2021
				EP	3902544	A1		03 de Novembro de 2021
				JP	2022515630	A		21 de Fevereiro de 2022
				KR	20210107698	A		01 de Setembro de 2021
				MX	2021007425	A		05 de Agosto de 2021
				TW	202038950	A		01 de Novembro de 2020
				US	2022048892	A1		17 de Fevereiro de 2022
WO	2018235851	A1	27 de Dezembro de 2018	AU	2018289731	A1		14 de Novembro de 2019
				AU	2018289731	B2		18 de Novembro de 2021
				BR	112019021736	A2		05 de Maio de 2020
				CA	3059687	A1		27 de Dezembro de 2018
				CN	110612285	A		24 de Dezembro de 2019
				CN	110612285	B		04 de Abril de 2023
				DK	3487839	T3		18 de Janeiro de 2021
				EP	3487839	A1		29 de Maio de 2019
				EP	3487839	A4		18 de Março de 2020
				EP	3487839	B1		23 de Dezembro de 2020
				ES	2851004	T3		02 de Setembro de 2021
				HU	E053460	T2		28 de Junho de 2021
				JP	6592702	B1		23 de Outubro de 2019
				JP	2019532911	A		14 de Novembro de 2019
				KR	20200015888	A		13 de Fevereiro de 2020
				KR	102577137	B1		11 de Setembro de 2023
				MX	2019012635	A		11 de Dezembro de 2019
				PH	12019502850	A1		28 de Setembro de 2020
				PL	3487839	T3		14 de Junho de 2021
				PT	3487839	T		11 de Fevereiro de 2021
				RU	2019133530	A		20 de Julho de 2021
				RU	2019133530	A3		04 de Agosto de 2021
				RU	2768149	C2		23 de Março de 2022
				SG	11201909793Y	A		28 de Novembro de 2019
				TW	201904944	A		01 de Fevereiro de 2019
				TW	I769266	B		01 de Julho de 2022
				US	2020016135	A1		16 de Janeiro de 2020
				US	11154544	B2		26 de Outubro de 2021
				ZA	201906888	B		24 de Fevereiro de 2021

Pedido internacional Nº
PCT/BR2024/050027

Documentos patentários citados no relatório de pesquisa			Data de publicação	Membro(s) da família de patentes		Data de publicação
US	2008300240	A1	04 de Dezembro de 2008	US	7786139 B2	31 de Agosto de 2010
				US	2011021509 A1	27 de Janeiro de 2011
				US	8278327 B2	02 de Outubro de 2012
