

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 879**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07866322 .6**
96 Fecha de presentación: **28.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2121653**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Compuestos de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína**

30 Prioridad:
29.12.2006 EP 06127369

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2012

73 Titular/es:
ABBOTT GMBH & CO. KG
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE

72 Inventor/es:
KLING, Andreas;
HORNBERGER, Wilfried;
MACK, Helmut;
MOELLER, Achim;
NIMMICH, Volker;
SEEMANN, Dietmar y
LUBISCH, Wilfried

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 381 879 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de carboxamida, y su uso para la manufactura de un medicamento. Los compuestos de carboxamida son inhibidores de calpaína (cisteína proteasas dependientes de calcio). Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de estos compuestos de carboxamida, para tratar un trastorno asociado con una actividad elevada de la calpaína.

10 Las calpaínas son enzimas proteolíticas intracelulares del grupo de la cisteína proteasa, y se encuentran en muchas células. La enzima calpaína es activada por la concentración elevada de calcio, haciendo una distinción entre la calpaína I o μ -calpaína, que es activada por concentraciones μ -molares de iones de calcio, y la calpaína II o m-calpaína, que es activada por concentraciones m-molares de iones de calcio. Actualmente, también se proponen otras isoenzimas de calpaína (M. E. Saez *et al.*; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), págs. 917-923; K. Suzuki *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376 (9), págs. 523-9).

15 Las calpaínas desempeñan un papel importante en varios procesos fisiológicos. Estos procesos incluyen el rompimiento de diferentes proteínas regulatorias, tales como la proteína cinasa C, proteínas citoesqueléticas, tales como MAP 2 y espectrina, y proteínas musculares, degradación de proteínas en la artritis reumatoide, proteínas en la activación de plaquetas, metabolismo neuropeptídico, proteínas en la mitosis y otras que se listan en: M.J. Barrett *et al.*, Life Sci. 1991, 48, págs. 1659-69; K. Wang *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, págs. 412- 419.

20 Los niveles elevados de calpaína, se han medido en varios procesos fisiopatológicos, por ejemplo: isquemias del corazón (por ejemplo, infarto de miocardio), el sistema renal o el sistema nervioso central (por ejemplo accidente cerebrovascular), inflamaciones, distrofias musculares, cataratas de los ojos, diabetes, trastornos por VIH, lesiones al sistema nervioso central (por ejemplo trauma cerebral), enfermedades de Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis múltiple, etcétera (véase K. K. Wang, anteriormente). Se asume que existe una relación entre estas enfermedades y niveles de calcio intracelulares general o persistentemente elevados. Esto da como resultado procesos dependientes de calcio que se vuelven hiperactivados, y que dejan de estar sujetos del control fisiológico normal. Una correspondiente hiperactivación de calpaínas también puede disparar procesos fisiopatológicos.

25 Por esta razón, se propuso que los inhibidores de calpaína podían ser usados para tratar estas enfermedades. Esta suposición se confirmó por una variedad de investigaciones. Por lo tanto, Seung-Chyul Hong *et al.*, Stroke 1994, 25 (3), págs. 663-669, y R. T. Bartus *et al.*, Neurological Res. 1995, 17, págs. 249-258, han demostrado que los inhibidores de calpaína tienen un efecto neuroprotector en las isquemias o alteraciones neurodegenerativas agudas, tales como ocurren después de un derrame cerebral. K. E. Saatman *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, págs. 3428-3433, describen que después de traumas cerebrales experimentales, los inhibidores de calpaína también mejoraron la recuperación de los déficits de rendimiento de la memoria y las alteraciones neuromotoras. C. L. Edelstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, págs. 7662-6, encontraron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto protector sobre los riñones dañados por hipoxia. Yoshida, Ken Ischi *et al.*, Jap. Circ. J. 1995, 59 (1), págs. 40-48, destacan que los inhibidores de calpaína tienen efectos favorables después del daño cardiaco, el cual fue producido por isquemia o reperfusión.

30 Se ha demostrado en años recientes, que tanto la función y el metabolismo de varias proteínas importantes involucradas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, son moduladas por la calpaína. Varias influencias externas, tales como por ejemplo, excitotoxinas, estrés oxidativo o de otra manera la acción de la proteína amiloide conduce a la hiperactivación de la calpaína en las células nerviosas, causando, como cascada, una desregulación de la cinasa cdk5 específica del SNC, y subsecuentemente una hiperfosforilación de la así llamada proteína tau. Aunque la tarea real de la proteína tau consiste en estabilizar los microtúbulos y, por lo tanto el citoesqueleto, la proteína tau fosforilada ya no puede cumplir esta función; el citoesqueleto colapsa, el transporte axonal de materia se ve dañado, y por lo tanto eventualmente la célula nerviosa se degenera (G. Patrick *et al.*, Nature 1999, 402, págs. 615-622; E. A. Monaco *et al.*; Curr. Alzheimer Res. 2004, 1 (1), págs. 33-38). La acumulación de la proteína tau fosforilada, adicionalmente conduce la formación de la así llamada maraña neurofibrilar (NFT), la cual, junto con las bien conocidas placas amiloides, representan una importante característica de la enfermedad de Alzheimer. Cambios similares en la proteína tau, generalmente referidos como tautopatías, también se observan en otros trastornos (neuro)degenerativos, tales como por ejemplo, posterior a accidente cerebrovascular, inflamaciones cerebrales, parkinsonismo, hidrocefalia normotensiva y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

35 Ha sido posible demostrar el involucramiento de la calpaína en procesos neurodegenerativos, en ratones transgénicos, con la ayuda de inhibidores apropiados (Higuchi *et al.*; J. Biol. Chem. 2005, 280 (15), págs. 15229-15237). Fue posible con ayuda de un inhibidor de calpaína, reducir marcadamente los signos clínicos de la encefalomiелitis autoinmunitaria aguda, en un modelo con ratones con esclerosis múltiple (F. Mokhtarian *et al.*; J. Neuroimmunology 2006, Vol. 180, págs. 135-146). Además se ha demostrado que los inhibidores de calpaína, por un lado bloquean la degeneración de neuronas inducida por A β (Park *et al.*; J. Neurosci. 2005, 25, págs. 5365-5375), y además reducen la liberación de la proteína precursora β -amiloide (β APP) (J. Higaki *et al.*, Neuron, 1995, 14, págs. 651-659). Con este antecedente, los inhibidores de calpaína que tienen suficiente disponibilidad en el SNC,

representan un principio terapéutico novedoso para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en general, y en particular también de la enfermedad de Alzheimer.

5 La liberación de la interleucina- α , es de igual modo inhibida por los inhibidores de calpaína (N. Watanabe *et al.*, Cytokine 1994, 6(6), págs. 597-601). Adicionalmente, se ha encontrado que los inhibidores de calpaína muestran efectos citotóxicos sobre las células tumorales (E. Shiba *et al.* 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25-28. Sept., Int. J. Oncol. S(Suppl.), 1994, 381).

10 El involucramiento de la calpaína en los trastornos por VIH, sólo se ha demostrado recientemente. Por lo tanto, se ha demostrado que la neurotoxicidad inducida por VIH es mediada por la calpaína (ODonnell *et al.*; J. Neurosci. 2006, 26 (3), págs. 981-990). También se ha demostrado el involucramiento de la calpaína en la replicación del virus del VIH (Teranishi *et al.*; Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003, 303 (3), págs. 940-946).

15 Investigaciones recientes indican que la calpaína desempeña una parte en la denominada nocicepción, la percepción del dolor. Los inhibidores de calpaína mostraron un efecto benéfico distintivo en varios modelos relevantes preclínicos del dolor, por ejemplo en la hiperalgesia inducida térmicamente en ratas (Kunz *et al.*; Pain 2004, 110, págs. 409-418), en la neuropatía inducida por Taxol (Wang *et al.*; Brain 2004, 127, págs. 671-679) y en procesos inflamatorios agudos y crónicos (Cuzzocrea *et al.*; American Journal of Pathology 2000, 157 (6), págs. 2065-2079).

20 Otras posibles aplicaciones de los inhibidores de calpaína se detallan en: M. E. Saez *et al.*; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), págs. 917-923; N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design 2006, 12, págs. 615-638; K. K. Wang *et al.*; Drugs of the Future 1998, 23 (7), págs. 741- 749; y Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, págs. 412-419.

25 Con los inhibidores de calpaína descritos hasta la fecha, se hizo una distinción general entre los inhibidores irreversibles y reversibles, y los inhibidores peptídicos y no peptídicos.

30 Los inhibidores irreversibles generalmente son sustancias alquilantes. Éstas tienen la desventaja de que primeramente reaccionan de manera no selectiva y/o son inestables en el cuerpo. Por lo tanto, los inhibidores correspondientes a menudo muestran efectos adversos no deseados, tales como toxicidad, y la aplicación de los mismos es por lo tanto marcadamente restringida. Los inhibidores irreversibles incluyen por ejemplo epóxidos tales como E64, α -halocetonas y disulfuros.

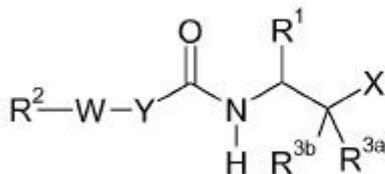
35 Un gran número de inhibidores de calpaína reversibles conocidos, son los aldehídos peptídicos, que son derivados en particular de dipéptidos o tripéptidos tales como, por ejemplo, Z-Val-Phe-H (MDL 28170). También se describen derivados y profármacos estructuralmente derivados de aldehídos, especialmente que corresponden a acetales y hemiacetales (por ejemplo hidroxitetrahydrofuranos, hidroxioxazolindinas, hidroximorfolinas y similares), pero también aminas o hidrazonas. Sin embargo, bajo condiciones fisiológicas, los aldehídos peptídicos y los compuestos relacionados, generalmente tienen la desventaja de que, debido a su reactividad, éstos son frecuentemente inestables, son rápidamente metabolizados y son propensos a reacciones inespecíficas que pueden de igual modo causar efectos tóxicos (J. A. Fehrentz and B. Castro, Synthesis 1983, págs. 676-78).

45 En años recientes, se han descrito un número de carboxamidas no peptídicas, que tienen una función β -ceto en la porción amina, e inhiben la calpaína. Por lo tanto, la Solicitud de Patente Internacional WO-98/16512 describe derivados del ácido 3-amino-2-oxo carboxílico, en los cuales el grupo amino es amidado con un compuesto del ácido 4-piperidincarboxílico. La Solicitud de Patente Internacional WO-99/17775 describe compuestos similares, los cuales son amidados con un ácido quinolincarboxílico. Las Solicitudes de Patente Internacionales WO-98/25883, WO-98/25899 y WO-99/54294, describen derivados del ácido 3-amino-2-oxo carboxílico cuyo grupo amino es amidado con un ácido benzoico sustituido. La Solicitud Internacional de Patente WO-99/61423 describe derivados del ácido 3-amino-2-oxo carboxílico, cuyo grupo amino es amidado con un ácido carboxílico aromático que porta una tetrahydroquinolina/isoquinolina y un residuo 2,3-dihidroindol/isoindol. Compuestos similares en donde el residuo del ácido carboxílico aromático porta un radical heterocicloalquilo o radical (hetero)arilo, que está opcionalmente conectado a través de un ligando, se describen en las Solicitudes Internacionales de Patente WO-99/54320, WO-99/54310, WO-99/54304 y WO-99/54305. La Solicitud Internacional de Patente WO-99/54293 describe benzamidas de derivados del ácido 4-amino-3-oxo carboxílico. La Solicitud Internacional de Patente WO-03/080182 describe el uso de las amidas anteriormente mencionadas, para el tratamiento de enfermedades pulmonares. Los inhibidores de calpaína no peptídicos mencionados en ese documento, también tienen un número de desventajas, en particular una selectividad baja o ausente con respecto a las cisteína proteasas relacionadas, tales como varias catepsinas, que de igual modo posiblemente conducen a efectos adversos no deseados.

60 La presente invención por lo tanto, se basa en el objetivo de proporcionar compuestos que inhiban en particular selectivamente, la calpaína aún a concentraciones séricas bajas. Se pretende que los compuestos en particular desplieguen una alta selectividad con relación a la inhibición de la calpaína, es decir, inhibir otras cisteína proteasas, por ejemplo catepsina, no del todo o solamente a concentraciones más elevadas.

65 Este objetivo y otros objetivos se logran por los compuestos de carboxamida de la fórmula general I, que se describe

a continuación, las sales farmacéuticamente adecuadas, los profármacos y los tautómeros de los mismos:



I

5 en donde

10 R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, en donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los dos últimos radicales mencionados, puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo puede además tener 1, 2 3 ó 4 radicales R^{1b} ,

15 arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril-alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los 6 últimos radicales mencionados, puede no estar sustituido o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c} ; en donde

20 R^{1a} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 7 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} , $NR^{a6}R^{a7}$,

25 R^{1b} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que opcionalmente tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados, pueden estar en parte o completamente halogenadas y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} ,

$COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} , $NR^{b6}R^{b7}$,

30 además dos radicales R^{1b} juntos pueden formar un grupo alquilenilo de 1 a 4 átomos de carbono, o 2 radicales R^{1b} unidos a los átomos de C adyacentes del cicloalquilo, también pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo benceno,

35 R^{1c} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, COOH, OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados, pueden estar en parte o completamente halogenadas y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} ,

40 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b} ,

45 arilo, hetarilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, en donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1d} , $COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$,

$NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} ,

50 $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ó 6 y

$O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ ó 6 ; en donde

55 R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} ,

60

5 R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

10 R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o

15 los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo,

20 R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son independientemente uno del otro alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

25 R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen independientemente uno del otro, uno de los significados mencionados de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} ;

30 R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, hetarilo,

35 O-arilo, OCH_2 -arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO_2 -(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

40 R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o

45 los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N y S como miembros del anillo,

50 o dos radicales R^{1b} y R^{1c} unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N y S como miembros del anillo;

55 R^{1d} se selecciona de halógeno, OH, SH, NO_2 , COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilitio de 1 a 6 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NHCHO,

NH-C(O)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R² es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{2a},

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde un grupo CH₂ en la porción cicloalquilo de los dos últimos radicales mencionados, puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo puede adicionalmente tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{2b}; arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril-alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 8 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{2c}; en donde

R^{2a} tiene uno de los significados indicados para R^{1a},

R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b}, y

R^{2c} tiene uno de los significados indicados para R^{1c};

R^{3a} y R^{3b} son independientemente uno del otro hidroxilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos, son C=O;

X es hidrógeno o un radical de las fórmulas C(=O)-O-R^{x1}, C(=O)-NR^{x2}R^{x3}, C(=O)-N(R^{x4})-(alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono)-NR^{x2}R^{x3} o C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, en donde

R^{x1} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo, alqueniilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd},

R^{x2} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilo, alcoxi, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa},

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO₂-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd}, y

R^{x3} es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo, alqueniilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa},

arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd}, o

los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, y que pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xb},

R^{x4} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6

átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde alquilo, alqueniilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO₂-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , y

en donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

Y es un radical divalente aromático o heteroaromático de 6 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes R^y ;

R^y se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{ya} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-O, en donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{yb} , arilo, O-arilo, CH₂-arilo, O-CH₂-arilo, en donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{yd} , COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4}, NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4}, -(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, y O-(CH₂)_q-N R^{y6}R^{y7} con q = 2, 3, 4, 5 ó 6; o dos radicales R^y unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, en donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,

R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,

R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} ,

R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} ,

R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} ,

R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} ,

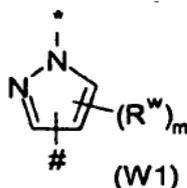
R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,

R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , y

R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

W es un radical de la fórmula W1 que está ligado a través de un átomo de nitrógeno:

55



en donde

* significa el enlace a Y, y # significa el enlace a R²,

m tiene un valor de 0, 1 ó 2, y

5 R^w se selecciona de OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilitio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa},

10 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{wb},

15 arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, en donde los últimos cuatro radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{wd},

COOR^{w1}, CONR^{w2}R^{w3}, SO₂NR^{w2}R^{w3}, NR^{w2}-SO₂-R^{w4},

NR^{w2}-CO-R^{w5}, SO₂-R^{w4},

20 -(CH₂)_p-NR^{w6}R^{w7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, y

O-(CH₂)_q-NR^{w8}R^{w7} con q = 2, 3, 4, 5 ó 6;

25 o dos radicales R^w unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, en donde

30 R^{wa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a},

R^{wb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b},

R^{wd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d},

35 R^{w1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1},

R^{w2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2},

40 R^{w3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3},

R^{w4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4},

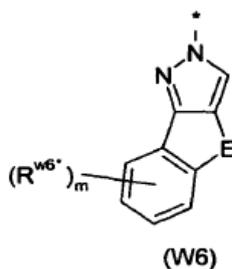
R^{w5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5},

45 R^{w6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6},

R^{w7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7},

50 o

W forma junto con R² un radical tricíclico de la fórmula W6 que está ligado a través de un átomo de nitrógeno:



55 en donde

* significa el enlace a Y,

m tiene un valor de 0, 1 ó 2, y R^{w6*} tiene, independientemente uno del otro, uno de los significados indicados para R^w ,

E tiene uno de los siguientes significados: $-CR_E^2R_E^3-$, $-CHR_E^2-CHR_E^3$, $CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CO-$, $-CO-NR_E^1-$, $-NR_E^1-CO-$, $-O-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-SO-$, CH_2-SO- , $-SO-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2-SO_2-$, $-SO_2-CH_2-$, $-NR_E^1-$, $-NR_E^1-CH_2-$, $-CH_2-NR_E^1-$, $-SO_2-NR_E^1-$, $-NR_E^1-SO_2-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-C(=CR_E^2R_E^3)-$, $-CR_E^2=CR_E^3-$,

R_E^1 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R_E^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO_2 -(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 16 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R_E^{1d} , y

R_E^2 , R_E^3 se seleccionan independientemente uno del otro, de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R_E^{1a} ,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-O, en donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los tres últimos radicales mencionados puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo adicionalmente puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R_E^{1b} ,

arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados puede no estar sustituido o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R_E^{1d} ; y en donde

R_E^{1a} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R_E^{1b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R_E^{1d} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

en donde W está unido a un átomo de C de Y el cual está ubicado en la posición orto con respecto al átomo de C de Y que está conectado al grupo carbonilo.

La presente invención, por lo tanto, se refiere a los compuestos de carboxamida de la fórmula general I, sus tautómeros, las sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de carboxamida de la fórmula I, los profármacos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente adecuadas de los profármacos o tautómeros de la fórmula I,

en donde los profármacos son compuestos de la fórmula I, en donde R^1 , R^2 , W, X e Y son tal como se definieron anteriormente y en donde R^{3a} y R^{3b} forman juntos un grupo O-alc-O, S-alc-O o S-alc-S, en donde alc es alcandiilo de 2 a 5 átomos de carbono lineal, que puede estar sustituido o no con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, o en donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono forman un grupo $C=NR^3$, en donde R^3 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 6 átomos de carbono y cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquiloxi de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, sus profármacos y sus tautómeros, inhiben de manera efectiva la calpaína, aun a concentraciones bajas. Éstos adicionalmente se distinguen por una alta selectividad en relación con la inhibición de la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas, tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L y catepsina S.

Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, sus profármacos y sus tautómeros son, por lo tanto, particularmente adecuados para tratar trastornos y enfermedades en seres, en especial seres humanos, que estén asociados con una elevada actividad de calpaína.

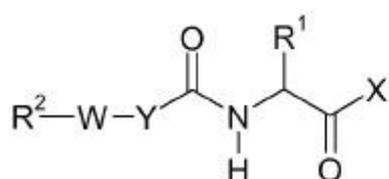
La presente invención, por lo tanto, también se refiere al uso de los compuestos de carboxamida de la fórmula I, sus

tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento, en particular de un medicamento que sea adecuado para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que esté asociada con una elevada actividad de calpaína.

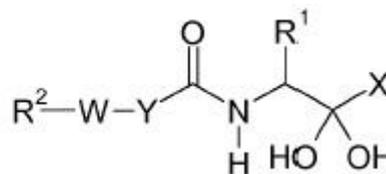
5 La invención además se refiere a un medicamento, en particular un medicamento que sea adecuado para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que esté asociada con una elevada actividad de calpaína. El medicamento comprende al menos un compuesto carboxamida de la fórmula I, como se describe en la presente, un tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada del compuesto de la fórmula I, o del tautómero o un profármaco de la fórmula I, o una sal o tautómero de dicho profármaco.

10 Los compuestos de carboxamida de la fórmula I, pueden estar en forma de compuestos β -ceto, es decir, los radicales R^{3a} y R^{3b} en los compuestos de la fórmula I, forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo carbonilo como el que se muestra en la fórmula de la izquierda en el esquema A. Los compuestos de la invención pueden también estar en forma de hidrato, es decir, los radicales R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH, como se muestra en la fórmula de la derecha del esquema A. R^1 , R^2 , W, X e Y en el esquema A, tienen los significados anteriormente mencionados.

Esquema A:



I ($R^{3a}/R^{3b} = O$)

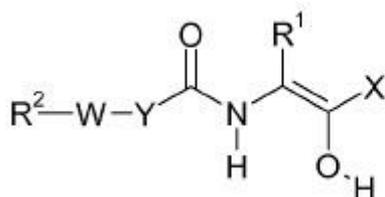


I ($R^{3a} = R^{3b} = OH$)

20 En presencia de agua, especialmente bajo condiciones fisiológicas, generalmente tanto la forma β -ceto como la forma hidrato, están presentes en una mezcla.

25 Cuando sólo se indica la forma β -ceto en las siguientes fórmulas y descripciones y se pretende incluir también el hidrato y las mezclas del mismo con la forma β -ceto, a menos que se indique de otra manera. Las formas hidrato y β -ceto son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína.

30 Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, también son capaces de formar tautómeros, cuando R^{3a} y R^{3b} forman un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono al cual están unidos. Los tautómeros son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína. Ejemplos particulares de tautómeros para mencionarse son los compuestos de la fórmula I-T:



I-T

35 R^1 , R^2 , W, X e Y en la fórmula I-T tienen los significados anteriormente mencionados.

40 Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, también pueden formar hemiacetales, hemicetales, acetales o cetales con alcanoles. Estos compuestos son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína, ya que son profármacos de los compuestos de la fórmula I, en donde $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo (es decir $C=O$) o $C(OH)_2$. De conformidad con esto, los compuestos en donde uno o ambos radicales R^{3a} y R^{3b} son un radical derivado de un alcohol, y especialmente alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, también se pueden utilizar de conformidad con la invención.

45 El término "profármaco", tal como se utiliza en la presente y en las reivindicaciones, se refiere a un compuesto que es transformado bajo condiciones metabólicas, en un compuesto de la fórmula I. Independientemente de los profármacos de hemiacetales, hemicetales, acetales y cetales anteriormente mencionados de los compuestos de la fórmula I, se incluyen los compuestos de la fórmula I, en donde R^{3a} y R^{3b} juntos forman un grupo O-alc-O, S-alc-O o S-alc-S, en donde alc es un alcandiilo de 2 a 5 átomos de carbono lineal, que puede estar sustituido o no con 1, 2, 3

ó 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, ejemplos de tales grupos incluyen O-(CH₂)₂O, O-(CH₂)₅O, O-(CH₂)₄O, S(CH₂)₂O, S(CH₂)₅O, S(CH₂)₄O, etcétera. Los profármacos o los compuestos de la fórmula I adicionales incluyen los compuestos de la fórmula I, en donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono, forman un grupo C=NR³, en donde R³ se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Bajo condiciones metabólicas, los profármacos anteriormente mencionados son transformados en los correspondientes compuestos β-ceto de la fórmula I (CR^{3a}R^{3b} es C=O) o en los hidratos del mismo (CR^{3a}R^{3b} es C(OH)₂). Por lo tanto, dichos profármacos y sus sales farmacéuticamente aceptables, también forman parte de la invención.

Es igualmente posible utilizar las sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de carboxamida de la fórmula I de sus tautómeros o de sus profármacos, especialmente las sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente tolerados, orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados, son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo ácidos alquilsulfónicos de 1 a 4 átomos de carbono, tal como ácido metansulfónico, ácidos sulfónicos cicloalifáticos tales como ácidos S-(+)-10-canforosulfónicos, y ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido bencensulfónico y ácido toluensulfónico, ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos y ácidos hidroxycarboxílicos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido múxico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y ácido adípico, así como ácido *cis*-cinámico y *trans*-cinámico, ácido furan-2-carboxílico y ácido benzoico. Ácidos adicionalmente adecuados se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volumen 10, páginas 224 et seq., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966. Las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I, pueden estar en forma de mono-, di-, tri- o tetrasales, lo que significa que pueden comprender 1, 2, 3 ó 4 de las moléculas de ácido anteriormente mencionadas por molécula de la fórmula I. Las moléculas de ácido pueden estar presentes en su forma ácida o como anión.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de una mezcla de diastereoisómeros, o de una mezcla de diastereoisómeros en la cual uno de los dos diastereoisómeros está enriquecido, o de compuestos esencial y diastereoisoméricamente puros (exceso diastereomérico de >90%). Los compuestos de preferencia están en forma de compuestos esencial y diastereoisoméricamente puros (exceso diastereomérico de >90%). Los compuestos de la fórmula I de la invención, además pueden estar en forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo en forma de racemato), de una mezcla de enantiómeros en la cual uno de los dos enantiómeros está enriquecido, o de compuestos esencial y enantioméricamente puros (exceso enantiomérico ee >90%). Sin embargo, los compuestos de la invención frecuentemente son propensos a la racemización con respecto a la estereoquímica del átomo de carbono que porta el radical R¹, de modo que frecuentemente se obtienen mezclas en relación con este átomo de carbono, o compuestos que exhiben una estereoquímica uniforme con relación a este átomo de carbono forman mezclas bajo condiciones fisiológicas. Sin embargo, en relación con otros estereocentros y la aparición de enantiómeros y diastereoisómeros asociados con los mismos, se prefiere emplear los compuestos enantioméricamente puros o diastereoisoméricamente puros.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se establezca de otra manera, los términos "alquilo", "alcoxi", "alquilitio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquilitio", "alquenoilo", "alquinoilo", "alquilenilo" y radicales derivados de los mismos siempre incluyen tanto "alquilo", "alcoxi", "alquilitio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquilitio", "alquenoilo", "alquinoilo" y "alquilenilo" ramificado como no ramificado, respectivamente.

El prefijo C_n-C_m indica el número respectivo de carbonos en la unidad hidrocarburo. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes halogenados de preferencia tienen de uno a cinco átomos de halógeno idénticos o diferentes, especialmente átomos de flúor o cloro. C₀-alquilenilo o (CH₂)₀ o expresiones similares en el contexto de la descripción, designan, a menos que se indique de otra manera, un enlace simple.

El término "halógeno" designa en cada caso, flúor, bromo, cloro o yodo, específicamente flúor, cloro o bromo.

Ejemplos de otros significados son:

Alquilo, y las porciones alquilo por ejemplo en alcoxi, alquilitio, arilalquilo, hetarilalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo: radicales hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más átomos de C, por ejemplo de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo. En una modalidad de la invención, alquilo significa grupos alquilo pequeños tal como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad de la invención, alquilo significa grupos alquilo más grandes tal como alquilo de 5 a 10 átomos de carbono.

Haloalquilo: un radical alquilo que tiene comúnmente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de C como se mencionó anteriormente, cuyos átomos de hidrógeno son reemplazados en parte o completamente por átomos de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo.

Cicloalquilo, y las porciones cicloalquilo, por ejemplo en cicloalcoxi o cicloalquil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono: grupos hidrocarburo saturados, monocíclicos que tienen tres o más átomos de C, por ejemplo 3 a 7 carbonos en el anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Alqueno, y porciones alqueno, por ejemplo en aril-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono: radicales hidrocarburo monoinsaturados de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6 ó 2 a 10 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo alqueno de 2 a 6 átomos de carbono tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletlenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Alquino: grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6 ó 2 a 10 átomos de carbono y uno o dos triples enlaces en cualquier posición, pero no adyacentes, por ejemplo alquino de 2 a 6 átomos de carbono tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Alcoxi o porciones alcoxi, por ejemplo en alcoxialquilo:

Alquilo como se definió anteriormente, que tiene de preferencia 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de C, que está ligado a través de un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi.

Haloalcoxi: alcoxi como se describió anteriormente, en donde los átomos de hidrógeno de estos grupos son reemplazados en parte o completamente por átomos de halógeno, es decir, por ejemplo haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tal como clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, nonafluorobutoxi, 5-fluoro-1-pentoxi, 5-cloro-1-pentoxi, 5-bromo-1-pentoxi, 5-yodo-1-pentoxi, 5,5,5-tricloro-1-pentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluoro-1-hexoxi, 6-cloro-1-hexoxi, 6-bromo-1-hexoxi, 6-yodo-1-hexoxi, 6,6,6-tricloro-1-hexoxi o dodecafluorohexoxi, específicamente clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Alcoxialquilo: un radical alquilo que comúnmente tiene 1 a 4 átomos de C, en donde un átomo de hidrógeno es

reemplazado por un radical alcoxi que comúnmente tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de C. Ejemplos de los mismos son $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$, n-propoximetilo, $\text{CH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metil-propoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)-butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo, 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, etcétera.

Alquilio: alquilo como se definió anteriormente de preferencia teniendo 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de C, el cual está ligado a través de un átomo de S, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio y similares.

Haloalquilio: haloalquilo como se definió anteriormente de preferencia teniendo 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de C, el cual está ligado a través de un átomo de S, por ejemplo fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, pentafluoroetiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, y heptafluoropropiltio.

Ariolo: un radical hidrocarburo aromático mono-, bi- o tricíclico, tal como fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Heterociclilo: un radical heterocíclico que puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, y que comúnmente tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos en el anillo, en donde comúnmente 1, 2, 3 ó 4, en particular 1, 2 ó 3 de los átomos en el anillo son heteroátomos, tal como N, S u O, además de los átomos de carbono del anillo.

Ejemplos de heterociclos saturados son, en particular:

Heterocicloalquilo: i.e. un radical heterocíclico saturado que comúnmente tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos en el anillo, en donde comúnmente 1, 2 ó 3 de los átomos en el anillo son heteroátomos tal como N, S u O, además de los átomos de carbono del anillo. Éstos incluyen por ejemplo:

Anillos saturados de 3-4 miembros unidos a C tal como 2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo.

Anillos saturados de 5 miembros unidos a C tal como:

tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidro-pirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxatiolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatiolan-4-ilo.

Anillos saturados de 6 miembros unidos a C, tal como:

tetrahidropirán-2-ilo, tetrahidropirán-3-ilo, tetrahidropirán-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopirán-2-ilo, tetrahidrotiopirán-3-ilo, tetrahidrotiopirán-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatían-2-ilo, 1,3-oxatían-4-ilo, 1,3-oxatían-5-ilo, 1,3-oxatían-6-ilo, 1,4-oxatían-2-ilo, 1,4-oxatían-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

Anillos saturados de 5 miembros unidos a N, tal como:

tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

Anillos saturados de 6 miembros unidos a N, tal como:

piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidropiridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo,

tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo.

Radicales heterocíclicos insaturados que comúnmente tienen 4, 5, 6 ó 7 átomos en el anillo, en donde comúnmente 1, 2 ó 3 de los átomos en el anillo son heteroátomos tal como N, S u O, además de los átomos de carbono del anillo.

5

Estos incluyen, por ejemplo:

anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos a C, tal como:

10 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidro-furan-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo.

25

anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos a C, tal como:

30 2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-

60

65

1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidro-piridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidro-pirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo.

Anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos a N, tal como:

2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo.

15 Anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos a N, tal como:

1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-piridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

25 Hetarilo: un radical heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que comúnmente tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo que se selecciona de oxígeno y azufre y, si es apropiado, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo además de los átomos de carbono del anillo: por ejemplo

30 radicales heteroaromáticos de 5 miembros unidos a C que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo que se selecciona de oxígeno y azufre y, si es apropiado, que tienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tal como:

2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

40 radicales heteroaromáticos de 6 miembros unidos a C, que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tal como:

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

45 radicales heteroaromáticos de 5 miembros unidos a N, que tienen 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tal como:

pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

50 El heterociclilo también incluye heterociclos bicíclicos que tienen uno de los anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros anteriormente mencionados, y un carbociclo adicional saturado, insaturado o aromático fusionado al mismo, por ejemplo un anillo benceno, ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno, o un anillo adicional heterocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado al mismo, en donde éste último puede igualmente estar saturado, insaturado o ser aromático. Éstos incluyen, por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y bencimidazolilo.

Ejemplos de compuestos heteroaromáticos de 5 a 6 miembros que comprenden un anillo benceno fusionado incluyen dihidroindolilo, dihidroindolizínilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromanilo y cromanilo.

60 Arilalquilo: un radical arilo como se definió anteriormente, el cual está ligado a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

65 Arilalquenilo: un radical arilo como se definió anteriormente, el cual está ligado a través de un grupo alquenileno, en particular a través de un grupo 1,1-etenilo, 1,2-etenilo o 1,3-propenilo, por ejemplo 2-feniletén-1-ilo y 1-feniletén-1-ilo.

Cicloalcoxi: un radical cicloalquilo como se definió anteriormente el cual está ligado a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

5 Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo como se definió anteriormente el cual está ligado a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

10 Heterociclilalquilo y hetarilalquilo: un radical heterociclilo o hetarilo como se definió anteriormente el cual está ligado a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno.

15 La expresión "opcionalmente sustituido" significa en el contexto de la presente invención, que la respectiva porción es sustituida o tiene 1, 2 ó 3, en particular 1, sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CONH₂, CONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, SO₂N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, NH-SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo y NH-CO-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

20 Con relación a su uso como inhibidores de calpaína, las variables R¹, R², W, X e Y de preferencia tienen los siguientes significados, en donde éstos representan, tanto considerados por sí solos, como considerados en combinación con otro, configuraciones especiales de los compuestos de la fórmula I:

30 R¹ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 3 a 8 átomos de carbono, el cual puede estar en parte o completamente halogenado y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a}, en particular alquilo no sustituido de 1 a 10 átomos de carbono, específicamente alquilo no sustituido de 3 a 8 átomos de carbono,

35 cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, específicamente cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-metilo, 1-(cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono)etilo o 2-(cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono)etilo, en donde la porción cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b}, muy específicamente ciclohexilmetilo,

40 fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, hetarilmetilo, 1-hetariletilo, 2-hetariletilo tal como tienilmetilo, piridinilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos radicales mencionados pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c}.

45 Compuestos de la fórmula I que se prefieren son aquellos en los cuales el átomo de carbono que porta el grupo R¹ tiene una configuración S.

En este sentido, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} cuando están presentes, tienen los significados anteriormente mencionados. En particular:

R^{1a} es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

50 R^{1b} es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; y

55 R^{1c} es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CONH₂, CONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, SO₂N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, NH-SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo, en donde el fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, -(CH₂)_p-NR⁶⁶SR⁶⁷ con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en particular 0, y -O-(CH₂)_q-NR⁶⁶R⁶⁷ con q = 2, 3, 4, 5 ó 6, en particular 2, en donde R⁶⁶, R⁶⁷ son independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. R^{1c} es en particular halógeno, alquilo de

1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

R^2 en particular: alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar en parte o completamente halogenado y/o portar 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{2a} , arilo o hetarilo, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{2c} , aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 3 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{2c} .

Los preferidos de entre éstos, son aquellos compuestos de la fórmula general I, en donde R^2 se selecciona de arilo y hetarilo, específicamente de fenilo, tienilo y piridilo, en donde el arilo y hetarilo (o fenilo, tienilo y piridilo), pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 ó 4, en particular 1 ó 2 radicales idénticos o diferentes R^{2c} .

En este sentido, R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} cuando están presentes, tienen los significados anteriormente mencionados. En particular:

R^{2a} es OH, CN, CF_3 , O- CF_3 , COOH, O- CH_2 -COOH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $CONH_2$, CONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2NH -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $CONH$ -fenilo, SO_2NH -fenilo, $CONH$ -hetarilo, SO_2NH -hetarilo, CON -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, SO_2N -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, NH - SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH -CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -fenilo, NH - SO_2 -fenilo, NH -CO-fenilo, NH - SO_2 -hetarilo, NH -CO-hetarilo, $NR^{a6}R^{a7}$, en donde

R^{a6} , R^{a7} son independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{2b} es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, CF_3 , O- CF_3 , COOH, O- CH_2 -COOH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $CONH_2$, $CONH$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2NH -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $CONH$ -fenilo, SO_2NH -fenilo, $CONH$ -hetarilo, SO_2NH -hetarilo, CON -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, SO_2N -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, NH - SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH -CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -fenilo, NH - SO_2 -fenilo, NH -CO-fenilo, NH - SO_2 -hetarilo, NH -CO-hetarilo o $NR^{b6}R^{b7}$, en donde R^{b6} , R^{b7} son independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; y

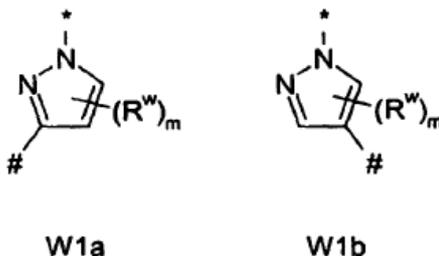
R^{2c} es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, SH, CN, CF_3 , O- CF_3 , COOH, O- CH_2 -COOH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $CONH_2$, $CONH$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2NH -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, SO_2N -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, NH - SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH -CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-fenilo, O- CH_2 -fenilo, $CONH$ -fenilo, SO_2NH -fenilo, $CONH$ -hetarilo, SO_2NH -hetarilo, SO_2 -fenilo, NH - SO_2 -fenilo, NH -CO-fenilo, NH - SO_2 -hetarilo, NH -CO-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

$-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ó 6 , en particular 0 , y $-O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ ó 6 , en particular 2 , en donde R^{c6} , R^{c7} son independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

R^{3a} , R^{3b} en particular OH o el grupo $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo.

W es un radical de la fórmula W1 o el grupo $W-R^2$ es un radical de la fórmula W6.

En la fórmula W1, R^2 de preferencia está unido al carbono en la posición 3 ó 4, como se muestra en las siguientes fórmulas W1a, W1b y W2a:



5 En las fórmulas W1a y W1b, el significado de *, #, m y R^w son los mencionados anteriormente. En particular, m tiene un valor de 0 ó 1 y específicamente 0. Cuando m tiene un valor de 1, R^w de preferencia se selecciona de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono el cual es sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , u OH, SH, CN, CF_3 , O- CF_3 , COOH, O- CH_2 -COOH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $CONH_2$, CONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2NH -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, SO_2N -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, NH- SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-fenilo, O- CH_2 -fenilo, CONH-fenilo, SO_2NH -fenilo, CONH-hetarilo, SO_2NH -hetarilo, SO_2 -fenilo, NH- SO_2 -fenilo, NH-CO-fenilo, NH- SO_2 -hetarilo, NH-CO-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. R^w en particular se selecciona de OH, F, Cl, CN, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que no está sustituido o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. En este sentido, R^{wa} tiene los significados anteriormente mencionados y es en particular alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Particularmente R^w de preferencia se selecciona de F, Cl, CN, CF_3 , CH_3 , C_2H_5 y OCH_3 .

25 Cuando el grupo $W-R^2$ es un radical de la fórmula W6, m de preferencia tiene un valor de 0 ó 1 y específicamente 0. Cuando m tiene un valor de 1, R^{w6} de preferencia se selecciona de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono el cual es sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , u OH, SH, CN, CF_3 , O- CF_3 , COOH, O- CH_2 -COOH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, COO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $CONH_2$, CONH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2NH -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, SO_2N -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, NH- SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-fenilo, O- CH_2 -fenilo, CONH-fenilo, SO_2NH -fenilo, CONH-hetarilo, SO_2NH -hetarilo, SO_2 -fenilo, NH- SO_2 -fenilo, NH-CO-fenilo, NH- SO_2 -hetarilo, NH-CO-hetarilo, en donde el fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. R^{w6} en particular se selecciona de OH, F, Cl, CN, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que no está sustituido o puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. En este sentido, R^{wa} tiene los significados anteriormente mencionados y es en particular alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. E en W6 de preferencia tiene uno de los siguientes significados: CH_2 , CH_2CH_2 , CO, CO-NH, O, CH=CH, CH_2O , OCH_2 , SO_2 , $SO_2NR_E^1$ o $NR_E^1SO_2$, y es en particular CH_2 , CH_2CH_2 , O, CH=CH, CH_2O , OCH_2 , SO_2 , $SO_2NR_E^1$ o $NR_E^1SO_2$. En este sentido, R_E^1 tiene uno de los significados anteriormente mencionados y es en particular hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

45 Los compuestos de la fórmula I, que se prefieren particularmente de entre los compuestos de la invención de la fórmula general I, son aquellos en donde W es un radical W1a, y particularmente preferidos de entre éstos, son aquellos en donde m tiene un valor de 0 ó 1 y específicamente 0.

Los compuestos de la fórmula I, que se prefieren particularmente de entre los compuestos de la invención de la fórmula general I, son aquellos en donde $W-R^2$ es un radical W6, y particularmente preferidos de entre éstos, son aquellos en donde m tiene un valor de 0 ó 1 y específicamente 0.

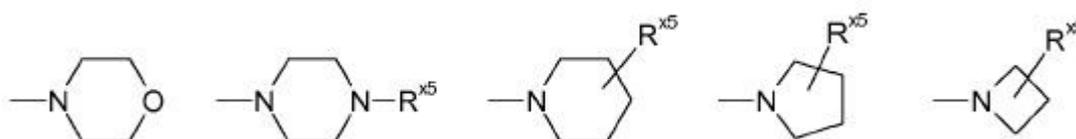
50 X es un radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ en donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados anteriormente mencionados. Los compuestos preferidos entre éstos, son aquellos en donde:

55 R^{x2} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a

6 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, hetarilo, aril-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} . En particular, R^{x2} es hidrógeno, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalkilo de 1 a 6 átomos de carbono, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1 ó 2 sustituyentes R^{xa} , cicloalkil de 3 a 7 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalkil de 3 a 7 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, hetarilo, aril-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono. R^{x2} es muy particularmente de preferencia, hidrógeno.

R^{x3} es H, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalkilo de 1 a 6 átomos de carbono o alkilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} . En particular, R^{x3} es hidrógeno, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalkilo de 1 a 6 átomos de carbono, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1 ó 2 sustituyentes R^{xa} . Muy particularmente, R^{x3} es de preferencia, hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I, que son igualmente preferidos, son aquellos en donde el grupo $NR^{x2}R^{x3}$ es un heterociclo nitrogenado de las siguientes fórmulas:



en donde R^{x5} es hidrógeno o tiene el significado indicado para R^{xb} . En particular, R^{x5} es alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalkilo de 1 a 6 átomos de carbono, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o cicloalkil de 3 a 7 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalkil de 3 a 7 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, aril-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , o COO-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, CONH₂, CONH-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂NH-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, CON-(alkilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, SO₂N-(alkilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, NH-SO₂-alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalkilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. En particular, R^{x5} es hidrógeno o alkilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una modalidad particularmente preferida de la invención, X es C(O)-NH₂.

En otra modalidad de la invención, X es hidrógeno.

En otra modalidad de la invención, X es C(O)OR^{x1} en donde R^{x1} tiene los significados anteriormente mencionados. En particular, R^{x1} es parte de alkilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalkilo de 1 a 6 átomos de carbono, alkilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o cicloalkilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalkil de 3 a 7 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalkil de 3 a 7 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, hetarilo, aril-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} .

En este sentido, R^{xa} tiene los significados anteriormente mencionados y es en particular alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. En este sentido, R^{xd} tiene los significados anteriormente mencionados y es de preferencia F, Cl, OH, COOH, C(O)NH₂, CN, NH₂, OCH₂COOH, alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalkilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-O-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-C(O)alkilo de 1 a 4 átomos de carbono o SO₂-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Y es un radical heteroaromático divalente de 6 miembros, que tiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo y que de preferencia se selecciona de pirindindiilo y pirimidindiilo, y que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes R^y. Y es en particular pirindindiilo que no está sustituido o tiene 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes R^y. Y en particular no está sustituido o tiene un sustituyente R^y.

W de preferencia está unido a un átomo de C de Y el cual está ubicado en la posición orto con respecto al átomo de C de Y que está conectado al grupo carbonilo. De conformidad con esto, Y de preferencia se selecciona de piridin-2,3-diilo, piridin-3,4-diilo y pirimidin-5,6-diilo. Un átomo de nitrógeno de preferencia está presente en la otra posición orto con respecto al átomo de C de Y, al cual W está unido.

5 Cuando R^y está presente, R^y de preferencia se selecciona de OH, F, Cl, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $\text{CONR}^{y2}\text{R}^{y3}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{y2}\text{R}^{y3}$, $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{y4}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^{y6}\text{R}^{y7}$, NH-CO-R^{y5} , en donde p tiene un valor de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y en donde R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} , R^{y6} , R^{y7} tienen los significados anteriormente mencionados, de preferencia el significado mencionado como se prefiere más adelante, y son en particular H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo y O-bencilo, en donde el anillo fenilo en los últimos 3 grupos mencionados, puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, OH, SH, NO_2 , COOH , C(O)NH_2 , CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NHCHO, NH-C(O)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

10 En particular, R^y es OH, F, Cl, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CONH -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2N (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, NH-SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-CO -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $(\text{CH}_2)_p\text{-N}$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, en donde p tiene un valor de 2, 3 ó 4.

15 R^y particularmente de preferencia es F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

20 Por otro lado, los radicales R^{x4} , R^{ya} , R^{wa} , R_E^{1a} , R^{yb} , R^{wb} , R_E^{1b} , R^{yd} , R^{wd} , R_E^{1d} , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{y1} , R^{w1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{y2} , R^{w2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{y3} , R^{w3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{y4} , R^{w4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{y5} , R^{w5} , R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , R^{y6} , R^{w6} , R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , R^{y7} y R^{w7} tienen, a menos que se indique de otra manera, independientemente uno de otro, de preferencia uno de los siguientes significados:

25 R^{x4} : hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

30 R^{ya} , R^{wa} , R_E^{1a} independientemente uno de otro: alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

35 R^{yb} , R^{wb} , R_E^{1b} independientemente uno de otro: halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

40 R^{yd} , R^{wd} , R_E^{1d} independientemente uno de otro: F, Cl, OH, COOH , C(O)NH_2 , CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-C(O)alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o SO_2 -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

45 R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{y1} , R^{w1} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

50 R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{y2} , R^{w2} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

55 R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{y3} , R^{w3} independientemente uno de otro: hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

60 o R^{a2} con R^{a3} (e igualmente R^{b2} con R^{b3} , R^{c2} con R^{c3} , R^{y2} con R^{y3} y R^{w2} con R^{w3}) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

65 R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{y4} , R^{w4} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

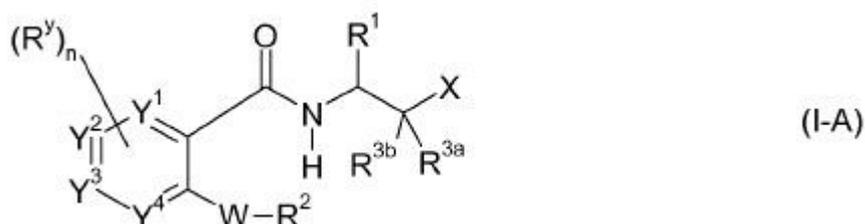
R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{y5} , R^{w5} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , R^{y6} , R^{w6} independientemente uno de otro: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, en donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , R^{y7} , R^{w7} independientemente uno de otro: hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

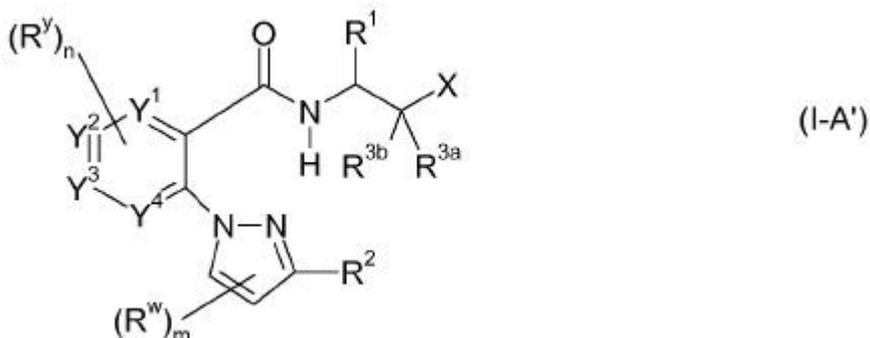
o R^{a6} con R^{a7} (e igualmente R^{b6} con R^{b7} , R^{c6} con R^{c7} , R^{y6} con R^{y7} y R^{w6} con R^{w7}) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, en donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales que se seleccionan de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

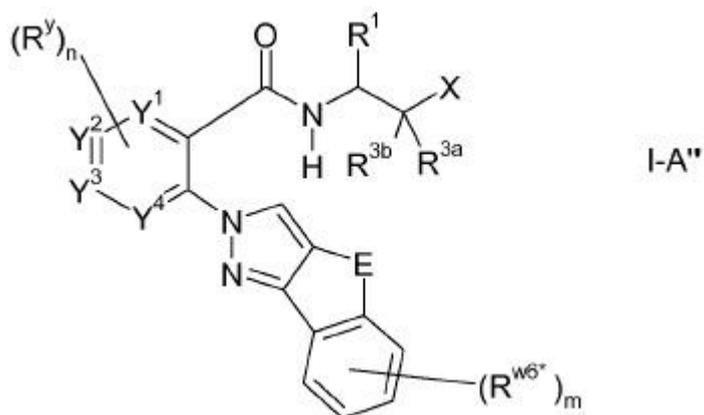
Los compuestos preferidos entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, son aquellos que corresponden a la fórmula general I-A,



en donde X, W, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^y tienen los significados anteriormente mencionados, en particular los significados mencionados como preferidos, n tiene un valor de 0, 1 ó 2, en particular 0 ó 1, una de las variables Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 es un átomo de nitrógeno y las variables restantes Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 son CH (o C- R^y si n es diferente de 0). También se prefieren los tautómeros de la fórmula I-A, las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos y los tautómeros de las mismas.

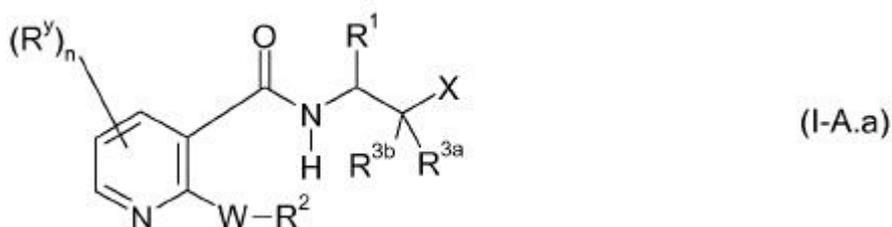
Los compuestos preferidos, a su vez, entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I-A, son aquellos que corresponden a las fórmulas generales I-A' o I-A'',





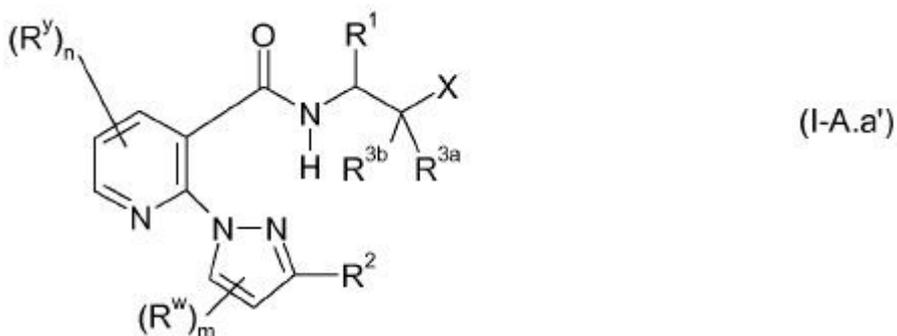
5 en donde m , X , E , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^y , R^w y R^{w6} tienen los significados anteriormente mencionados, en particular los significados mencionados como preferidos, n tiene un valor de 0, 1 ó 2, en particular 0 ó 1, una de las variables Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 es un átomo de nitrógeno y las variables restantes Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 son CH (o C- R^y si n es diferente de 0). También se prefieren los tautómeros de I-A' y I-A'', las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos y los tautómeros de las mismas.

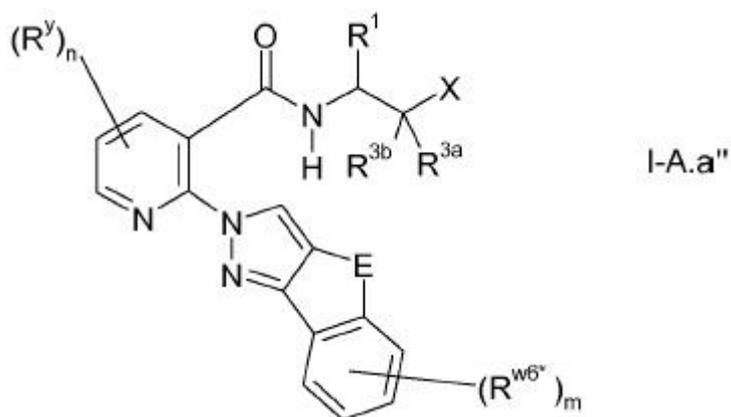
10 Los compuestos preferidos, a su vez, entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I-A, son aquellos que corresponden a la fórmula general I-A.a,



15 en donde X , W , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^y tienen los significados anteriormente mencionados, especialmente aquellos mencionados como preferidos, y n tiene un valor de 0, 1 ó 2, en particular 0 ó 1. También se prefieren los tautómeros de I-A.a, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los tautómeros de las mismas.

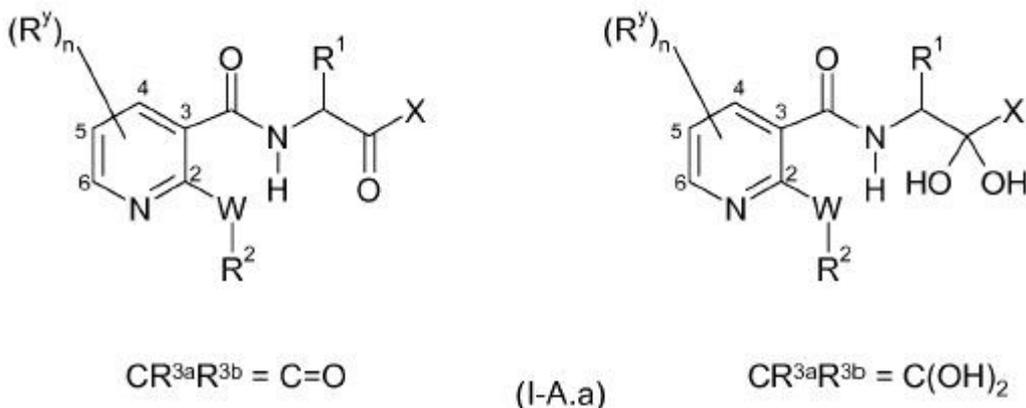
20 Los compuestos preferidos, a su vez, entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I-A.a son aquellos que corresponden a las fórmulas generales I-A.a' o I-A.a'',





5 en donde m, E, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R², R^y, R^w y R^{w6} tienen los significados anteriormente mencionados, especialmente aquellos mencionados como preferidos, y n tiene un valor de 0, 1 ó 2, en particular 0 ó 1. También se prefieren los tautómeros de las fórmulas I-A.a' y I-A.a'', las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos y los tautómeros de las mismas.

10 Los compuestos de la fórmula general I-A.a que se indican en las tablas 1 a 20 más adelante, y en donde CR^{3a}R^{3b} es un grupo funcional carbonilo o un grupo C(OH)₂, y sus tautómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables, representan *per se*, modalidades preferidas de la presente invención. Los significados para R¹, R² y W que se indican en la tabla A más adelante, representan modalidades de la invención que son igualmente preferidas, independientemente unas de otras y especialmente en combinación.



15 Tabla 1

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, n = 0, i.e. (R^y)_n está ausente, y la combinación de R¹, R² y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

20 Tabla 2

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, (R^y)_n es 5-F, y la combinación de R¹, R² y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

25 Tabla 3

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, (R^y)_n es 5-Cl, y la combinación de R¹, R² y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

30 Tabla 4

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, (R^y)_n es 5-CN, y la combinación de R¹, R² y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

35 Tabla 5

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, (R^y)_n es 5-CH₃, y la

combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 6

- 5 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $n = 0$, i.e. $(R^y)_n$ está ausente, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 7

- 10 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-F, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 8

- 15 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 9

- 20 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-CN, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 10

- 25 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5- CH_3 , y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 11

- 30 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $n = 0$, i.e. $(R^y)_n$ está ausente, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 12

- 35 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-F, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 13

- 40 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 14

- 45 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5-CN, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 15

- 50 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, $(R^y)_n$ es 5- CH_3 , y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 16

- 55 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $n = 0$, i.e. $(R^y)_n$ está ausente, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 17

- 60 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-F, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 18

- 65 Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

Tabla 19

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-CN, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

5

Tabla 20

Los compuestos de la fórmula I-A.a en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, $(R^y)_n$ es 5-CH₃, y la combinación de R^1 , R^2 y W de un compuesto en cada caso, corresponde a un renglón de la tabla A.

10

Tabla A

No.	R ¹	R ²	W
A-1	n-butilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-2	n-butilo	2-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-3	n-butilo	2-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-4	n-butilo	2-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-5	n-butilo	2-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-6	n-butilo	2-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-7	n-butilo	3-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-8	n-butilo	3-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-9	n-butilo	3-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-10	n-butilo	3-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-11	n-butilo	3-trifluorometilo	W1a (m = 0)
A-12	n-butilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-13	n-butilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-14	n-butilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-15	n-butilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-16	n-butilo	4-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-17	n-butilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-18	n-butilo	4-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-19	n-butilo	4-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-20	n-butilo	4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-21	n-butilo	4-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-22	n-butilo	4-dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-23	n-butilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-24	n-butilo	4-cianofenilo	W1a (m = 0)
A-25	n-butilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-26	n-butilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-27	n-butilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-28	n-butilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-29	n-butilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-30	n-butilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-31	n-butilo	2,4-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-32	n-butilo	2,6-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-33	n-butilo	3,5-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-34	n-butilo	2,4-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-35	n-butilo	2,6-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-36	n-butilo	3,5-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-37	n-butilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-38	n-butilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-39	n-butilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-40	n-butilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-41	n-butilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-42	n-butilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-43	n-butilo	2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-44	Isobutilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-45	Isobutilo	2-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-46	Isobutilo	2-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-47	Isobutilo	2-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-48	Isobutilo	2-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-49	Isobutilo	2-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-50	Isobutilo	3-metilfenilo	W1a (m = 0)

ES 2 381 879 T3

A-51	Isobutilo	3-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-52	Isobutilo	3-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-53	Isobutilo	3-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-54	Isobutilo	3-trifluorometilo	W1a (m = 0)
A-55	Isobutilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-56	Isobutilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-57	Isobutilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-58	Isobutilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-59	Isobutilo	4-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-60	Isobutilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-61	Isobutilo	4-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-62	Isobutilo	4-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-63	Isobutilo	4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-64	Isobutilo	4-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-65	Isobutilo	4-dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-66	Isobutilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-67	Isobutilo	4-cianofenilo	W1a (m = 0)
A-68	Isobutilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-69	Isobutilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-70	Isobutilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-71	Isobutilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-72	Isobutilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-73	Isobutilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-74	Isobutilo	2,4-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-75	Isobutilo	2,6-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-76	Isobutilo	3,5-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-77	Isobutilo	2,4-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-78	Isobutilo	2,6-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-79	Isobutilo	3,5-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-80	Isobutilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-81	Isobutilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-82	Isobutilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-83	Isobutilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-84	Isobutilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-85	Isobutilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-86	Isobutilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-87	bencilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-88	bencilo	2-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-89	bencilo	2-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-90	bencilo	2-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-91	bencilo	2-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-92	bencilo	2-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-93	bencilo	3-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-94	bencilo	3-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-95	bencilo	3-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-96	bencilo	3-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-97	bencilo	3-trifluorometilo	W1a (m = 0)
A-98	bencilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-99	bencilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-100	bencilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-101	bencilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-102	bencilo	4-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-103	bencilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-104	bencilo	4-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-105	bencilo	4-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-106	bencilo	4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-107	bencilo	4-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-108	bencilo	4-dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-109	bencilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-110	bencilo	4-cianofenilo	W1a (m = 0)
A-111	bencilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-112	bencilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-113	bencilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)

A-114	bencilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-115	bencilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-116	bencilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-117	bencilo	2,4-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-118	bencilo	2,6-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-119	bencilo	3,5-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-120	bencilo	2,4-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-121	bencilo	2,6-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-122	bencilo	3,5-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-123	bencilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-124	bencilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-125	bencilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-126	bencilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-127	bencilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-128	bencilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-129	bencilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-130	4-clorobencilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-131	4-clorobencilo	2-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-132	4-clorobencilo	2-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-133	4-clorobencilo	2-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-134	4-clorobencilo	2-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-135	4-clorobencilo	2-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-136	4-clorobencilo	3-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-137	4-clorobencilo	3-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-138	4-clorobencilo	3-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-139	4-clorobencilo	3-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-140	4-clorobencilo	3-trifluorometilo	W1a (m = 0)
A-141	4-clorobencilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-142	4-clorobencilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-143	4-clorobencilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-144	4-clorobencilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-145	4-clorobencilo	4-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-146	4-clorobencilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-147	4-clorobencilo	4-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-148	4-clorobencilo	4-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-149	4-clorobencilo	4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-150	4-clorobencilo	4-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-151	4-clorobencilo	4-dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-152	4-clorobencilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-153	4-clorobencilo	4-cianofenilo	W1a (m = 0)
A-154	4-clorobencilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-155	4-clorobencilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-156	4-clorobencilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-157	4-clorobencilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-158	4-clorobencilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-159	4-clorobencilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-160	4-clorobencilo	2,4-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-161	4-clorobencilo	2,6-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-162	4-clorobencilo	3,5-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-163	4-clorobencilo	2,4-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-164	4-clorobencilo	2,6-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-165	4-clorobencilo	3,5-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-166	4-clorobencilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-167	4-clorobencilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-168	4-clorobencilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-169	4-clorobencilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-170	4-clorobencilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-171	4-clorobencilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-172	4-clorobencilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-173	4-metoxibencilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-174	4-metoxibencilo	2-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-175	4-metoxibencilo	2-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-176	4-metoxibencilo	2-clorofenilo	W1a (m = 0)

A-177	4-metoxibencilo	2-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-178	4-metoxibencilo	2-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-179	4-metoxibencilo	3-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-180	4-metoxibencilo	3-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-181	4-metoxibencilo	3-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-182	4-metoxibencilo	3-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-183	4-metoxibencilo	3-trifluorometilo	W1a (m = 0)
A-184	4-metoxibencilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-185	4-metoxibencilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-186	4-metoxibencilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-187	4-metoxibencilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-188	4-metoxibencilo	4-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-189	4-metoxibencilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-190	4-metoxibencilo	4-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-191	4-metoxibencilo	4-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-192	4-metoxibencilo	4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-193	4-metoxibencilo	4-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-194	4-metoxibencilo	4-dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-195	4-metoxibencilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-196	4-metoxibencilo	4-cianofenilo	W1a (m = 0)
A-197	4-metoxibencilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-198	4-metoxibencilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-199	4-metoxibencilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-200	4-metoxibencilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-201	4-metoxibencilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-202	4-metoxibencilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-203	4-metoxibencilo	2,4-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-204	4-metoxibencilo	2,6-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-205	4-metoxibencilo	3,5-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-206	4-metoxibencilo	2,4-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-207	4-metoxibencilo	2,6-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-208	4-metoxibencilo	3,5-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-209	4-metoxibencilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-210	4-metoxibencilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-211	4-metoxibencilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-212	4-metoxibencilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-213	4-metoxibencilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-214	4-metoxibencilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-215	4-metoxibencilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-216	ciclohexilmetilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-217	ciclohexilmetilo	2-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-218	ciclohexilmetilo	2-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-219	ciclohexilmetilo	2-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-220	ciclohexilmetilo	2-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-221	ciclohexilmetilo	2-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-222	ciclohexilmetilo	3-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-223	ciclohexilmetilo	3-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-224	ciclohexilmetilo	3-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-225	ciclohexilmetilo	3-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-226	ciclohexilmetilo	3-trifluorometilo	W1a (m = 0)
A-227	ciclohexilmetilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-228	ciclohexilmetilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-229	ciclohexilmetilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-230	ciclohexilmetilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-231	ciclohexilmetilo	4-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-232	ciclohexilmetilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-233	ciclohexilmetilo	4-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-234	ciclohexilmetilo	4-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-235	ciclohexilmetilo	4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-236	ciclohexilmetilo	4-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-237	ciclohexilmetilo	4-dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-238	ciclohexilmetilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-239	ciclohexilmetilo	4-cianofenilo	W1a (m = 0)

A-240	ciclohexilmetilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-241	ciclohexilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-242	ciclohexilmetilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-243	ciclohexilmetilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-244	ciclohexilmetilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-245	ciclohexilmetilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-246	ciclohexilmetilo	2,4-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-247	ciclohexilmetilo	2,6-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-248	ciclohexilmetilo	3,5-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-249	ciclohexilmetilo	2,4-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-250	ciclohexilmetilo	2,6-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-251	ciclohexilmetilo	3,5-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-252	ciclohexilmetilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-253	ciclohexilmetilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-254	ciclohexilmetilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-255	ciclohexilmetilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-256	ciclohexilmetilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-257	ciclohexilmetilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-258	ciclohexilmetilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-259	2-tienilmetilo	Fenilo	W1a (m = 0)
A-260	2-tienilmetilo	2-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-261	2-tienilmetilo	2-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-262	2-tienilmetilo	2-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-263	2-tienilmetilo	2-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-264	2-tienilmetilo	2-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-265	2-tienilmetilo	3-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-266	2-tienilmetilo	3-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-267	2-tienilmetilo	3-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-268	2-tienilmetilo	3-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-269	2-tienilmetilo	3-trifluorometilo	W1a (m = 0)
A-270	2-tienilmetilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-271	2-tienilmetilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-272	2-tienilmetilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-273	2-tienilmetilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-274	2-tienilmetilo	4-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-275	2-tienilmetilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-276	2-tienilmetilo	4-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-277	2-tienilmetilo	4-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-278	2-tienilmetilo	4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-279	2-tienilmetilo	4-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-280	2-tienilmetilo	4-dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-281	2-tienilmetilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-282	2-tienilmetilo	4-cianofenilo	W1a (m = 0)
A-283	2-tienilmetilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-284	2-tienilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-285	2-tienilmetilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-286	2-tienilmetilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-287	2-tienilmetilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-288	2-tienilmetilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-289	2-tienilmetilo	2,4-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-290	2-tienilmetilo	2,6-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-291	2-tienilmetilo	3,5-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-292	2-tienilmetilo	2,4-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-293	2-tienilmetilo	2,6-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-294	2-tienilmetilo	3,5-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-295	2-tienilmetilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-296	2-tienilmetilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-297	2-tienilmetilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-298	2-tienilmetilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-299	2-tienilmetilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-300	2-tienilmetilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-301	2-tienilmetilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-302	piridin-3-il-metilo	Fenilo	W1a (m = 0)

A-303	piridin-3-il-metilo	2-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-304	piridin-3-il-metilo	2-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-305	piridin-3-il-metilo	2-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-306	piridin-3-il-metilo	2-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-307	piridin-3-il-metilo	2-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-308	piridin-3-il-metilo	3-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-309	piridin-3-il-metilo	3-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-310	piridin-3-il-metilo	3-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-311	piridin-3-il-metilo	3-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-312	piridin-3-il-metilo	3-trifluorometilo	W1a (m = 0)
A-313	piridin-3-il-metilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1a (m = 0)
A-314	piridin-3-il-metilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-315	piridin-3-il-metilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-316	piridin-3-il-metilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-317	piridin-3-il-metilo	4-metilfenilo	W1a (m = 0)
A-318	piridin-3-il-metilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1a (m = 0)
A-319	piridin-3-il-metilo	4-metoxifenilo	W1a (m = 0)
A-320	piridin-3-il-metilo	4-clorofenilo	W1a (m = 0)
A-321	piridin-3-il-metilo	4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-322	piridin-3-il-metilo	4-trifluorometilfenilo	W1a (m = 0)
A-323	piridin-3-il-metilo	4-dietilaminofenilo	W1a (m = 0)
A-324	piridin-3-il-metilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1a (m = 0)
A-325	piridin-3-il-metilo	4-cianofenilo	W1a (m = 0)
A-326	piridin-3-il-metilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-327	piridin-3-il-metilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-328	piridin-3-il-metilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-329	piridin-3-il-metilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1a (m = 0)
A-330	piridin-3-il-metilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-331	piridin-3-il-metilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1a (m = 0)
A-332	piridin-3-il-metilo	2,4-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-333	piridin-3-il-metilo	2,6-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-334	piridin-3-il-metilo	3,5-difluorofenilo	W1a (m = 0)
A-335	piridin-3-il-metilo	2,4-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-336	piridin-3-il-metilo	2,6-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-337	piridin-3-il-metilo	3,5-diclorofenilo	W1a (m = 0)
A-338	piridin-3-il-metilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1a (m = 0)
A-339	piridin-3-il-metilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-340	piridin-3-il-metilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1a (m = 0)
A-341	piridin-3-il-metilo	Piridin-2-ilo	W1a (m = 0)
A-342	piridin-3-il-metilo	Piridin-4-ilo	W1a (m = 0)
A-343	piridin-3-il-metilo	Tien-2-ilo	W1a (m = 0)
A-344	piridin-3-il-metilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1a (m = 0)
A-345	n-butilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-346	n-butilo	2-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-347	n-butilo	2-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-348	n-butilo	2-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-349	n-butilo	2-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-350	n-butilo	2-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-351	n-butilo	3-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-352	n-butilo	3-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-353	n-butilo	3-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-354	n-butilo	3-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-355	n-butilo	3-trifluorometilo	W1b (m = 0)
A-356	n-butilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-357	n-butilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-358	n-butilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-359	n-butilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-360	n-butilo	4-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-361	n-butilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-362	n-butilo	4-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-363	n-butilo	4-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-364	n-butilo	4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-365	n-butilo	4-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)

A-366	n-butilo	4-dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-367	n-butilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-368	n-butilo	4-cianofenilo	W1b (m = 0)
A-369	n-butilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-370	n-butilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-371	n-butilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-372	n-butilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-373	n-butilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-374	n-butilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-375	n-butilo	2,4-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-376	n-butilo	2,6-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-377	n-butilo	3,5-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-378	n-butilo	2,4-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-379	n-butilo	2,6-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-380	n-butilo	3,5-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-381	n-butilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-382	n-butilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-383	n-butilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-384	n-butilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-385	n-butilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-386	n-butilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-387	n-butilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-388	Isobutilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-389	Isobutilo	2-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-390	Isobutilo	2-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-391	Isobutilo	2-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-392	Isobutilo	2-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-393	Isobutilo	2-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-394	Isobutilo	3-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-395	Isobutilo	3-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-396	Isobutilo	3-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-397	Isobutilo	3-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-398	Isobutilo	3-trifluorometilo	W1b (m = 0)
A-399	Isobutilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-400	Isobutilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-401	Isobutilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-402	Isobutilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-403	Isobutilo	4-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-404	Isobutilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-405	Isobutilo	4-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-406	Isobutilo	4-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-407	Isobutilo	4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-408	Isobutilo	4-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-409	Isobutilo	4-dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-410	Isobutilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-411	Isobutilo	4-cianofenilo	W1b (m = 0)
A-412	Isobutilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-413	Isobutilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-414	Isobutilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-415	Isobutilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-416	Isobutilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-417	Isobutilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-418	Isobutilo	2,4-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-419	Isobutilo	2,6-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-420	Isobutilo	3,5-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-421	Isobutilo	2,4-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-422	Isobutilo	2,6-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-423	Isobutilo	3,5-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-424	Isobutilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-425	Isobutilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-426	Isobutilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-427	Isobutilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-428	Isobutilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)

A-429	Isobutilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-430	Isobutilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-431	bencilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-432	bencilo	2-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-433	bencilo	2-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-434	bencilo	2-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-435	bencilo	2-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-436	bencilo	2-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-437	bencilo	3-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-438	bencilo	3-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-439	bencilo	3-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-440	bencilo	3-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-441	bencilo	3-trifluorometilo	W1b (m = 0)
A-442	bencilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-443	bencilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-444	bencilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-445	bencilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-446	bencilo	4-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-447	bencilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-448	bencilo	4-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-449	bencilo	4-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-450	bencilo	4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-451	bencilo	4-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-452	bencilo	4-dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-453	bencilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-454	bencilo	4-cianofenilo	W1b (m = 0)
A-455	bencilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-456	bencilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-457	bencilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-458	bencilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-459	bencilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-460	bencilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-461	bencilo	2,4-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-462	bencilo	2,6-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-463	bencilo	3,5-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-464	bencilo	2,4-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-465	bencilo	2,6-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-466	bencilo	3,5-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-467	bencilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-468	bencilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-469	bencilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-470	bencilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-471	bencilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-472	bencilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-473	bencilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-474	4-clorobencilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-475	4-clorobencilo	2-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-476	4-clorobencilo	2-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-477	4-clorobencilo	2-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-478	4-clorobencilo	2-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-479	4-clorobencilo	2-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-480	4-clorobencilo	3-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-481	4-clorobencilo	3-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-482	4-clorobencilo	3-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-483	4-clorobencilo	3-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-484	4-clorobencilo	3-trifluorometilo	W1b (m = 0)
A-485	4-clorobencilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-486	4-clorobencilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-487	4-clorobencilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-488	4-clorobencilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-489	4-clorobencilo	4-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-490	4-clorobencilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-491	4-clorobencilo	4-metoxifenilo	W1b (m = 0)

A-492	4-clorobencilo	4-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-493	4-clorobencilo	4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-494	4-clorobencilo	4-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-495	4-clorobencilo	4-dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-496	4-clorobencilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-497	4-clorobencilo	4-cianofenilo	W1b (m = 0)
A-498	4-clorobencilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-499	4-clorobencilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-500	4-clorobencilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-501	4-clorobencilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-502	4-clorobencilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-503	4-clorobencilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-504	4-clorobencilo	2,4-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-505	4-clorobencilo	2,6-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-506	4-clorobencilo	3,5-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-507	4-clorobencilo	2,4-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-508	4-clorobencilo	2,6-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-509	4-clorobencilo	3,5-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-510	4-clorobencilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-511	4-clorobencilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-512	4-clorobencilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-513	4-clorobencilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-514	4-clorobencilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-515	4-clorobencilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-516	4-clorobencilo	2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-517	4-metoxibencilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-518	4-metoxibencilo	2-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-519	4-metoxibencilo	2-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-520	4-metoxibencilo	2-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-521	4-metoxibencilo	2-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-522	4-metoxibencilo	2-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-523	4-metoxibencilo	3-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-524	4-metoxibencilo	3-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-525	4-metoxibencilo	3-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-526	4-metoxibencilo	3-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-527	4-metoxibencilo	3-trifluorometilo	W1b (m = 0)
A-528	4-metoxibencilo	3-[(fenilmetil)oksi]fenilo	W1b (m = 0)
A-529	4-metoxibencilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-530	4-metoxibencilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-531	4-metoxibencilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-532	4-metoxibencilo	4-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-533	4-metoxibencilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-534	4-metoxibencilo	4-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-535	4-metoxibencilo	4-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-536	4-metoxibencilo	4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-537	4-metoxibencilo	4-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-538	4-metoxibencilo	4-dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-539	4-metoxibencilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-540	4-metoxibencilo	4-cianofenilo	W1b (m = 0)
A-541	4-metoxibencilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-542	4-metoxibencilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-543	4-metoxibencilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-544	4-metoxibencilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-545	4-metoxibencilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-546	4-metoxibencilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-547	4-metoxibencilo	2,4-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-548	4-metoxibencilo	2,6-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-549	4-metoxibencilo	3,5-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-550	4-metoxibencilo	2,4-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-551	4-metoxibencilo	2,6-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-552	4-metoxibencilo	3,5-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-553	4-metoxibencilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-554	4-metoxibencilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)

A-555	4-metoxibencilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-556	4-metoxibencilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-557	4-metoxibencilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-558	4-metoxibencilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-559	4-metoxibencilo	2,3-dihidrobencob]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-560	ciclohexilmetilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-561	ciclohexilmetilo	2-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-562	ciclohexilmetilo	2-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-563	ciclohexilmetilo	2-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-564	ciclohexilmetilo	2-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-565	ciclohexilmetilo	2-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-566	ciclohexilmetilo	3-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-567	ciclohexilmetilo	3-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-568	ciclohexilmetilo	3-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-569	ciclohexilmetilo	3-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-570	ciclohexilmetilo	3-trifluorometilo	W1b (m = 0)
A-571	ciclohexilmetilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-572	ciclohexilmetilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-573	ciclohexilmetilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-574	ciclohexilmetilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-575	ciclohexilmetilo	4-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-576	ciclohexilmetilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-577	ciclohexilmetilo	4-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-578	ciclohexilmetilo	4-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-579	ciclohexilmetilo	4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-580	ciclohexilmetilo	4-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-581	ciclohexilmetilo	4-dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-582	ciclohexilmetilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-583	ciclohexilmetilo	4-cianofenilo	W1b (m = 0)
A-584	ciclohexilmetilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-585	ciclohexilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-586	ciclohexilmetilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-587	ciclohexilmetilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-588	ciclohexilmetilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-589	ciclohexilmetilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-590	ciclohexilmetilo	2,4-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-591	ciclohexilmetilo	2,6-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-592	ciclohexilmetilo	3,5-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-593	ciclohexilmetilo	2,4-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-594	ciclohexilmetilo	2,6-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-595	ciclohexilmetilo	3,5-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-596	ciclohexilmetilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-597	ciclohexilmetilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-598	ciclohexilmetilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-599	ciclohexilmetilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-600	ciclohexilmetilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-601	ciclohexilmetilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-602	ciclohexilmetilo	2,3-dihidrobencob]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-603	2-tienilmetilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-604	2-tienilmetilo	2-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-605	2-tienilmetilo	2-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-606	2-tienilmetilo	2-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-607	2-tienilmetilo	2-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-608	2-tienilmetilo	2-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-609	2-tienilmetilo	3-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-610	2-tienilmetilo	3-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-611	2-tienilmetilo	3-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-612	2-tienilmetilo	3-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-613	2-tienilmetilo	3-trifluorometilo	W1b (m = 0)
A-614	2-tienilmetilo	3-[(fenilmetil)oxi]fenilo	W1b (m = 0)
A-615	2-tienilmetilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-616	2-tienilmetilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-617	2-tienilmetilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)

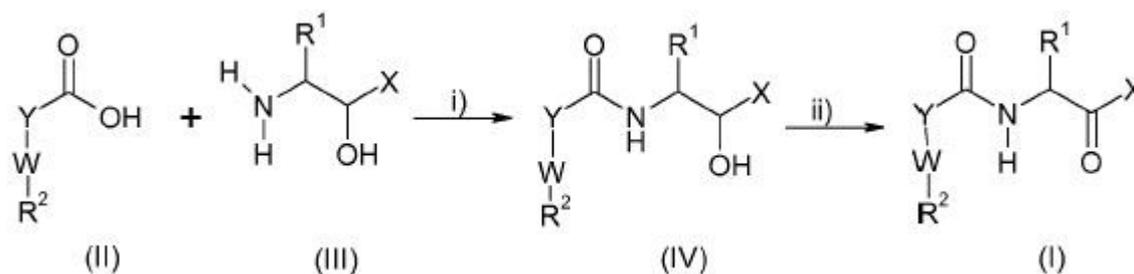
A-618	2-tienilmetilo	4-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-619	2-tienilmetilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-620	2-tienilmetilo	4-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-621	2-tienilmetilo	4-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-622	2-tienilmetilo	4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-623	2-tienilmetilo	4-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-624	2-tienilmetilo	4-dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-625	2-tienilmetilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-626	2-tienilmetilo	4-cianofenilo	W1b (m = 0)
A-627	2-tienilmetilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-628	2-tienilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-629	2-tienilmetilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-630	2-tienilmetilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-631	2-tienilmetilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-632	2-tienilmetilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-633	2-tienilmetilo	2,4-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-634	2-tienilmetilo	2,6-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-635	2-tienilmetilo	3,5-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-636	2-tienilmetilo	2,4-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-637	2-tienilmetilo	2,6-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-638	2-tienilmetilo	3,5-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-639	2-tienilmetilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-640	2-tienilmetilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-641	2-tienilmetilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-642	2-tienilmetilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-643	2-tienilmetilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-644	2-tienilmetilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-645	2-tienilmetilo	2,3-dihidrobencobenzofuran-5-ilo	W1b (m = 0)
A-646	piridin-3-il-metilo	Fenilo	W1b (m = 0)
A-647	piridin-3-il-metilo	2-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-648	piridin-3-il-metilo	2-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-649	piridin-3-il-metilo	2-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-650	piridin-3-il-metilo	2-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-651	piridin-3-il-metilo	2-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-652	piridin-3-il-metilo	3-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-653	piridin-3-il-metilo	3-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-654	piridin-3-il-metilo	3-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-655	piridin-3-il-metilo	3-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-656	piridin-3-il-metilo	3-trifluorometilo	W1b (m = 0)
A-657	piridin-3-il-metilo	3-[(fenilmetil)oxil]fenilo	W1b (m = 0)
A-658	piridin-3-il-metilo	3-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-659	piridin-3-il-metilo	3-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-660	piridin-3-il-metilo	3-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-661	piridin-3-il-metilo	4-metilfenilo	W1b (m = 0)
A-662	piridin-3-il-metilo	4-(1-metiletil)fenilo	W1b (m = 0)
A-663	piridin-3-il-metilo	4-metoxifenilo	W1b (m = 0)
A-664	piridin-3-il-metilo	4-clorofenilo	W1b (m = 0)
A-665	piridin-3-il-metilo	4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-666	piridin-3-il-metilo	4-trifluorometilfenilo	W1b (m = 0)
A-667	piridin-3-il-metilo	4-dietilaminofenilo	W1b (m = 0)
A-668	piridin-3-il-metilo	4-[(dietilamino)metil]fenilo	W1b (m = 0)
A-669	piridin-3-il-metilo	4-cianofenilo	W1b (m = 0)
A-670	piridin-3-il-metilo	4-(piperidin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-671	piridin-3-il-metilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-672	piridin-3-il-metilo	4-pirrolidin-1-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-673	piridin-3-il-metilo	4-(1H-imidazol-1-il)fenilo	W1b (m = 0)
A-674	piridin-3-il-metilo	4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-675	piridin-3-il-metilo	4-(morfolin-4-il-metil)fenilo	W1b (m = 0)
A-676	piridin-3-il-metilo	2,4-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-677	piridin-3-il-metilo	2,6-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-678	piridin-3-il-metilo	3,5-difluorofenilo	W1b (m = 0)
A-679	piridin-3-il-metilo	2,4-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-680	piridin-3-il-metilo	2,6-diclorofenilo	W1b (m = 0)

A-681	piridin-3-il-metilo	3,5-diclorofenilo	W1b (m = 0)
A-682	piridin-3-il-metilo	2-cloro-4-fluorofenilo	W1b (m = 0)
A-683	piridin-3-il-metilo	2-cloro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-684	piridin-3-il-metilo	2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilo	W1b (m = 0)
A-685	piridin-3-il-metilo	Piridin-2-ilo	W1b (m = 0)
A-686	piridin-3-il-metilo	Piridin-4-ilo	W1b (m = 0)
A-687	piridin-3-il-metilo	Tien-2-ilo	W1b (m = 0)
A-688	piridin-3-il-metilo	2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-ilo	W1b (m = 0)
A-1033	n-butilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1036	n-butilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1037	Isobutilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1040	Isobutilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1041	bencilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1044	bencilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1045	4-clorobencilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1048	4-clorobencilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1049	4-metoxibencilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1052	4-metoxibencilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1053	ciclohexilmetilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1056	ciclohexilmetilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1057	2-tienilmetilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1060	2-tienilmetilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	
A-1061	piridin-3-il-metilo	4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-ilo	
A-1064	piridin-3-il-metilo	Cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilo	

Los compuestos de la invención de la fórmula general I y las materias primas utilizadas para prepararlos, se pueden preparar de manera análoga a procesos conocidos en la química orgánica, como se describen en los trabajos estándar de la química orgánica, por ejemplo Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Wiley & Sons y la literatura citada en la misma, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, Weinheim, 1999 y la literatura citada en la misma. Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula general I, ventajosamente se preparan mediante los métodos descritos a continuación y/o en la sección experimental.

Los compuestos de la fórmula I, se pueden preparar de manera análoga a los esquemas de reacción y métodos descritos en la Solicitud Internacional de Patente WO 99/54305, págs. 6-10. Un importante acceso a los compuestos de la fórmula I, se presenta en el esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1



En el esquema de reacción 1, R¹, R², W, Y y X tienen los significados anteriormente mencionados.

En un primer paso i), un ácido carboxílico II es transformado mediante la reacción con un aminoalcohol III, en la correspondiente hidroxiamida IV. A este respecto, los métodos de acoplamiento de péptidos convencionales, se utilizan de manera ordinaria como se describe por ejemplo en R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 972-976, o en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, E5, Cap. V. Primeramente, puede ser ventajoso activar el ácido carboxílico II. Para este propósito, por ejemplo, el ácido carboxílico II, se hace reaccionar con una carbodiimida, tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), en presencia de hidroxibenzotriazol (HOBT), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol o N-hidroxisuccinimida, para obtener un éster IIa activado. Además puede ser ventajoso preparar el éster activado IIa, en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria. El éster IIa activado, subsecuente se hace reaccionar con el aminoalcohol de la fórmula III, o su sal hidroháluro, para obtener la hidroxiamida IV. La reacción normalmente se lleva a cabo en disolventes inertes anhidros, tal como hidrocarburos clorados, por ejemplo diclorometano o dicloroetano, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o

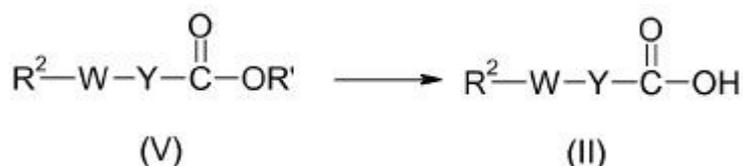
carboxamidas, por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. El paso i) generalmente se lleva a cabo a temperaturas en el rango de -20°C a +25°C.

5 Subsecuentemente, en un segundo paso ii), el compuesto hidroxiamida IV es oxidado en el compuesto carboxamida I de la invención. Diversas reacciones de oxidación convencionales, son adecuadas para esto (véase R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, página 604 *et seq.*) tal como, por ejemplo, oxidación de Swern y oxidaciones análogas de Swern (T. T. Tidwell, Synthesis 1990, págs. 857-870) u oxidación de Pfitzner-Moffatt. Los agentes oxidantes adecuados son dimetilsulfóxido (DMSO) en combinación con dicitohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dimetilsulfóxido en combinación con complejo piridina-SO₃ o dimetilsulfóxido en combinación con cloruro de oxalilo, hipocloruro de sodio/TEMPO (S. L. Harbenson *et al.*, J. MED: Chem. 1994, 37, 2918-2929) o el reactivo de Dess-Martin (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155). Dependiendo del agente oxidante utilizado, la oxidación del compuesto hidroxiamida IV, se lleva a cabo a temperaturas desde -50 a +25°C.

15 Los compuestos de la fórmula I, en donde X es -C(O)N(R^{x4})-(alquileo de 1 a 6 átomos de carbono)-NR^{x2}R^{x3} o es -C(O)N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, en donde R^{x2}, R^{x3} y R^{x4}, tienen los significados anteriormente mencionados, pueden ser preparados adicionalmente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula I, en donde X es COOH, con compuestos hidrazina de la fórmula NH(R^{x4})NR^{x2}R^{x3} o diaminas de la fórmula NH(R^{x4})-(alquileo de 1 a 6 átomos de carbono)-NR^{x2}R^{x3}. La reacción se puede llevar a cabo de manera análoga al paso i), en el Esquema de reacción 1.

20 Los aminoalcoholes III, se pueden obtener en el comercio, o se pueden preparar por procesos descritos en la literatura (para derivados del ácido amino hidroxicarboxílico, véase por ejemplo S. L. Harbenson *et al.*, J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929 o J. P. Burkhardt *et al.*, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436), o de manera análoga a los procesos descritos en los ejemplos de preparaciones.

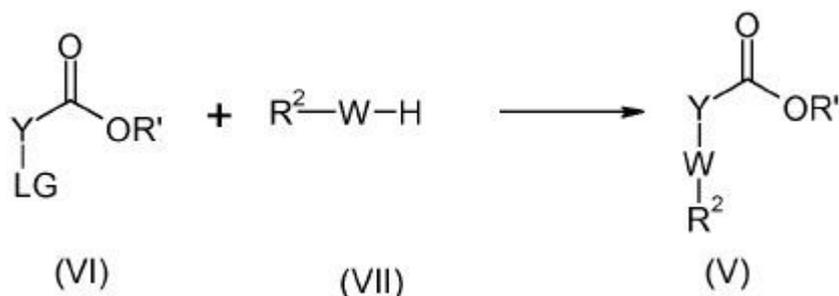
25 El ácido carboxílico II, se puede preparar al hidrolizar el éster carboxílico V, con ácidos o bases bajo condiciones generalmente rutinarias. La hidrólisis de preferencia se lleva a cabo con bases, tales como hidróxidos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en medio acuoso o en una mezcla de agua y disolventes orgánicos, por ejemplo alcoholes tales como metanol o etanol, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, tal como de 25 a 100°C.



35 En las fórmulas II y V, R², W e Y tienen los significados anteriormente mencionados. En la fórmula V, R' es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

El éster carboxílico de la fórmula V, ventajosamente se puede obtener haciendo reaccionar el éster carboxílico de la fórmula general VI, con un compuesto imidazol o pirazol VII, véase el esquema de reacción 2.

40 **Esquema de reacción 2**



45 En el esquema de reacción 2, LG representa un grupo saliente nucleofílicamente desplazable. Ejemplos de grupos salientes adecuados nucleofílicamente desplazables, son halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o tosilato. R' es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. R², Y y W tienen los significados anteriormente mencionados.

50 Como se muestra en el esquema de reacción 2, un éster VI se hace reaccionar con un compuesto imidazol o pirazol apropiado de la fórmula VII. La reacción comúnmente es llevada a cabo bajo condiciones convencionales, en

presencia de una base en un disolvente inerte a temperatura elevada. Puede ser ventajoso, cuando sea apropiado, llevar a cabo la reacción en presencia de cantidades catalíticamente activas de un metal de transición, en particular de un metal del grupo 10 u 11 de la tabla periódica de los elementos.

5 En el caso en donde Y es un radical heteroaromático divalente, en particular un radical heteroaromático que contiene nitrógeno divalente, la reacción de preferencia se lleva a cabo a temperatura elevada sin diluyente o en un disolvente inerte tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, carboxamidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, o un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno u o-xileno, m-xileno o p-xileno. La reacción se lleva a cabo en presencia de bases inorgánicas u orgánicas, y
10 de un éter corona. Las bases inorgánicas adecuadas son amidas de metales alcalinos o amidas de metales alcalinotérreos, tales como amida de sodio, carbonatos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinotérreos, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, o hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de sodio. Las bases orgánicas adecuadas son aminas terciarias tales como, por ejemplo, trimetilamina o trietilamina. Un éter corona adecuado es 18-corona-6. Una sal de Cu(I) tal como, por ejemplo, CuI, CuCN, Cu₂O, es agregada cuando sea apropiado como catalizador (véase por ejemplo la Patente Norteamericana US 4,826,835 y la Solicitud Internacional de Patente WO 88/00468).

En el caso en donde Y es un radical aromático divalente, la reacción del éster carboxílico VI con el compuesto pirazol o imidazol VII, de preferencia se lleva a cabo mediante N-arilación catalizada por un metal de transición, como se describe por ejemplo por H.J. Cristeau *et al.*, Eur. J. Org. Chem. 2004, págs. 695-709, y S. L. Buchwald *et al.*; J. Org. Chem. 2004, 69, páginas 5578-5587. La reacción frecuentemente se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticamente activas de un metal del grupo 10 de la tabla periódica de los elementos, especialmente en presencia de un compuesto de níquel(II), compuesto de Ni(0), compuesto de Pd(II) o compuesto de Pd(0). Un ejemplo de un método adecuado es el acoplamiento cruzado de Buchwald.

25 El acoplamiento cruzado de Buchwald normalmente se lleva a cabo en presencia de un ligando que contiene fósforo, especialmente un ligando fosfina monodentado o bidentado. Los ligandos preferidos en el paladio son fosfinas voluminosas monodentadas o bidentadas, tales como trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, BINAP (2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), o las fosfinas de Buchwald. El ligando puede estar presente en el compuesto de paladio o ser agregado por separado. Los compuestos de paladio adecuados incluyen tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0), cloruro de paladio(II) bis(o-tolil)fosfina y acetato de paladio(II). El acoplamiento cruzado de Buchwald normalmente se lleva a cabo en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados son hidrocarburos aromáticos, tal como benceno o tolueno, hidrocarburos aromáticos halogenados, tal como clorobenceno, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, triclorometano, dicloroetano; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicol dimetiléter, metil terc-butil éter, o amidas tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidona, y mezclas de los mismos. La reacción de acoplamiento de Buchwald se puede llevar a cabo bajo condiciones normales o con el uso de microondas.

Los compuestos imidazol o pirazol VII, pueden ser adquiridos en el comercio o se pueden preparar por métodos convencionales, los cuales se señalan brevemente más adelante, a partir de precursores que puedan obtenerse en el comercio.

Una revisión general de la preparación de imidazoles se encuentra en W. M. Menge, Pharmacochemistry Library 1998, 30, páginas 145-158. Los compuestos imidazol VII utilizados, en particular son ventajosamente preparados por el método descrito por Brederick *et al.* (Chem. Ber. 1953, 86, páginas 88-96), en donde las alfa-halo-cetonas o alfa-hidroxi-cetonas se hacen reaccionar con formamida -comúnmente con calentamiento- para obtener los imidazoles VII.

Los métodos generales para preparar pirazoles de la fórmula general VII, se describen por ejemplo en R. Fusco in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings", Wiley, R. H., editor; Wiley: New York, 1967; Vol. 22, páginas 1-174; o J. Elguero, in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Potts, K. T., Ed.; Pergamon: Oxford 1984; Vol. 5, páginas 291-298. Uno de los métodos más comúnmente utilizados es la ciclocondensación de los compuestos 1,3-dicarbonilo, o análogos correspondientemente reactivos con hidrazina o derivados de hidrazina sustituidos.

55 Los pirazoles 3-aril-sustituidos o 3-hetaril-sustituidos VII, en particular son ventajosamente preparados haciendo reaccionar compuestos 1-aril- o 1-hetaril-3-dimetilamino-2-propeno con hidrazina, de manera análoga a los procesos descritos por ejemplo en M.A. Halcrow *et al.*; J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1997, páginas 4025-4035. El 1-aril- o 1-hetaril-3-dimetilamino-2-propeno requerido como materia prima, puede ser fácilmente preparado al condensar los compuestos acetilo aromáticos análogos con N,N-dimetilformamida dimetil acetal (o de manera análoga utilizando el correspondiente dietil acetal). La reacción normalmente se lleva a cabo sin diluyente o en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida o tolueno, a temperatura elevada. Es particularmente ventajoso introducir la energía de activación necesaria para la reacción en la mezcla de reacción, también por medio de microondas y para llevar a cabo la reacción a presión elevada, tal como se describe en A.K. Pleier, Synthesis 2001, 1, páginas 55-62.

Los análogos pirazoles 4-sustituidos de la fórmula general VII, se preparan por ejemplo partiendo de los ácidos aril-

o hetarilacéticos, los cuales son transformados por medio del reactivo de Vilsmeier en los correspondientes gamma-dimetilamino-2-propenales, con ciclización subsecuente con hidrazina, véase por ejemplo la Patente Norteamericana US 4,888,352.

- 5 Una posibilidad general adicional para preparar pirazoles sustituidos de la fórmula VII, es el acoplamiento de Suzuki de ácidos pirazolborónicos apropiados o ésteres pirazolborónicos, como se describe por ejemplo en: N. Zhe *et al.*; J. Med. Chem. 2005, 48 (5), páginas 1569-1609; Young *et al.*; J. Med. Chem. 2004, 47 (6), págs. 1547-1552; C. Slee *et al.*; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, páginas 3243-3253. Una alternativa apropiada también es el acoplamiento de Stille de derivados pirazol halogenados con organilos de estaño apropiados, como se describe por ejemplo por J. Eluguero *et al.*; Synthesis 1997, 5, págs. 563-566.

La preparación de los 1,4-dihidrobenzopirano-pirazoles, se puede realizar de conformidad con los métodos descritos por Chandrasekhar, S. *et al.*; Tetrahedron Letters 2001, 42(37), 6599-6601.

- 15 Las mezclas de reacción se procesan de una manera convencional, por ejemplo mezclando con agua, separando las fases y, cuando sea apropiado, purificando los productos crudos por cromatografía. Los intermediarios y productos finales, en algunos casos dan como resultado la forma de aceites viscosos incoloros o de color café pálido, que son liberados de compuestos volátiles o purificados a presión reducida, a temperatura elevada moderada. Si los intermediarios y productos finales se obtienen como productos sólidos, la purificación también se puede llevar a cabo por recristalización o digestión.

Si los compuestos individuales I no pueden obtenerse mediante las rutas descritas anteriormente, éstos se pueden preparar mediante derivación de otros compuestos I.

- 25 Los compuestos de la invención exhiben valores K_i extremadamente bajos en relación con la inhibición de la calpaína y, de este modo, permiten la inhibición de la calpaína, especialmente la calpaína I, a concentraciones séricas bajas. Los compuestos de la invención comúnmente exhiben valores K_i en relación con la inhibición de calpaína *in vitro* de <500 nM, en particular <100 nM y específicamente ≤ 40 nM. Los compuestos de la invención son por lo tanto, particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína.

- 35 Además, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de calpaína, es decir la inhibición de otras cisteína proteasas, tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L o catepsina S tiene lugar sólo a concentraciones que son distintivamente más elevadas que las concentraciones necesarias para la inhibición de la calpaína. De conformidad con esto, los compuestos de la invención deberían mostrar distintivamente menos efectos adversos que los compuestos de la técnica anterior, que son comparativamente no selectivos con relación a la inhibición de la calpaína e igualmente inhiben otras cisteína proteasas.

- 40 De conformidad con esto, los compuestos preferidos según la invención, tienen una selectividad en relación con la inhibición con la catepsina B, expresada en la forma de la relación del valor K_i para la inhibición de la catepsina B con respecto al valor K_i para la inhibición de la calpaína de ≥ 10 , en particular ≥ 30 .

- 45 De conformidad con esto, los compuestos preferidos según la invención, tienen una selectividad en relación con la inhibición con la catepsina K, expresada en la forma de la relación del valor K_i para la inhibición de la catepsina K con respecto al valor K_i para la inhibición de la calpaína de ≥ 10 , en particular ≥ 30 .

- 50 De conformidad con esto, los compuestos preferidos según la invención, tienen una selectividad en relación con la inhibición con la catepsina L, expresada en la forma de la relación del valor K_i para la inhibición de la catepsina L con respecto al valor K_i para la inhibición de la calpaína de ≥ 30 , en particular ≥ 50 .

- De conformidad con esto, los compuestos preferidos según la invención, tienen una selectividad en relación con la inhibición con la catepsina S, expresada en la forma de la relación del valor K_i para la inhibición de la catepsina S con respecto al valor K_i para la inhibición de la calpaína de ≥ 50 , en particular ≥ 100 .

- 55 Debido a su efecto inhibitorio sobre la calpaína y su selectividad para la calpaína, en comparación con otras cisteína proteasas, los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas, son particularmente apropiados para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad que se asocie con una actividad elevada de calpaína, como se describe por ejemplo en la técnica anterior citada anteriormente.

- 60 Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína, en particular son trastornos neurodegenerativos, especialmente aquellos trastornos degenerativos que ocurren como resultado de un déficit crónico de suministro de sangre al cerebro, de una isquemia (accidente cerebrovascular), o de un trauma tal como trauma cerebral, y los trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington, también la esclerosis múltiple y el daño al sistema nervioso asociado con la misma, especialmente daño al nervio óptico (neuritis óptica) y los nervios que controlan el movimiento de los ojos. De conformidad con esto, las modalidades preferidas de la invención se refieren al tratamiento de trastornos

neurodegenerativos, especialmente de los trastornos neurodegenerativos anteriormente mencionados en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

5 Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína, también incluyen epilepsia. De conformidad con ello, las modalidades preferidas de la invención se refieren al tratamiento de la epilepsia en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

10 Los trastornos o enfermedades asociados con una actividad elevada de calpaína, también incluyen dolor y enfermedades dolorosas. De conformidad con esto, las modalidades preferidas de la invención se refieren al tratamiento del dolor y enfermedades dolorosas en mamíferos, especialmente en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del dolor y enfermedades dolorosas.

15 Los trastornos o enfermedades asociados con una actividad elevada de calpaína, también incluyen daño al corazón posterior a isquemias cardíacas, daño renal posterior a isquemias renales, daño del músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge por la proliferación de células del músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, o reestenosis de vasos sanguíneos posterior a angioplastia. De conformidad con esto, las modalidades preferidas de la invención se refieren al tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con daño al corazón posterior a isquemias cardíacas, daño renal posterior a isquemias renales, daño del músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge por la proliferación de células del músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, o reestenosis de vasos sanguíneos posterior a angioplastia en mamíferos, especialmente en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I sus tautómeros, profármacos y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

30 Ha tomado auge adicionalmente, que la inhibición de la calpaína provoca efectos citotóxicos sobre las células tumorales. De conformidad con esto, los compuestos de la invención son adecuados para la quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos. Las modalidades preferidas de la invención, por lo tanto, se refieren al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas en la terapia de tumores y metástasis, y a su uso para la manufactura de un medicamento para la terapia de tumores y metástasis.

35 Se ha encontrado adicionalmente, que diversos daños asociados con un trastorno por VIH, especialmente alteraciones a los nervios (neurotoxicidad inducida por VIH), son mediados por la calpaína y, por lo tanto, la inhibición de la calpaína permite que tales alteraciones sean tratadas o aliviadas. De conformidad con esto, los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros, sus profármacos y sus sales farmacéuticamente adecuadas, son apropiados para el tratamiento de pacientes con VIH. Las modalidades preferidas de la invención, por lo tanto, se refieren al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para el tratamiento de pacientes infectados con VIH, especialmente el tratamiento de aquellas alteraciones causadas por una neurotoxicidad inducida por VIH, y a su uso para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de pacientes con VIH.

45 Adicionalmente, se ha encontrado que la liberación de la interleucina-1, FNT o péptidos beta-amiloideos ($A\beta$ o $A\beta$ -péptidos), pueden ser reducidos o completamente inhibidos por los inhibidores de calpaína. De conformidad con ello, las alteraciones o trastornos asociados con un nivel elevado de interleucina-1, FNT o $A\beta$, pueden ser tratados utilizando los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas. Las modalidades preferidas de la invención, por lo tanto, se refieren al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros, sus profármacos y sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de alteraciones o trastornos asociados con un nivel elevado de interleucina-1, FNT o $A\beta$, tal como reumatismo, artritis reumatoide, y a su uso para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de tales alteraciones o trastornos.

55 Los compuestos de la fórmula general (I), se distinguen en particular también por una buena estabilidad metabólica. La estabilidad metabólica de un compuesto, se puede medir por ejemplo incubando una solución de este compuesto con microsomas hepáticos de especies particulares (por ejemplo ratas, perros o seres humanos), y determinando la vida media del compuesto bajo estas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). Es posible concluir a partir de vidas medias más largas, que la estabilidad metabólica del compuesto se ve mejorada. La estabilidad en presencia de microsomas hepáticos humanos es de interés particular, debido a que hace posible predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Los compuestos con estabilidad metabólica incrementada son, por lo tanto, probablemente también degradados más lentamente en el hígado (medido por la prueba de microsomas hepáticos). La degradación metabólica más lenta en el hígado, puede causar concentraciones más elevadas y/o duraderas (niveles efectivos) del compuesto en el cuerpo, por lo que la vida media de eliminación de los compuestos de la invención se ve incrementada. Los niveles efectivos aumentados y/o

- 5 duraderos, pueden causar una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o profilaxis de diversas enfermedades dependientes de calpaína. Una estabilidad metabólica mejorada, puede adicionalmente causar una biodisponibilidad aumentada después de la administración oral, debido a que el compuesto es sometido, después de ser absorbido en el intestino, a una menor degradación metabólica en el hígado (denominado “el efecto de primer paso”). Un aumento en la biodisponibilidad oral puede, debido a que la concentración (nivel efectivo) del compuesto es aumentada, conducir a una mejor eficacia del compuesto después de la administración oral.
- 10 Los compuestos de la invención de la fórmula I, se distinguen adicionalmente al exhibir una mejorada actividad farmacológica, en comparación con los compuestos de carboxamida de la fórmula I descritos en la técnica anterior, en pacientes o en modelos animales relevantes, lo cual permite hacer pronósticos de su uso en tratamientos.
- 15 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas (es decir medicamentos), que comprenden al menos un compuesto de la invención de la fórmula I, o un tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada del mismo y, cuando sea apropiado, uno o más vehículos farmacéuticos adecuados.
- Estos vehículos farmacéuticos son seleccionados de conformidad con la forma farmacéutica, y la vía de administración deseada.
- 20 Los compuestos de la invención de la fórmula general I, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente adecuadas de estos compuestos, se pueden utilizar para la manufactura de composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, y ser administrados a animales o seres humanos en formas farmacéuticas unitarias, mezcladas con vehículos farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o tratamiento de las alteraciones o enfermedades anteriores.
- 25 Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas incluyen formas para administración oral, tales como tabletas, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para la ingesta oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal, o intranasal; aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y formas para administración rectal.
- 30 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en forma de cremas, ungüentos o lociones para administración tópica.
- Con el fin de alcanzar el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis del ingrediente básico activo, puede variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal, y por día.
- 35 Cada dosis unitaria puede comprender de 0,05 a 5000 mg, de preferencia 1 a 1000 mg, del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis unitaria puede ser administrada 1 a 5 veces al día, para que se administre una dosis diaria de 0,5 a 25000 mg, de preferencia 1 a 5000 miligramos.
- 40 Si una composición sólida se prepara en forma de tabletas, el ingrediente principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio o similares.
- Las tabletas pueden estar recubiertas con sacarosa o un derivado de celulosa u otra sustancia adecuada, o ser tratadas de otra manera, con el fin de mostrar una actividad prolongada o retardada, y con el fin de liberar una cantidad predeterminada del ingrediente básico activo de manera continua.
- 45 Una preparación en forma de cápsulas de gelatina, se obtiene al mezclar el ingrediente activo con un extendedor y recogiendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.
- 50 Una preparación en la forma de un jarabe o elixir, o para administración en forma de gotas, puede comprender ingredientes activos junto con un edulcorante, el cual de preferencia esté libre de calorías, metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un saborizante y un colorante adecuado.
- 55 Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden comprender los ingredientes activos mezclados con dispersantes, agentes humectantes o agentes suspensores, tales como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o mejoradores del sabor.
- La administración rectal se logra mediante el uso de supositorios, los cuales se preparan con aglutinantes que se funden a temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se lleva a cabo utilizando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables, que comprendan los dispersantes y/o agentes humectantes farmacológicamente adecuados, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.
- 60 El ingrediente básico activo también se puede formular como microcápsulas o liposomas/centrosomas, si es adecuado, con uno o más vehículos o aditivos.
- 65

Además de los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros o sus sales farmacéuticamente adecuadas, las composiciones de la invención pueden comprender otros ingredientes básicos activos, que pueden ser benéficos para el tratamiento de las alteraciones o enfermedades indicadas anteriormente.

5 La presente invención por lo tanto, se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas en donde una pluralidad de ingredientes básicos activos están presentes juntos, en donde al menos uno de los mismos es un compuesto de la invención.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin restringirla. Dependiendo del manejo de la reacción y procesamiento, los compuestos de la fórmula general I, resultan en mezclas de la forma carbonilo y los correspondientes hidratos. La transformación a los compuestos carbonilo puros, generalmente se lleva a cabo al tratar las sustancias con HCl en un disolvente inerte.

15 Ejemplos de preparación

Ejemplo 1: (no según la invención)

N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

20 1.1 2-(4-Fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5,0 g de 2-cloronicotinato de etilo (26,94 mmol), 3,4 g de 4-fenilimidazol (23,58 mmol), 7,6 g de K_2CO_3 y 80 mg de 18-crona-6 en 18 mL de N,N-dimetilformamida se calentó en un horno de microondas a 160°C durante aproximadamente 1 hora. Esto fue seguido por concentración, recogida del residuo con diclorometano, lavado con agua y solución saturada de NaCl, secado sobre $MgSO_4$, filtrado y evaporación. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 2%-5%) dio como resultado 2 g de un aceite oscuro, que inmediatamente se hizo reaccionar; IEA-EM $[M+H]^+$ = 294,15.

30 1.2 Ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico

Se agregaron 15 mL de una solución de NaOH 2N a una solución de 2,0 g de 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo (6,82 mmol) en 30 mL de metanol, y posteriormente la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción posteriormente se evaporó hasta sequedad, se mezcló con 10 mL de H_2O y se neutralizó agregando HCl 2N. La filtración con succión y el secado del precipitado formado dio como resultado 1,3 g del ácido, en forma de un sólido amorfo de color café.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 266,05.

40 1H -RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 13,99-13,45 (s amplio, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25 (m, 1H).

1.3 N-[3-Amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida

45 0,75 g de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 0,51 g de hidroxil-benzotriazol (HOBt) y 0,55 mL de trietilamina (Et_3N) se agregaron sucesivamente a una solución de 1,0 g de ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico (3,77 mmol) en 50 mL de diclorometano a 0-4°C, y la mezcla se agitó a 0-4°C durante 1 hora. Posteriormente se agregaron 0,9 g de clorhidrato de 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida (3,9 mmol) y 0,55 mL de Et_3N y, después de aproximadamente 5 minutos, se ajustó a un pH de 8-9 agregando 0,5 mL de Et_3N . La mezcla se agitó a 0-4°C durante 1 hora y posteriormente a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadieron 50 mL de una solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla, y la fase orgánica se separó. El secado y la evaporación del disolvente dieron como resultado 620 mg de un aceite rojizo, que adicionalmente se hizo reaccionar inmediatamente sin mayor purificación.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 442,15.

55 1.4 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

60 2,7 g de EDC y 0,5 mL de ácido dicloroacético se agregaron a 620 mg de N-[3-amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida (1,45 mmol) en 15 mL de dimetilsulfóxido anhidro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Para procesar la mezcla de reacción, se mezcló con 40 mL de solución de NaCl y solución saturada de $NaHCO_3$ (1:1), y el sólido resultante se filtró con succión, se secó y agitó con metil terc-butil éter. El residuo obtenido de esta manera se purificó adicionalmente agitando con HCl 2N y posteriormente con 10 mL de acetonitrilo/agua 1:1. El residuo restante se filtró con succión y se secó. 50 mg del compuesto objetivo se obtuvieron en forma de un sólido amorfo pálido, de esta manera.

IEA-EM $[M+H_2O+H]^+$ = 458,15.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,51 (d, 1H), 8,72 (dd, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,24 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H).

5 Ejemplo 2: (no según la invención)

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

2.1 N-[1-(2-Amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida

10 La preparación se llevó a cabo de manera análoga a 1.3, utilizando 0,23 g de clorhidrato de 3-amino-2-hidroxiheptanamida (1,17 mmol). Durante el procesamiento acostumbrado, el producto objetivo precipitó en forma de un sólido de color blanco a partir de la fase acuosa. El sólido se filtró con succión y se secó a 40°C en un horno de secado al vacío. Se obtuvieron 219 mg del compuesto del título.

15 IEA-EM [M+H]⁺ = 408,15.

2.2 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

20 200 mg de N-[1-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida (0,49 mmol) se oxidaron de manera análoga al ejemplo 1.4. El producto crudo obtenido después del procesamiento se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/metanol 0%-7%). La evaporación del disolvente dio como resultado 37 mg del compuesto del título.

25 IEA-EM [M+H]⁺ = 406,15.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,15 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 1,77 y 1,50 (cada m, H), 1,26 (m, 4H), 0,77 (m, 3H).

30 Ejemplo 3:

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

35 3.1 2-(4-Fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,6 g de 2-cloronicotinato de etilo (19,4 mmol), 1,3 g de 4-fenilpirazol (8,12 mmol), 4,4 g de K₂CO₃, 40 mg de 18-corona-6 y 30 mg de KI in 30 mL de N,N-dimetilformamida se agitó a 130°C durante 6 horas. Para el procesamiento, se agregó H₂O y, después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con H₂O y solución saturada de NaCl. El producto crudo obtenido después de secar y concentrar la solución se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/metanol 1-10%). En total, se obtuvieron 1,9 g de un aceite, que cristalizó por completo al reposar en un refrigerador.

45 IEA-EM [M+H]⁺ = 294,15.

3.2 Ácido 2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico

La hidrólisis de 1,0 g de 2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo (6,48 mmol) se llevó a cabo de manera análoga a 1.2. Se obtuvieron 0,8 g del ácido carboxílico en forma de un sólido amorfo de color blanco.

50 IEA-EM [M+H]⁺ = 266,1

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,64 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 1H).

55 3.3 N-[1-(2-Amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

La preparación se llevó a cabo de manera análoga a 1.3, utilizando 0,19 g de clorhidrato de 3-amino-2-hidroxiheptanamida (1,0 mmol). La conclusión de la reacción fue seguida por concentración, adición de H₂O y filtración del precipitado resultante con succión y secado. La cristalización del producto crudo en etanol produjo 290 mg del compuesto del título, en forma de un sólido amorfo de color blanco.

60 IEA-EM [M+H]⁺ = 408,3.

65 3.4 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

0,47 g de EDC y 0,08 mL de ácido dicloroacético se agregaron a 100 mg de N-[1-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (0,25 mmol) en 4 mL de dimetilsulfóxido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se vertió en H₂O, y el precipitado resultante se filtró con succión y se secó en un horno de secado al vacío a 40°C. Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título, en forma de un sólido amorfo de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 406,2

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,87 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 4H), 0,85-0,82 (m, 3H).

Ejemplo 4:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

4.1 N-[3-Amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

0,23 g de clorhidrato de 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida (1,0 mmol) se hicieron reaccionar con ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico de manera análoga al ejemplo 3.3, dando como resultado 280 mg del compuesto del título de un sólido amorfo de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 442,4.

4.2 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

250 mg de N-[3-amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (0,57 mmol) se oxidaron de manera análoga al ejemplo 3.4, dando como resultado 228 mg del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 440,1.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H).

Ejemplo 5:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

5.1 2-(3-Fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo

La reacción de 4,3 g de 3-fenil-1H-pirazol (29,82 mmol) de una manera análoga al ejemplo 3.1 y la cromatografía del producto crudo resultante en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂), produjo 9,7 g del compuesto del título, en forma de un aceite pálido.

IEA-EM [M+H]⁺ = 294,0.

5.2 Ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico

La hidrólisis se llevó a cabo de manera análoga al ejemplo 1,2. Después de que la reacción concluyó, la mezcla de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo, y la fase acuosa se acidificó con HCl 2N y se sometió a extracción con diclorometano. Lavando con H₂O y solución saturada de NaCl, el secado y la evaporación produjeron 5,1 g del ácido en forma de un sólido pálido.

IEA-EM [M+H]⁺ = 266,0.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 13,2 (s amplio, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,08 (m, 1H).

5.3 N-[1-(2-Amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

El acoplamiento y procesamiento de una manera análoga al ejemplo 3.3, produjeron 5,1 g del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 442,1.

5.4 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

5 La oxidación de 5,1 g de N-[1-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)pentil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (11,55 mmol) de una manera análoga al ejemplo 3.4, y la purificación del producto crudo por recristalización en acetato de etilo, produjeron 3,5 g del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco con un punto de fusión de 190°C.

IEA-EM [M+H]⁺ = 440,0.

10 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,19 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 5,58 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H).

Ejemplo 6:

15 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La preparación de manera análoga al ejemplo 5 por acoplamiento del ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico y clorhidrato de 3-amino-2-hidroxiheptanamida y posterior oxidación produjeron 40 mg del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 406,1

25 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,73 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,15 (m, 4H), 0,70 (m, 3H).

Ejemplo 7: (no según la invención)

30 N-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

7.1 N-[1-(2-Amino-1-hidroxi-2-oxoetil)-3-metilbutil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxamida

35 El acoplamiento de 0,39 g del clorhidrato de 3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanamida (1,0 mmol) con ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico de una manera análoga al ejemplo 3.3 produjo 280 mg del compuesto del título, en forma de un sólido amorfo de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 442,4.

40 7.2 N-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

La oxidación de 200 mg de N-[3-amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (0,49 mmol) produjo 102 mg del compuesto del título, en forma de un sólido pálido.

45 IEA-EM [M+H]⁺ = 406,24.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,18 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (dd, 1H), 1,44 (dd, 1H).

50 Los compuestos de los Ejemplos 8 a 13 se pueden preparar de una manera análoga a los ejemplos anteriores.

Ejemplo 8: (no según la invención)

55 N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 458,15.

60 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,34 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91-7,75 (m, 5H), 7,56 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 7H), 5,50 (m, 1H), 3,22 (m solapado por H₂O), 2,83 (dd, 1H).

Ejemplo 9: (no según la invención)

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

65 IEA-EM [M+H]⁺ = 474,15.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,38 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 5H), 5,45 (m, 1H), 3,23 (m solapado por H₂O), 2,82 (dd, 1H).

5 **Ejemplo 10: (no según la invención)**

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 440,2.

10 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,20 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 1,78 y 1,52 (cada dd, 1H), 1,26 (m, 4H), 0,79 (m, 3H).

15 **Ejemplo 11: (no según la invención)**

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 424,2.

20 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,17 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 5,17 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 0,79 (m, 3H).

Ejemplo 12: (no según la invención)

25 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 436,25.

30 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,19 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,29 (m, 4H), 0,80 (m, 3H).

Ejemplo 13: (no según la invención)

35 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,45 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H).

40 **Ejemplo 14: (no según la invención)**

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

14.1 4-[4-(1H-Imidazol-4-il)fenil]morfolina

45 3,0 g de 2-bromo-1-(4-morfolin-4-il-fenil)etanona y 8 mL de formamida se calentaron en un horno de microondas a 180°C durante aproximadamente 30 minutos. Posteriormente, la mezcla se vertió en 150 mL de H₂O, el pH se ajustó a 10-12, agregando una solución de NaOH 2N, y el sólido resultante se filtró con succión y se secó, dando como resultado 2,2 g del compuesto del título.

50 IEA-EM [M+H]⁺ = 230,1.

14.2 2-[4-(4-Morfolin-4-il-fenil)-1H-imidazol-1-il]piridin-3-carboxilato de etilo

55 Partiendo de 0,9 g de 4-[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]morfolina (3,93 mmol) y reacción de manera análoga al ejemplo 3,2, dio como resultado 0,6 g del compuesto del título en forma de un aceite oscuro.

IEA-EM [M+H]⁺ = 379,15.

60 Otras reacciones se llevaron a cabo de manera análoga a los ejemplos anteriores, dando como resultado 78 mg de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida.

IEA-EM [M+H₂O+H+]⁺ = 543,2.

65 **Ejemplo 15: (no según la invención)**

Clorhidrato de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 491,29.

Ejemplo 16: (no según la invención)

Clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{4-[4-(dietilamino)-fenil]-1H-imidazol-1-il}nicotinamida

16.1 N,N-Dietil-4-(1H-imidazol-4-il)anilina

La preparación se llevó a cabo de una manera análoga al ejemplo 14.1. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 2-7%) dio como resultado 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido oscuro.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 216,15.

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores, dando como resultado 32 mg de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{4-[4-(dietilamino)fenil]-1H-imidazol-1-il}nicotinamida.

1H -RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,43 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68-7,52 (m, 5H), 7,35-7,17 (m, 7H), 6,72 (s amplio, 2H), 5,47 (m, 1H), 3,38 y 3,28 (solapado por H_2O), 2,86 (dd, 1H), 1,14 (m, 6H).

Ejemplo 17: (no según la invención)

Clorhidrato de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 474,21.

1H -RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,24 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 4H), 7,88 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 6,13 (s amplio), 5,17 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 0,77 (m, 3H).

Ejemplo 18: (no según la invención)

Clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il}nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 508,26.

1H -RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,46 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,27 (s amplio), 3,26 y 2,86 (cada dd, 1H).

Ejemplo 19: (no según la invención)

Clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M+H_2O+H^+]$ = 492,17.

1H -RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,46 (m, 1H), 8,71 (m, 2H), 8,14 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,23 y 2,84 (cada dd, 1H).

Ejemplo 20: (no según la invención)

Clorhidrato de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 1-10%) y se liofilizó después de la adición de 1 equivalente de HCl, para obtener 50 mg del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 440,21.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,17 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,09 (s amplio), 1,75 y 1,49 (cada m, 1H), 1,21 (m, 4H), 0,74 (m, 3H).

Ejemplo 21: (no según la invención)

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 440,21.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,16 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,14-8,03 (m, 4H), 7,91-7,82 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 0,79 (m, 3H).

Ejemplo 22: (no según la invención)

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M+H_3O]^+$ = 492,14.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,40 (dd, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,26 (dd, solapado por H_2O), 2,84 (dd, 1H).

Ejemplo 23: (no según la invención)

Clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

5,4 g de 2,5-dicloronicotinato de metilo (26,2 mmol) y 2,8 g de 4-fenilimidazol se hicieron reaccionar de una manera análoga al ejemplo 3,1. La purificación por cromatografía dio como resultado 1,7 g de 5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo, en forma de un aceite oscuro.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 314,05.

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores partiendo de 5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo. Se obtuvieron 110 mg del compuesto del título, en forma de un sólido pálido.

IEA-EM $[M+H_2O+H]^+$ = 492,11.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,54 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,97 (s amplio), 3,26 y 2,89 (cada dd, 1H).

Ejemplo 24: (no según la invención)

Clorhidrato de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 440,19.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,26 (m, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 1,79 y 1,54 (cada m, 1H), 1,28 (m, 4H), 0,80 (m, 3H).

Ejemplo 25: (no según la invención)

N-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM[M+H]⁺ = 440,2.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,26 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,13 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 0,87 (m, 6H).

Ejemplo 26: (no según la invención)

Clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{4-[4-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}nicotinamida

26.1 1-[4-(Morfolin-4-il-metil)fenil]etanona

4,7 g de carboxilato de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridina y 1,3 g de triflato de escandio se agregaron a 2,75 g de 4-acetilbenzaldehído (18,56 mmol), 1,7 mL de morfolina y 3 g de tamices moleculares de 4Å en 100 mL de tetrahidrofurano bajo argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró. El residuo se mezcló con acetato de etilo y lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl. El secado y evaporación de la mezcla dio como resultado un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 40-80%). Se obtuvieron 1,85 g de un aceite amarillento.

IEA-EM [M+H]⁺ = 220,1.

26.2 4-{[4-(1H-Imidazol-4-il)fenil]metil}morfolina

0,55 mL de bromo (disueltos en 5 mL de HBr al 47%) se agregaron por goteo a 1,76 g de 1-[4-(morfolin-4-il-metil)fenil]etanona (8,03 mmol) en 15 mL de HBr al 47% a 5°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Posteriormente se agregó agua a la mezcla de reacción, y ésta se neutralizó agregando NaHCO₃ y se sometió a extracción con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron. El aceite amarillento resultante (2,7 g) se mezcló con 8 mL de formamida y calentó en un horno de microondas a 185°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se procesó diluyendo con H₂O, ajustando el pH a 11-12 agregando NaOH 2N, extrayendo con diclorometano y lavando las fases orgánicas combinadas nuevamente, con una solución saturada de NaCl. El secado de la fase orgánica y la evaporación del disolvente, fue seguido por un tratamiento del residuo restante con metil terc-butil éter, dando como resultado 1,3 g del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.

IEA-EM [M+H]⁺ = 244,15.

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. Se obtuvieron 115 mg de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{4-[4-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-imidazol-1-il}nicotinamida, en forma de clorhidrato.

IEA-EM [M+H]⁺ = 541,1.

Ejemplo 27:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM [M+H]⁺ = 474,2.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,02 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,21 (m, 6H), 5,59 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H).

Ejemplo 28:

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM [M+H]⁺ = 440,2.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,84 (dd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,19 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,17 (m, 4H), 0,71 (m, 3H).

Ejemplo 29:

Clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

29.1 4-[4-(1H-Pirazol-3-il)fenil]morfolina

5 Una mezcla de 2,05 g de 4-morfolinoacetofenona (10 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla posteriormente se mezcló con 30 mL de metanol y, después de la adición de 0,57 mL de hidrato de hidrazina, se calentó de nuevo a reflujo durante aproximadamente 6 horas. El sólido formado al enfriar la mezcla se filtró con succión y se lavó meticulosamente con metanol, dando como resultado 3,8 g del compuesto del título.

10 IEA-EM $[M+H]^+ = 230,1$.

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores. Se obtuvieron 82 mg de clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida.

15 IEA-EM $[M+H]^+ = 525,3$.

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,30 (m, 8H), 6,94 (d, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,86 (s amplio), 3,87 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,16 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H).

Ejemplo 30:

25 N-(1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M+H]^+ = 406,02$.

30 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,73 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (s amplio, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,79 y 0,76 (cada d, 3H).

Ejemplo 31:

35 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

40 IEA-EM $[M+H]^+ = 559,2$.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,96 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,18 (m, 5H), .89 (m, 3H), 5,57 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,14 (m, 5H), 2,81 (dd, 1H).

Ejemplo 32:

50 N-(1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil)-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M + H^+] = 440,04$.

55 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,34 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,40-7,37 (3H), 7,07 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,80 (m, 6H).

Ejemplo 33:

60 N-(1-[Amino(oxo)acetil]pentil)-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M + H^+] = 491,1$.

65 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,70 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,85 (s amplio, solapado por H_2O), 3,19 (m,

4H), 1,72 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 4H), 0,82 (m, 3H).

Ejemplo 34:

5 N-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM [M+H]⁺ = 491,2.

10 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,71 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,78 (m amplio, 4H), 3,20 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 0,81 (m, 6H).

15 **Ejemplo 35:**

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

20 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,97 (d, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,49 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,69 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,79 (m, 1H).

Ejemplo 36:

25 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

30 IEA-EM [M+H]⁺ = 407,2.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,73 (d, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,18 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,11 (m, 4H), 0,67 (m, 3H).

35 **Ejemplo 37:**

N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

40 IEA-EM [M+H]⁺ = 440,05.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,71 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,52 (s amplio, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,12 (m, 4H), 0,69 (m, 3H).

45 **Ejemplo 38:**

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

50 El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM [M+H]⁺ = 458,1.

55 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20-7,16 (m, 7H), 7,0 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,79 (m, 1H).

Ejemplo 39:

60 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM [M+H]⁺ = 474,05.

65 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (dd, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (m, 2H),

7,72 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,19 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,15 y 2,78 (cada dd, 1H).

Ejemplo 40:

5 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

40.1 [2-Hidroxi-1-(2-tienilmetil)etil]carbamato de fenilmetilo

10 24,8 g de 3-(2-tienil)alanina (144,8 mmol) se agregaron por porciones a 11,0 g de LiAlH₄ en 550 mL de tetrahidrofurano, se calentó a reflujo. Posteriormente la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas y posteriormente se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se agregaron 17,6 mL de una solución de NaOH al 10% y posteriormente se agregaron lentamente 22 mL de H₂O, por goteo, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se agregaron primero 391 mL de solución de NaOH al 10% y posteriormente, a -5°C, 22,2 g de clorofornio de bencilo (130,32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Para el procesamiento, la mezcla se sometió a extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó y el residuo restante se filtró a través de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/metanol 2,5%). Se obtuvieron 36,8 g del compuesto del título, en forma de un aceite amarillento.

20 IEA-EM [M+H]⁺ = 292.

40.2 [3-Amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(2-tienilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo

25 Se agregaron por porciones 40,2 g de complejo de piridina-SO₃ a una mezcla de 36,8 g de [2-hidroxi-1-(2-tienilmetil)etil]carbamato de fenilmetilo (126,3 mmol) y 51,2 g de trietilamina en 220 mL de dimetilsulfóxido a aproximadamente 16°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se vertió en agua con hielo (1,5 L) y se sometió a extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con HCl 1N y solución saturada de NaCl, se secó y evaporó. El aceite resultante (38 g) se disolvió en 150 mL de tetrahidrofurano, y se agregó por goteo una solución de 44,4 g de NaCN en 225 mL de solución saturada de NaHCO₃. Después de 2 horas, las fases se separaron, la fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y solución saturada de NaCl, se secaron y concentraron. El residuo obtenido de esta manera se disolvió de nuevo en 400 mL de tetrahidrofurano y, en el transcurso de 30 minutos, se agregaron por goteo 65 mL de HCl concentrado y 150 mL de H₂SO₄ conc., a la vez que se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de que la reacción concluyó, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se sometió a extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con NaOH 1N y solución saturada de NaCl, se secó y concentró. El residuo oleoso resultante se agitó con dietil éter, y el sólido resultante se filtró con succión y se secó, dando como resultado 16,3 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color gris blanquecino.

35 IEA-EM [M+H]⁺ = 335.

40 40.3 3-Amino-2-hidroxi-4-(2-tienil)butanamida

45 70 mL de HBr al 30% en ácido acético glacial se agregaron a 11 g de [3-amino-2-hidroxi-3-oxo-1-(2-tienilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo (29,66 mmol) en 30 mL de ácido acético glacial. Después de aproximadamente 2 horas, la mezcla se concentró y el residuo resultante se agitó primero con ciclohexano y posteriormente con diclorometano. Se obtuvieron 7,8 g del compuesto del título, en forma de bromhidrato.

IEA-EM [M+H]⁺ = 201.

50 El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores, dando como resultado 25 mg de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM [M+H]⁺ = 446,05.

55 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,01 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 3,38 y 3,12 (cada dd, 1H).

Ejemplo 41:

60 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

65 IEA-EM [M+H]⁺ = 424,05.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,71 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,80 (s, 1H),

7,51 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,13 (m, 4H), 0,70 (m, 3H).

Ejemplo 42:

5 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 511,3.

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,82 (d, 1H), 6,66 y 6,63 (cada s, 1H), 5,57 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,17 y 2,84 (cada dd, 1H), 1,15 (m, 6H).

15 **Ejemplo 43:**

Clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-{4-[(dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

43.1 1-{4-[(Dietilamino)metil]fenil}etanona

20 Se agregaron 5,3 g de dietilamina a 10 g de 4-[clorometil]benzonitrilo (65,96 mmol), 18,24 g de K_2CO_3 y 1,1 g de KI en 150 mL de N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. Posteriormente la mezcla se vertió en agua con hielo y se sometió a extracción con dietil éter, y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó y evaporó, dando como resultado 12,1 g de 4-[dietilaminometil]benzonitrilo, en forma de un aceite.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 189,05.

30 Una solución de 12,1 g de 4-[dietilaminometil]benzonitrilo en 40 mL de tolueno se agregó a una solución de bromuro de metilmagnesio (43 mL de una solución en dietil éter 3 M) en 40 mL de tolueno, y la mezcla se calentó a reflujo. Al concluir la reacción, se procedió a verterla en agua con hielo, extrayendo con terc-butiléter de metilo, ajustando la fase acuosa a pH 11-12 agregando NaOH, y extrayendo de nuevo con metil terc-butil. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó. Se obtuvieron 12,1 g del compuesto del título.

35 IEA-EM $[M+H]^+$ = 206,15.

Fue posible de manera análoga a los ejemplos anteriores preparar clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-{4-[(dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)nicotinamida.

40 IEA-EM $[M+H]^+$ = 525,35.

45 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 10,02 (s amplio, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 5H), 7,07 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 3,10 (m, 5H), 2,80 (dd, 1H), 1,29 (m, 6H).

Fue posible preparar los compuestos de los Ejemplos 44 a 105, de manera análoga a los ejemplos anteriores.

Ejemplo 44:

50 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-{4-[(dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 491,35.

Ejemplo 45:

55 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-[4-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 505,15.

60 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,72 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,71 y 1,43 (cada m, 1H), 1,26-1,11 (m, 4H), 0,69 (m, 1H).

Ejemplo 46:

65 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 539,35

5 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,39 (m, 4H).

Ejemplo 47:

10 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 477,15

15 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,71 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 1,74 y 1,50 (cada m, 1H), 1,30-1,12 (m, 10H), 0,75 (m, 3H).

Ejemplo 48:

20 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 470,45.

25 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,16 y 2,81 (cada dd, 1H).

Ejemplo 49:

30 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 436,45.

35 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,72 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,73 y 1,47 (cada m, 1H), 1,17 (m, 4H), 0,72 (m, 3H).

Ejemplo 50:

40 N-[3-Amino-1-(4-clorobencil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 474,13.

45 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,57 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,18 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,12 y 2,77 (cada m, 1H).

La 3-amino-4-(4-clorofenil)-2-hidroxiбутанамид се preparó de manera análoga a la preparación de la 3-amino-2-hidroxi-4-(2-tienil)butanamida en el ejemplo 40.

Ejemplo 51:

50 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-fluoro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 458,6.

55 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,01 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 5,58 (m, 1H), 3,17 y 2,83 (cada dd, 1H).

Ejemplo 52:

60 Clorhidrato de N-(3-amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[3-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 539,35.

65 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 10,89 (s amplio, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,84

(m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,15 (5H), 7,03 (d, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,38 (s amplio, 2H), 3,95 y 3,77 (cada m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,80 (dd, 1H).

Ejemplo 53:

5 Clorhidrato de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-[3-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 505,35.

10 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 11,03 (s amplio, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,96 y 3,81 (cada m, 2H), 3,3 (m, solapado por H₂O), 3,15 (m, 2H), 1,67 y 1,43 (cada m, 1H), 1,14 (m, 4H), 0,68 (m, 3H).

Ejemplo 54:

15 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 474,06.

20 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,13 (s, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,48-5,53 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H).

Ejemplo 55:

25 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 446,0.

30 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (d, 0,5H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 0,5H), 7,75-7,86 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,22-7,264 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (s, 0,5H), 6,70 (s, 0,5H), 6,39 (s, 0,5H), 6,11 (s, 0,5H) 5,50-5,56 (m, 0,5H), 4,46-4,52 (m, 0,5H), 3,18 (dd, 0,5H), 3,06 (dd, 0,5H), 2,85-2,92 (m, 0,5H), 2,71-2,77 (m, 0,5H). El compuesto es una mezcla de las formas carbonilo e hidrato.

Ejemplo 56:

35 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 407,15.

40 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,75 (d, 1H), 8,65-8,58 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,71 y 1,43 (cada m, 1H), 1,12 (m, 4H), 0,69 (m, 3H).

Ejemplo 57:

45 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 464,45.

50 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,75 (d, 1H), 8,65-8,58 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,71 y 1,43 (cada m, 1H), 1,12 (m, 4H), 0,69 (m, 3H).

Ejemplo 58:

55 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 525,25.

60 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,90 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,12 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 3,13 y 2,80 (cada dd, 1H).

Ejemplo 59:

65 N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(3-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 491,25.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,68 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,14 (m, 4H), 0,67 (m, 3H).

Ejemplo 60:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 508,0.

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,95 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,14-7,16 (m, 4H), 7,11-7,13 (m, 2H), 5,51-5,56 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H).

Ejemplo 61:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 454,1

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,83 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,34 (dd, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,26-5,31 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 62:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 465,1.

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,96 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82-7,92 (m, 5H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,17 (s, 5H), 7,14 (s, 1H), 5,51-5,56 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H)

Ejemplo 63:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 466,09

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,13-7,24 (m, 7H), 5,50-5,55 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,73-2,79 (m, 2H).

Ejemplo 64:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-piperidin-1-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 523,18.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,91 (m, 3H), 5,58 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,15 (m solapado, 1H), 1,66-1,60 (m, 6H).

Ejemplo 65:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 441,16.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,98 (m, 1H), 8,62-8,53 (m, 4H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,18 (m, 6H), 5,56 (m, 1H), 3,15 y 2,78 (cada m, 1H).

Ejemplo 66:

N-[3-Amino-1-(ciclohexilmetil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 446,15.

5 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,77 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,54-1,24 (m, 7H), 1,01 (m, 2H), 0,89-0,68 (m, 3H).

10 **Ejemplo 67:**

N-[3-Amino-1-(4-clorobencil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 492,09.

15 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,19 (m, 6H), 6,98 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,75 (m, 1H).

20 **Ejemplo 68:**

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 538,24.

25 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,92 (m, 3H), 5,58 (m, 1H), 3,20 (m, 5H), 2,81 (m, 1H), 2,49 (m solapado por DMSO), 2,26 (s, 3H).

30 **Ejemplo 69:**

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 509,25.

35 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,83 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 3,29 (m solapado por H₂O), 3,10 y 2,83 (cada dd, 1H), 2,01 (m, 4H).

40 **Ejemplo 70:**

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 474,05.

45 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,15 y 2,80 (cada dd, 1H).

50 **Ejemplo 71:**

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 492,05

55 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H).

60 **Ejemplo 72:**

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 508,06.

65 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75-7,83 (m, 3H), 7,46-7,74 (m, 4H), 7,09 (s, 5H), 6,67 (s, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,74-2,80 (dd, 1H).

Ejemplo 73:

N-[1-Bencil-3-(etilamino)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

5 IEA-EM $[M+H]^+$ = 468,10.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,13-7,21 (m, 5H), 6,99(d, 1H), 5,56-5,61 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 3H), 2,76-2,81 (dd, 1H), 1,05 (t, 3H).

10

Ejemplo 74:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

15 IEA-EM $[M+H]^+$ = 509,15.

Ejemplo 75:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

20

IEA-EM $[M+H]^+$ = 482,1.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,87 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,15-7,21 (m, 6H), 6,88 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,56-5,62 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,11-3,20 (m, 3H), 2,81 (dd, 1H).

25

Ejemplo 76:

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

30

IEA-EM $[M+H]^+$ = 458,07.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (s, 5H), 6,85 (dd, 1H), 5,50-5,56 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H)

35

Ejemplo 77: (no según la invención)

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(1H-indazol-1-il)nicotinamida

40

77.1 2-(1H-Indazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo y 2-(2H-indazol-2-il)piridin-3-carboxilato de etilo

La reacción de 4,7 g de 2-cloronicotinato de etilo (25,39 mmol) con 2,5 g de indazol (21,16 mmol) produjo una mezcla de los isómeros que fueron separados por cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5-40%).

45

Fracción 1: 2-(1H-indazol-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo aproximadamente 80%, contaminada con la fracción 2.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,74 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 4,23 (q, 2H), 1,12 (t, 3H).

50

Fracción 2: 2-(2H-indazol-2-il)piridin-3-carboxilato de etilo

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,11 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

55

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(1H-indazol-1-il)nicotinamida:

IEA-EM $[M+H]^+$ = 414,05.

60

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 5,36 (m, 1H), 3,15 y 2,19 (cada dd, 1H).

Ejemplo 78: (no según la invención)

65

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(2H-indazol-2-il)nicotinamida

IEA-EM [M + H]⁺ = 414,05.

5 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,07 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,19 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 3,18 y 2,92 (cada dd, 1H).

Ejemplo 79:

10 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 508,03

15 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (s, 5H), 7,03 (s, 1H), 5,46-5,51 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H).

Ejemplo 80:

20 N-[3-Amino-1-(4-metoxibencil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 470,25.

25 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,89 (m, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80-7,58 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,06 y 2,76 (cada dd, 1H).

Ejemplo 81:

30 N-[3-Amino-1-(4-metoxibencil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 488,25.

35 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,89 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,51 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,07 y 2,73 (cada dd, 1H).

Ejemplo 82:

40 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-ciano-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 465,3.

45 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,03 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,18 (m, 5H), 6,91 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H).

Ejemplo 83:

50 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 508,05.

55 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,09 (s, 5H), 5,42-5,47 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H).

Ejemplo 84:

60 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 454,08.

65 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,88 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,15 (s, 5H), 5,50-5,55 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 85:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

5 IEA-EM $[M+H]^+$ = 476,05.

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,81 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,11 (s, 5H), 6,77 (s, 1H), 5,36-5,41 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H).

10

Ejemplo 86:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

15 IEA-EM $[M+H]^+$ = 454,07.

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,19 (dd, 1H), 5,39-5,44 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,23 (s, 3H).

20

Ejemplo 87:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

25 IEA-EM $[M+H]^+$ = 482,09

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (m, 5H), 6,95 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 1,26 (d, 6H).

30

Ejemplo 88:

Clorhidrato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(piridin-3-il-metil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

35 IEA-EM $[M+H]^+$ = 441,15.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,16 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,36 y 3,03 (cada dd, 1H).

40

Ejemplo 89:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

45 IEA-EM $[M + H]^+$ = 581,09.

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,90 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 6H), 7,49 (m, 1H), 3,15 y 2,79 (cada dd, 1H).

50

Ejemplo 90:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

55 IEA-EM $[M+H]^+$ = 470,13.

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,90 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,52-5,57 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H).

60

Ejemplo 91:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

65 IEA-EM $[M+H]^+$ = 476,16.

65

¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,14 (m, 7H), 5,47 (m, 1H), 3,14 y 2,77 (cada dd, 1H).

Ejemplo 92:

5 N-[3-Amino-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 488,15.

10 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 3,86 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,04 y 2,72 (cada dd, 1H).

Ejemplo 93:

15 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 454,10.

20 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,87 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,11 (m, 5H), 6,81 (m, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 94:

25 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 476,05.

30 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,89 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,15 (s, 5H), 7,06 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,48-5,53 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H).

Ejemplo 95:

35 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 508,05.

40 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,08 (s, 5H), 6,60 (s, 1H), 5,22-5,27 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H).

Ejemplo 96:

45 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 546,17.

50 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,88 (d, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 4H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 6H), 6,97-7,01 (d, 1H), 5,49-5,54 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,12 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H).

Ejemplo 97:

55 N-(3-Amino-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M + H]⁺ = 506,15.

60 ¹H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,85 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,04 y 2,70 (cada dd, 1H).

Ejemplo 98:

65 N-(3-Amino-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 538,05.

5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,87 (d, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,03 y 2,70 (cada dd, 1H).

Ejemplo 99:

10 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 559,15.

15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,90 (d, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,17 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,15 y 2,81 (cada dd, 1H).

Ejemplo 100:

20 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il-piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 468,1.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,97 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (s, 5H), 7,18 (dd, 1H), 6,97 dd, 2H), 5,43-5,54 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,16 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H).

Ejemplo 101:

30 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 506,1.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,13-7,19 (m, 6H), 7,06 (d, 1H), 5,56-5,60 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H).

Ejemplo 102:

40 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 543,2.

45 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,99 (d, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,84-6,75 (m, 3H), 5,59 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,22-3,15 (m, 5H), 2,78 (dd, 1H).

Ejemplo 103:

50 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 480,5.

55 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,17 y 2,86 (cada dd, 1H).

Ejemplo 104:

60 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

4-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol

65 11,08 mL de N,N-dimetilformamida se agregaron lentamente por goteo a 11,03 mL de POCl_3 a 0-5°C mientras se agitaba y, después de aproximadamente 5 minutos, se agregó por goteo una solución de ácido 2-fluorofenilacético (6 g, 38,9 mmol) en 20 mL de N,N-dimetilformamida. Posteriormente la mezcla se calentó a 70°C durante

aproximadamente 17 horas. Posteriormente, la mezcla se extinguió con hielo-agua y la mezcla se alcalinizó agregando NaOH. El sólido resultante se filtró, la solución se sometió a extracción con diclorometano, y la fase orgánica se secó y concentró. El aceite obtenido de esta manera se disolvió directamente en 50 mL de etanol. Se agregaron 7,3 mL de hidrato de hidrazina, y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 3 horas. Después de que la reacción concluyó, el disolvente se evaporó y el sólido restante se agitó con agua y después se secó. Se obtuvieron 2,65 g de 4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 163,1.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 13,07 (s, 1H), 8,10 (s amplio, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,24 (m, 3H).

El 4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol obtenido de esta manera posteriormente se hizo reaccionar de manera análoga a los ejemplos anteriores, para obtener N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)-propil]-2-[4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 458,2.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,79 (s amplio, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 7H), 7,18 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 3,18 y 2,90 (cada dd, 1H).

Ejemplo 105:

N-[(1S)-1-Formil-2-feniletíl]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

N-[(1S)-2-Hidroxi-1-(fenilmetil)etil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

El acoplamiento de 1,0 g del ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxílico (3,77 mmol) con 0,63 g de L-fenilalaninol produjo 1,14 g de N-[(1S)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM $[M+H]^+$ = 399,2.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,54 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,01 (1H), 4,70 (t, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,35 (m, solapado por H_2O), 2,91 y 2,71 (cada dd, 1H).

La oxidación de N-[(1S)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida de manera análoga a los ejemplos anteriores y el tratamiento posterior del producto crudo resultante con HCl en dioxano y agitación del residuo resultante con éter produjeron 71 mg del compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco.

IEA-EM $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,58 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,13 y 2,87 (cada dd, 1H).

Ejemplo 106:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)benzamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 439.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 9,01 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,34 (dd, 2H), 7,23-7,28 (m, 5H), 6,81 (d, 1H), 5,35-5,41 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H).

Los compuestos de los ejemplos 107 y 108 se pueden preparar de manera análoga al ejemplo 5 utilizando (3S)-amino-2-(R/S)-hidroxi-4-fenil-butiramida (por ejemplo preparada de conformidad con la publicación internacional de patente WO 98/29401 o la patente DE 19642591):

Ejemplo 107:

N-[(1S)-3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 440,1;

$[\alpha]_D^{20}$: +71° (c: 1% en DMF; solución recién preparada)

Ejemplo 108:

5 N-[(1S)-3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 458,2;

$[\alpha]_D^{20}$: +62,5° (c: 1% en dimetilformamida (DMF); solución recién preparada).

10

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga a los ejemplos anteriores.

Ejemplo 109:

15 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 480,2

Ejemplo 110:

20

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 490,0

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,90 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,75 (dd, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48-7,63 (m, 4H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 4H), 5,47-5,53 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H).

Ejemplo 111:

30

N-(3-Amino-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 522,1

Ejemplo 112:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 508,1.

40

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,88 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,02-7,10 (m, 6H), 5,35-5,41 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H).

Ejemplo 113:

45

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-([4-([fenilmetil)oxi]fenil]metil)propil]-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 615,2.

50

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,87 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,30-7,43 (m, 6H), 7,04 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 5,39-5,45 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H).

Ejemplo 114:

N-{3-Amino-1-(4-fluorofenil)metil}-2,3-dioxopropil]-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 526,1

60

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,13 (dd, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (dd, 2H), 5,38-5,44 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H).

Ejemplo 115:

65

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 508,1

5 ¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,12 (s, 5H), 7,02 (d, 1H), 5,44-5,50 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H).

10 **Ejemplo 116:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 494,04

15 **Ejemplo 117:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[2,4-bis(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

20 IEA-EM [M+H]⁺ = 500,2.

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,88 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,17 (s, 5H), 6,88 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,54-5,59 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H).

25 **Ejemplo 118:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

30 IEA-EM [M+H]⁺ = 520,1.

Ejemplo 119:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

35 IEA-EM [M+H]⁺ = 520,1.

Ejemplo 120:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dicloro-6-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

40 IEA-EM [M+H]⁺ = 526,1.

¹H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,96 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H), 7,03-7,13 (m, 5H), 6,64 (d, 1H), 5,21-5,27 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H).

45 **Ejemplo 121:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[3,5-dimetil-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

50 IEA-EM [M+H]⁺ = 498,02.

Ejemplo 122:

N-{3-Amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

55 IEA-EM [M+H]⁺ = 518,1.

Ejemplo 123:

N-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

60 IEA-EM [M+H]⁺ = 458,1.

65 **Ejemplo 124:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 524,2.

5 **Ejemplo 125:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 488,1.

10

Ejemplo 126:

N-(3-Amino-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 537,5.

15

Ejemplo 127:

20 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 546,3.

Ejemplo 128:

25

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-fenil-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 516,25.

30 **Ejemplo 129:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H₂O+H]⁺ = 499,1.

35

Ejemplo 130:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 488,1.

40

Ejemplo 131:

45 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 504,1.

45

Ejemplo 132:

50 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 542,1.

55 **Ejemplo 133:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 524,1.

60

Ejemplo 134:

65 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
IEA-EM [M+H]⁺ = 592,1.

65

Ejemplo 135:

N-(3-Amino-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

5 IEA-EM $[M+H]^+$ = 520,2.

Ejemplo 136:

10 N-(3-Amino-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 518,2.

Ejemplo 137:

15 N-(3-Amino-1-([4-(metiloxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 550,1.

Ejemplo 138:

20 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

25 IEA-EM $[M+H]^+$ = 573,5.

Ejemplo 139:

30 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[4-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 504,1.

Ejemplo 140:

35 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 502,2.

Ejemplo 141:

40 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4,5-dihidro-2H-[1]benzoxepino[5,4-c]pirazol-2-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 482,1.

Ejemplo 142:

45 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[7-(metiloxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida

50 IEA-EM $[M+H]^+$ = 498,1.

Ejemplo 143:

55 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-cloro-9-metilcromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 516,2.

Ejemplo 144:

60 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[8-(1-metiletil)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 510,2.

Ejemplo 145:

65 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 492,1.

Ejemplo 146:

5 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluoronaftalen-1-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 508,1.

Ejemplo 147:

10 N-(3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 526,2.

Ejemplo 148:

15 Metansulfonato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-[(dietilamino)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

20 IEA-EM $[M+H]^+$ = 543,20 (base libre).

Ejemplo 149:

25 Metansulfonato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il-metil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 557,2 (base libre)

Ejemplo 150:

30 Metansulfonato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-fluoro-2-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 557,2 (base libre)

35

Ejemplo 151:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2,5-bis(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

40 IEA-EM $[M+H]^+$ = 500,1.

Ejemplo 152:

45 N-(3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil)-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 542,1.

Ejemplo 153:

50 N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 538,2.

Ejemplo 154:

55 N-(3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM $[M+H]^+$ = 511,1.

60

Ejemplo 155:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

65 IEA-EM $[M+H]^+$ = 542,2.

Ejemplo 156:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-isoquinolin-5-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

5 IEA-EM $[M+H]^+$ = 491,1.

Ejemplo 157:

N-(3-Amino-1-[(4-(metiloxi)fenil)metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

10 IEA-EM $[M+H]^+$ = 522,2.

Ejemplo 158:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-[(metilsulfonil)amino]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

15 IEA-EM $[M+H]^+$ = 533,2.

Ejemplo 159:

N-(3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

20 IEA-EM $[M+H]^+$ = 526,2.

Ejemplo 160:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-quinolin-8-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

30 IEA-EM $[M+H]^+$ = 491,1.

Ejemplo 161:

N-(3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

35 IEA-EM $[M+H]^+$ = 607,2.

Ejemplo 162:

N-(3-Amino-1-[(3-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil)-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

40 IEA-EM $[M+H]^+$ = 542,2.

Ejemplo 163:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-(morfolin-4-il-metil)-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

45 IEA-EM $[M+H]^+$ = 607,25.

Ejemplo 164:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

55 IEA-EM $[M+H]^+$ = 482,1.

Ejemplo 165:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

60 IEA-EM $[M+H]^+$ = 571,2.

Ejemplo 166:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(difluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

65

IEA-EM [M+H]⁺ = 506,1.

Ejemplo 167:

5 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(dietilamino)metil]-4-fluorofenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 543,25.

10 **Ejemplo 168:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 524,15.

15

Ejemplo 169:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(pirrolidin-1-il-metil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

20

IEA-EM [M+H]⁺ = 541,25.

Ejemplo 170:

25 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-(4-fluorofenil)-4-[(metiloxi)metil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 502,2.

Ejemplo 171:

30

N-{3-Amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 536,1.

35 **Ejemplo 172:**

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-(dimetilamino)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 483,25.

40

Ejemplo 173:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il-piridin-3-carboxamida

45

IEA-EM [M+H]⁺ = 484,2.

Ejemplo 174:

50 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 516,2.

Ejemplo 175:

55 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(6-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 502,3.

Ejemplo 176:

60

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-[(dimetilamino)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 565,2.

65

Ejemplo 177:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-(morfolin-4-il-metil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 607,25.

5

Ejemplo 178:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-(pirrolidin-1-il-metil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

10

IEA-EM [M+H]⁺ = 591,25.

Ejemplo 179:

15 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-(4-fluorofenil)-4-[(feniloxi)metil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 564,15.

Ejemplo 180:

20

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(dietilamino)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 593,15.

25

Ejemplo 181:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-fluorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida

30

IEA-EM [M+H]⁺ = 486,2.

Ejemplo 182:

35 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[6-(etiloxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 512,3.

Ejemplo 183:

40 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[8-(metiloxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 498,2.

Ejemplo 184:

45

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-cloro-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 492,1.

50

Ejemplo 185:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(dimetilamino)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 483,55.

55

Ejemplo 186:

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-metilcromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida

60

IEA-EM [M+H]⁺ = 482,1.

Ejemplo 187:

65 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-[(metilsulfonil)amino]metil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 565,15.

Ejemplo 188:

5 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-ciano-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 483,15.

Ejemplo 189:

10 3-[(2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-oxo-4-fenilbutanoato de etilo
 3-Amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo se preparó de conformidad con la publicación internacional de patente WO 2005/124673. El compuesto del título se preparó de manera análoga a los ejemplos anteriores.

15 IEA-EM [M+H]⁺ = 487,14.

Ejemplo 190:

20 2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[3-(metilamino)-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 472,15.

Ejemplo 191:

25 2-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N-[3-(metilamino)-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 459,1.

30 El 3-alkil- y 3-cicloalquil-1H-pirazol utilizado en los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al método descrito anteriormente para 3-isopropil-1H-pirazol (Trofimenko *et al.*; Inorganic Chemistry 1989, 28(6), 1091-1101).

Ejemplo 192:

35 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-ciclohexil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 446,2.

Ejemplo 193:

40 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 498,2.

Ejemplo 194:

45 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

50 IEA-EM [M+H]⁺ = 434,2.

Ejemplo 195:

55 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

IEA-EM [M+H]⁺ = 420,2.

Investigación biológica de la inhibición de calpaína y catepsinas

Se emplearon las siguientes soluciones y soluciones reguladoras:

- 60
- HBS (para 40 mL): 800 µL de HEPES 1M; 2,16 mL de KCl 100 mM; 4,8 mL de NaCl 1M; 3,59 mL de glucosa al 5%; 60 µL de MgSO₄ 1M; 400 µL de piruvato de Na 100 mM, 28,19 mL de agua; pH 7,2-7,5.
 - solución de lisis (para 20 mL): 400 µL de Tris 1M, pH 8,2; 2,74 mL de NaCl 1M; 250 µL de AEDT 0,5M; 2 mL de Triton X-100 al 10%; 0,8 mL (= 1:25) de CompletePlus (1 comprimido/2 mL de H₂O); 200 µL de Pefabloc 100 Mm; 13,34 mL de agua, pH 8,2.
- 65

- TBST (10x) (para 1 L): Tris 100 mM (12,1 g); NaCl 1,5M (87 g); Tween 20 al 1% (10 g), ajustado a pH 8.

Inhibición de enzimas *in vitro*

5 La prueba para bloquear las correspondientes actividades enzimáticas se llevó a cabo por medio de ensayos de fluorescencia cinética (excitación 390 nm, emisión 460 nm).

10 Los valores de K_i aparentes se calcularon a partir de los valores de CI_{50} determinados experimentalmente mediante la relación de Cheng-Prusoff, suponiendo una inhibición enzimática competitiva reversible. Los valores de K_m de los sustratos utilizados bajo las condiciones de ensayo indicadas anteriormente fueron: 90 μ M (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina B), 10 μ M (Z-Gly-Pro-Arg-AMC, catepsina K), 2 μ M (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina L), y 30 μ M (Z-Val-Val-Arg-AMC, catepsina S9).

15 Los valores de K_i indicados son los promedios de las constantes de inhibición calculadas basándose en de 2 a 4 gráficas independientes de dosis-efecto.

Se utilizaron los siguientes ensayos:

20 1. Calpaína I:

Calpaína-I 20 nM - aislada de eritrocitos humanos (Calbiochem n.º 208713), Suc-Leu-Tyr-AMC 100 μ M (Bachem n.º I-1355) como sustrato en solución reguladora con imidazol 62 mM, $CaCl_2$ 0,3 mM, CHAPS al 0,10%, ASB al 0,05%, DTT 1 mM a pH 7,3 y temperatura ambiente.

25 2. Catepsina B:

Catepsina B 0,25 nM - aislada de hígado humano (Calbiochem n.º 219362), Z-Phe-Arg-AMC 100 μ M (Bachem n.º I-1160) como sustrato en MES 50 mM, AEDT 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

30 3. Catepsina K:

Catepsina K 3 nM - activada a partir de procatepsina K humana recombinante de *E. coli* (Calbiochem n.º 342001), Z-Gly-Pro-Arg-AMC 10 μ M (Biomol n.º P-142) como sustrato en MES 50 mM, AEDT 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

40 4. Catepsina L:

Catepsina L 1 nM - aislada de hígado humano (Calbiochem n.º 219402), Z-Phe-Arg-AMC 2 μ M (Bachem n.º I-1160) como sustrato en MES 50 mM, AEDT 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

5. Catepsina S:

45 Catepsina S humana recombinante 0,5 nM de *E. coli* (Calbiochem n.º 219343), Z-Val-Val-Arg-AMC 20 μ M (Bachem n.º I-1540) como sustrato en MES 50 mM, AEDT 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

50 Los resultados de la determinación *in vitro* se indican en la tabla 1. Se utilizaron las siguientes abreviaturas en la Tabla 1:

En la columna "actividad de calpaína", ++ representa una K_i de calpaína ($K_i(\text{calpaína})$) de ≤ 40 nM y + significa: $40 \text{ nM} < K_i(\text{calpaína}) \leq 100$ nM.

55 La columna "Sel. cat. B" indica la relación $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$. En este sentido, ++ significa una relación $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 30 y + significa $10 \leq K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína}) < 30$.

La columna "Sel. cat. K" indica la relación $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$. En este sentido, ++ significa una relación $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 30 y + significa $10 \leq K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína}) < 30$.

60 La columna "Sel. cat. L" indica la relación $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$. En este sentido, ++ significa una relación $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 50 y + significa $30 \leq K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína}) < 50$.

65 La columna "Sel. cat. S" indica la relación $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína})$. En este sentido, ++ significa una relación $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína})$ de ≥ 100 y + significa $50 \leq K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína}) < 100$.

Tabla 1:

Ejemplo	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S
2*	++			++	
4	++				
5	++	+	+	++	++
6	++				+
9*	++			+	++
10*	++				
12*	++				
13*	+			++	+
14*	+				++
15*	++			++	+
16*	+			+	+
17*	++			++	+
18*	++			+	++
19*	++				
20*	++				
21*	++				
22*	++			+	++
23*	++			+	
24*	++			+	
25*	++				
26*	++				++
27	++	++	+	+	
28	++	+			
29	++		+	++	++
31	++	++	+	+	
32	++	+			
33	++	+			+
35	+	+	+	++	++
38	+	+	+	++	++
39	+			++	++
40	++	+		++	++
42	++				++
43	+				++
44	++				+
45	++				+
46	+				++
47	++				++
48	+	+	+	++	++
49	+			+	++
50	+	+	+	+	+
52	+				++
54	+	++	++	++	++
55	++	+	+	++	++
57	+			++	++
58	++	+	+	++	++
59	++			++	+
60	+	+	+	++	+
61		+			++
62	+			++	++
63	++	+	+	++	++
64	++	+			++
65					++
66	++		+	+	++
67	+	+	+	++	++
68	+		+		++
69	+	+	+	++	++
70	++	+	+	++	++
71	+	++	++	++	++
72	+	+	+	+	++

(continuación)

Ejemplo	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S
74	++	++	++		++
75	+		+	++	++
76	++	++	+	++	++
77*	++				
78*	+			++	+
79	+	++	++	++	++
80	+	++	+	++	++
81	++	+	+	++	++
82	+	++	++	++	
83	++	+	++	++	++
84	++	+		++	++
85	++	+	++	++	++
86	++			++	
87	++	++	++	++	++
88	+	+	++	++	++
89	+	+	+	++	++
90	++	++	+	++	++
91	++	++	+	++	++
92	+	++	+	++	++
93	++	++	+	++	++
94	+	++	+	++	++
95	++	++	++	++	++
96	++	++	++	++	++
97	++	++	+	++	++
98	++	++	++	++	++
99	++	++	++	++	++
100	++	+	++	++	++
101	++				++
102	++	+	++	++	++
103	++	+	+	++	++
104	++				+
105	++	++		++	++
106	++			+	++
107	++	+	+	++	++
109	++	++	++	++	++
110	++	++	++	++	++
111	++	++	++	++	++
112	++	++	++	++	++
114	+	++	++	++	++
115	++	++	++	++	++
116	++	++	+	++	++
117	++	++	++	++	++
118	++	++	+	++	++
119	++	++	++	++	++
120	++	++	++	+	++
121	++	++	++	++	++
122	++	++		++	++
123	++	++	++	++	++
124	++	++	++	++	++
125	++	++	++	++	++
126	++	++	++	++	++
127	++	++	++	++	++
129	+				++
130	++	++	++	++	++
131	++	++	++	++	++
132	+	+	++	++	++
133	+	++	++	++	++
134		++	++	+	+
135	++	++	++	++	++

(continuación)

Ejemplo	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S
136	++	++	++	++	++
137	+	+	+	++	++
138		++	++	++	++
139	+	+	++	++	++
140	++	+	++	++	++
141	+			++	++
142	++	+	+	++	++
143	+	++	++	++	++
144	++	+		++	++
151	+	++	++	++	
152	++	++	++	++	++
153	++	++	++	++	++
154		++	++	++	++
155	+	++	++	++	++
156		+		+	++
157	++	++	++	++	++
158	+	++	++	++	++
160	+	++	++	++	++
161		+		+	++
162	+	++	++	++	++
163	+	+	+	+	++
164	++	+	++	++	++
165	+				++
166	++	+	++	++	++
168	++	+	+	++	++
170	+			+	
173	++	+	+	++	++
174	++	+	+	++	++
175	++	++	++	++	++
176					++
177	+				++
178	+				++
179				+	++
183	++	+	+	++	++
184	+	+	+	++	++
187	+			+	++
188	+		++	++	
192	+		+	++	++
193	++	++	++	++	++
*no según la invención					

Ensayo de espectrina en células Molt-4, para determinar la inhibición de calpaína a nivel celular

5 El diseño y procedimiento del ensayo fueron tal como se describe por Chatterjee; BMC 1998, 6, págs. 509-522; los valores CE₅₀ se calcularon a partir del porcentaje de degradación de la espectrina como función de la dosis.

10 Condiciones de cultivo celular: las células Molt-4 se mantuvieron en medio RPMI 1640 + Glutamax™ I (Gibco), con SFT al 10% y 50 µg/mL de gentamicina a 37°C, CO₂ al 5% y divididos en una relación de 1:15, dos veces a la semana.

15 Preparación de las células Molt-4: las células se lavaron, se contaron y se recogieron en solución reguladora HBS a una concentración de 2 x 10⁷ células/mL.

20 Dilución de las sustancias inhibitorias: todos los inhibidores se disolvieron en una concentración de DMSO 10⁻²M. La solución madre posteriormente se diluye 1:15 en DMSO (= 6,67 x 10⁻⁴M). Después, estas tres soluciones madre adicionalmente se diluyeron en solución reguladora HBS 1:50, para obtener soluciones que tienen una concentración de 1,33 x 10⁻⁵M, 3,36 x 10⁻⁶M y 8,34 x 10⁻⁷M.

Mezcla de prueba: para cada mezcla, se introdujeron 10⁶ células (véase anteriormente) en un tubo Eppendorf de 1,5 mL A estos se les agregó, en cada caso, 150 µL de las sustancias diluidas (conc. final 10⁻⁵M; 2,5 x 10⁻⁶M y 6,25 x 10⁻⁷M), y se mezcló meticulosamente. Se utilizaron como controles un control negativo y uno positivo. En este caso,

inicialmente sólo 150 µL de solución reguladora HBS se pipetearon a las células. Todas las mezclas se incubaron a 37°C, CO₂ al 5%, en una incubadora durante 10 minutos. Posteriormente, excepto para el control negativo, en cada caso se agregaron CaCl₂ (conc. final 5 mM) y ionomicina (conc. final 5 µM), se mezcló meticulosamente y se incubó a 37°C, CO₂ al 5% en una incubadora durante 30 minutos. Posteriormente, se centrifugó a 700 g durante 5 minutos.

5 Los sobrenadantes se desecharon y los sedimentos se recogieron en 20 µL de solución de lisis. Las mezclas posteriormente se colocaron en hielo durante 30-60 min., y después se centrifugaron a 15000 g durante 15 minutos. Los sobrenadantes se separaron y se colocaron en nuevos tubos Eppendorf. La determinación de proteínas se llevó a cabo posteriormente, por ejemplo mediante un ensayo MicroBCA (Pierce).

10 Electroforesis en EGPA-DSS: 10 µg de proteína total de cada mezcla se colocaron en un nuevo tubo Eppendorf y, después de pipetear en el mismo volumen de 2x solución reguladora de muestra Tris-glicina DSS (Invitrogen) y 1/10 volúmenes de DTT 1M, se mezcló meticulosamente y se calentó a 95°C durante 15 minutos. Las soluciones se centrifugaron brevemente y se cargaron en un gel de DSS al 6% (Invitrogen). El gel se corrió a 100V con 1x de solución reguladora de Laemmli Tris-glicina (Biomol), hasta que la banda inferior del marcador haya alcanzado la base del gel.

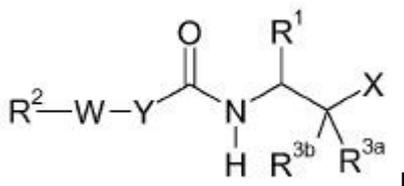
15 Método de Western blot: el gel se retiró del aparato y se realizó la transferencia de manchas a nitrocelulosa en 1x de solución reguladora de transferencia Tris-glicina (Invitrogen) + metanol al 20% con 1,5 A/cm² en una cámara FastBlot (Biometra), durante 30 minutos. El filtro de nitrocelulosa se retiró, se lavó brevemente en solución reguladora TBST y se bloqueó en TBST/leche en polvo al 5% durante 1 h a TA (temperatura ambiente). La nitrocelulosa bloqueada se incubó posteriormente con un Ab contra espectrina (Chemicon) (1:10000 en TBST/leche en polvo al 5%) a TA, durante 3 h ó a 4°C toda la noche. La nitrocelulosa se lavó 3x en solución reguladora TBST. Posteriormente se incubó con anticuerpo contra IgG de ratón (POD) (Sigma) (1:10000 en TBST/leche en polvo al 5%) a temperatura ambiente, durante 1 hora.

25 La nitrocelulosa posteriormente se lavó 5x en solución reguladora TBST. En la siguiente etapa, 5 mL de solución preparada del sustrato de quimioluminiscencia SuperSignal® West Pico (Pierce) se colocaron en el filtro y se incubó durante 5 minutos. Entonces la nitrocelulosa se recogió de la solución, se secó suavemente y se insertó en una placa para revelado de película (Tropix). Se utilizó un sistema de análisis de imagen digital (VersaDoc, Biorad), para registrar y cuantificar la ECL (QuantityOne), y se calculó el porcentaje de degradación de la espectrina a partir de los datos. Se utilizó el software Graph-pad Prism para ajustar el porcentaje de degradación del espectro como función de la dosis a una gráfica sigmoidea de dosis-efecto (el extremo superior se fija al 100% y el inferior al 0%), y se calculó la CE 50%.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de carboxamida de la fórmula I



5

en donde

10 R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, en donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} ,

15 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los dos últimos radicales mencionados, puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo puede además tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b} ,

20 arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril-alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los 6 últimos radicales mencionados, puede no estar sustituido o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c} ; en donde

25 R^{1a} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 7 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} , $NR^{a6}R^{a7}$,

30 R^{1b} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que opcionalmente tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados, pueden estar en parte o completamente halogenadas y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , $COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} , $NR^{b6}R^{b4}$, en donde

35 además dos radicales R^{1b} juntos pueden formar un grupo alquilenilo de 1 a 4 átomos de carbono, o 2 radicales R^{1b} unidos a los átomos de C adyacentes del cicloalquilo, también pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo benceno,

40 R^{1c} se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, COOH, OCH_2COOH , alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados, pueden estar en parte o completamente halogenadas y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} ,

45 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b} ,

50 arilo, hetarilo, O-arilo, $O-CH_2$ -arilo, en donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1d} ,

$COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$, $NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} ,

55 $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ó 6 y

$O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ ó 6 ; en donde

60 R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} ,

R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son independientemente uno del otro H, Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son independientemente uno del otro H, Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o

los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo,

R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son independientemente uno del otro alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R^{a5} 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} y R^{b5} y R^{c5} tienen independientemente uno del otro, uno de los significados mencionados de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} ;

R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH₂-arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO₂-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son independientemente uno del otro H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1d} , o

los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N y S como miembros del anillo,

o dos radicales R^{1b} y R^{1c} unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N y S como miembros del anillo;

R^{1d} se selecciona de halógeno, OH, SH, NO_2 , COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NHCHO, NH-C(O)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{2a} ,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los dos últimos radicales mencionados, puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo puede adicionalmente tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{2b} ;

arilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hetaril-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 8 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{2c} ; en donde

R^{2a} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,

R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y

R^{2c} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;

R^{3a} y R^{3b} son independientemente uno del otro hidroxilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos, son $C=O$;

X es hidrógeno o un radical de las fórmulas $C(=O)-O-R^{x1}$, $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$, $C(=O)-N(R^{x4})-(alquilenilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)-NR^{x2}R^{x3}$ o $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, en donde

R^{x1} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} ,

R^{x2} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} ,

R^{x3} arilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, hetarilo, O- CH_2 -hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO_2 -(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , y es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos

de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo, alqueniilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} ,

arilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetarilo o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados, no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , o

los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman, junto con el átomo de N, un heterociclo nitrogenado de 3 a 7 miembros que opcionalmente puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, y que pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xb} ,

R^{x4} es H, OH, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde alquilo, alqueniilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} ,

arilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO_2 -(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xd} , y

en donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ;

Y es un radical divalente aromático o heteroaromático de 6 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes R^y ;

R^y se selecciona independientemente uno del otro de entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , COOH, OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{ya} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-O, en donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{yb} ,

arilo, O-arilo, CH_2 -arilo, O- CH_2 -arilo, en donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{yd} ,

$COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$,

$NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} ,

$-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ó 6 , y

$O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ ó 6 ;

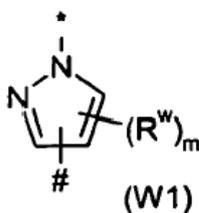
o dos radicales R^y unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, en donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,

R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,

R^{y^d} tiene uno de los significados indicados para R^{1^d} ,
 R^{y^1} tiene uno de los significados indicados para R^{c^1} ,
 5 R^{y^2} tiene uno de los significados indicados para R^{c^2} ,
 R^{y^3} tiene uno de los significados indicados para R^{c^3} ,
 R^{y^4} tiene uno de los significados indicados para R^{c^4} ,
 10 R^{y^5} tiene uno de los significados indicados para R^{c^5} ,
 R^{y^6} tiene uno de los significados indicados para R^{c^6} , y
 15 R^{y^7} tiene uno de los significados indicados para R^{c^7} ;

W es un radical de la fórmula W1 que está ligado a través de nitrógeno:



20 en donde

* significa el enlace a Y, y # significa el enlace a R^2 ,

25 m tiene un valor de 0, 1 ó 2, y

R^w se selecciona de OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, COOH, OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{w^a} , cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados pueden tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{w^b} , arilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, hetarilo, en donde los últimos cuatro radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden portar 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{w^d} , $COOR^{w^1}$, $CONR^{w^2}R^{w^3}$, $SO_2NR^{w^2}R^{w^3}$, $NR^{w^2}-SO_2-R^{w^4}$, $NR^{w^2}-CO-R^{w^5}$, $SO_2-R^{w^4}$, $-(CH_2)_p-NR^{w^6}R^{w^7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ó 6 , y $O-(CH_2)_q-NR^{w^6}R^{w^7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ ó 6 ; o dos radicales R^w unidos a los átomos de C adyacentes, forman, junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un carbociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo que consiste de O, N, S como miembros del anillo, en donde

R^{w^a} tiene uno de los significados indicados para R^{1^a} ,

R^{w^b} tiene uno de los significados indicados para R^{1^b} ,

45 R^{w^d} tiene uno de los significados indicados para R^{1^d} ,

R^{w^1} tiene uno de los significados indicados para R^{c^1} ,

50 R^{w^2} tiene uno de los significados indicados para R^{c^2} ,

R^{w^3} tiene uno de los significados indicados para R^{c^3} ,

R^{w^4} tiene uno de los significados indicados para R^{c^4} ,

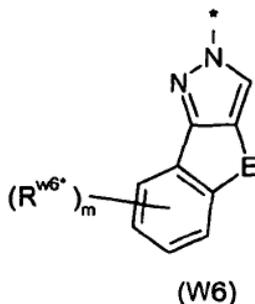
55 R^{w^5} tiene uno de los significados indicados para R^{c^5} ,

R^{w6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6},

R^{w7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7},

5 o

W forma junto con R² un radical tricíclico de la fórmula W6 que está ligado a través de nitrógeno:



10 en donde

* significa el enlace a Y,

15 m tiene un valor de 0, 1 ó 2, y

R^{w6*} tiene, independientemente uno del otro, uno de los significados indicados para R^w,

20 E tiene uno de los siguientes significados: -CR_E²RE_E³-, -CHRE_E²-CHRE_E³, CH₂-CH₂-CH₂-, -CO-, -CO-NRE_E¹-, -NRE_E¹-CO-, -O-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -SO-, CH₂-SO-, -SO-CH₂-, -SO₂-, -CH₂-SO₂-, -SO₂-CH₂-, -NRE_E¹-, -NRE_E¹-CH₂-, -CH₂-NRE_E¹-, -SO₂-NRE_E¹-, -NRE_E¹-SO₂-, -CO-O-, -O-CO-, -C(=CR_E²RE_E³)-, -CR_E²=CR_E³-, en donde

25 RE¹ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes RE^{1a}, o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), CO-O-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o SO₂-(hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el arilo y hetarilo en los últimos 16 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 ó 3 sustituyentes RE^{1d}, y

40 RE², RE³ se seleccionan independientemente uno del otro, de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, en donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar en parte o completamente halogenados y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes RE^{1a},

45 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-O, en donde un grupo CH₂ en la porción cicloalquilo de los tres últimos radicales mencionados puede ser reemplazado por O, NH o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, en donde la porción cicloalquilo adicionalmente puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales RE^{1b},

50 arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados puede no estar sustituido o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes RE^{1d}; y en donde

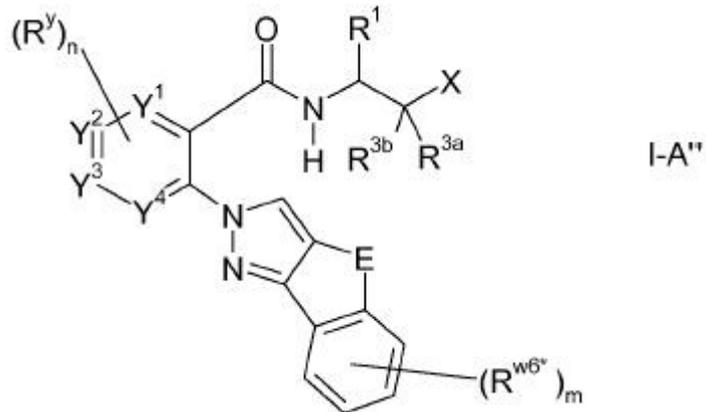
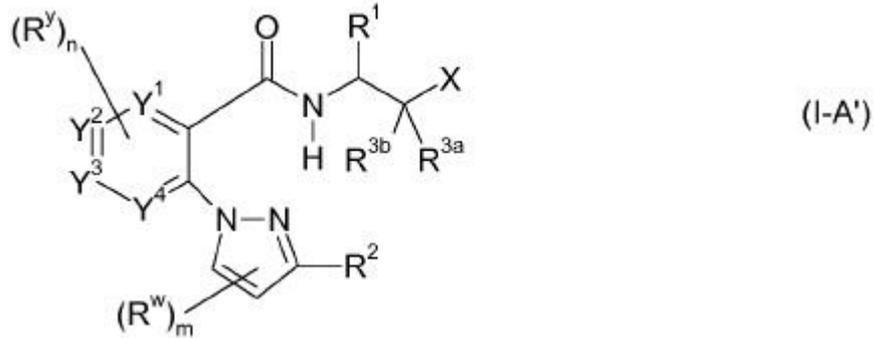
RE^{1a} tiene uno de los significados indicados para R^{1a}, RE^{1b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b}, y RE^{1d} tiene uno de los significados indicados para R^{1d},

55 en donde W está unido a un átomo de C de Y, el cual está ubicado en la posición orto con respecto al

átomo de C de Y, el cual está conectado al grupo carbonilo;

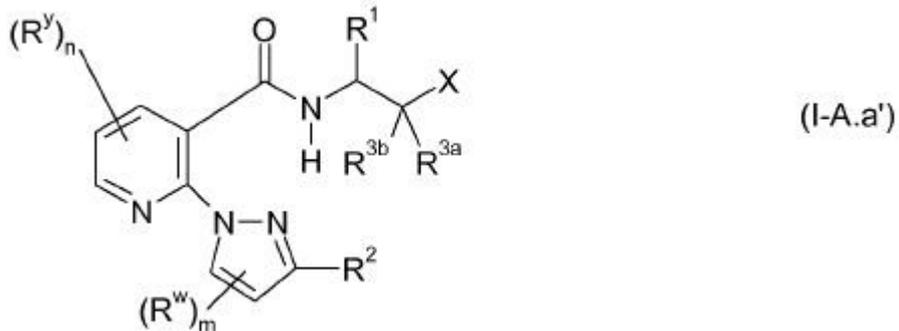
- 5 y los tautómeros, profármacos y sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos, en donde los profármacos son compuestos de la fórmula I, en donde R^1 , R^2 , W, X e Y son tal como se definieron anteriormente y en donde R^{3a} y R^{3b} forman juntos un grupo O-alc-O, S-alc-O o S-alc-S, en donde alc es alcandilo de 2 a 5 átomos de carbono lineal, que puede estar sustituido o no con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno, o en donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono forman un grupo $C=NR^3$, en donde R^3 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- 10
- 15 2. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en la reivindicación 1, en donde m tiene un valor de 0 ó 1 y, cuando $m = 1$, R^w se selecciona de entre OH, F, Cl, CN, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el cual puede no estar sustituido o pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{wa} , o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.
- 20 3. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X en la fórmula I es un radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$, en donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados anteriormente mencionados.
- 25 4. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en la reivindicación 3, en donde X es $C(O)-NH_2$.
5. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 se selecciona de:
- 30 alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar en parte o completamente halogenado y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} ,
- cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 ó 4 radicales R^{1b} ,
- 35 fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde fenilo y hetarilo en los 2 últimos radicales mencionados pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c} .
- 40 6. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^2 se selecciona de:
- alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar en parte o completamente halogenado y/o tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{2a} ,
- 45 arilo, hetarilo, aril-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono y hetaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el arilo y hetarilo en los últimos 5 radicales mencionados, pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{2c} .
- 50 7. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en la reivindicación 6, en donde R^2 se selecciona de arilo y hetarilo, en donde el arilo y hetarilo pueden no estar sustituidos o portar 1, 2, 3 ó 4 radicales idénticos o diferentes R^{2c} .
- 55 8. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^y se selecciona de OH, F, Cl, NH_2 , CN, CF_3 , $-CHF_2$, $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$, $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$, $NH-CO-R^{y5}$, en donde p tiene un valor de 1, 2, 3, 4 ó 5, y R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} , R^{y6} , R^{y7} son H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo y O-bencilo, en donde el anillo fenilo en los últimos 3 grupos mencionados, puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan de halógeno, OH, SH, NO_2 , COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilitio de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilitio de 1 a 6 átomos de carbono, CO-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CO-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NHCHO, $NH-C(O)$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y SO_2 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- 60
- 65

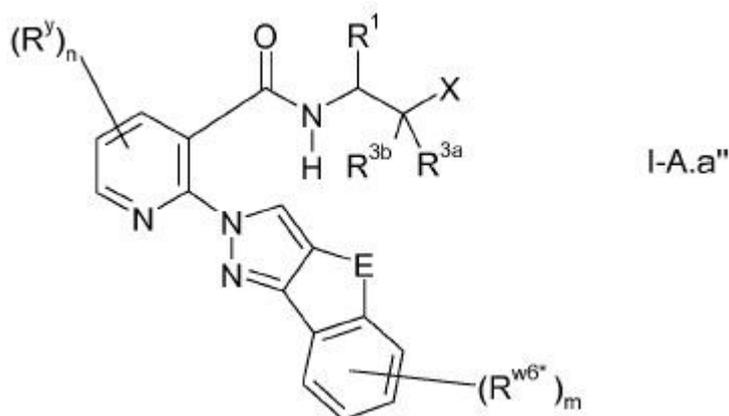
9. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el cual corresponde a las fórmulas I-A' o I-A'',



15 en donde m, E, X, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^y, R^w y R^{w6*} tienen los significados anteriormente mencionados, n tiene un valor de 0, 1 ó 2, una de las variables Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es un átomo de nitrógeno, y las variables restantes Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son CH, los tautómeros, los profármacos y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

10. El compuesto de carboxamida según lo reivindicado en la reivindicación 9, que corresponde a las fórmulas I-A.a' o I-A.a''





en donde m, E, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R², R^y, R^w y R^{w6*} tienen los significados anteriormente mencionados, n tiene un valor de 0, 1 ó 2, los tautómeros, los profármacos y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

5

11. Los compuestos de la fórmula I que se seleccionan de

- N-{1-[Amino(oxo)acetyl]pentil}-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- 10 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- 15 N-{1-[Amino(oxo)acetyl]pentil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- N-{1-[Amino(oxo)acetyl]pentil}5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- 20 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
- N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
- 25 N-{1-[Amino(oxo)acetyl]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- N-{1-[Amino(oxo)acetyl]pentil}-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
- N-{1-[Amino(oxo)acetyl]-3-metilbutil}-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
- 30 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- N-{1-[Amino(oxo)acetyl]pentil}-2-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- N-{1-[Amino(oxo)acetyl]pentil}-2-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
- 35 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
- N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
- 40 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- N-{1-[Amino(oxo)acetyl]pentil}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
- N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
- 45 N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-[4-[(dietilamino)metil]fenil]-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- N-{1-[Amino(oxo)acetyl]pentil}-2-(3-[4-[(dietilamino)metil]fenil]-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
- 50 N-{1-[Amino(oxo)acetyl]pentil}2-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida
	N-{1-(Amino(oxo)acetil]pentil}-2-{3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida
5	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
	N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
10	N-[3-Amino-1-(4-clorobencil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-fluoro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida
15	N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-{3-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
20	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
	N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
25	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
	N-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
30	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
35	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-il)nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-piperidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
40	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
	N-[3-Amino-1-(ciclohexilmetil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
	N-[3-Amino-1-(4-clorobencil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
45	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
50	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida
55	N-[1-Bencil-3-(etilamino)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
60	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
65	N-[3-Amino-1-(4-metoxibencil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

	N-[3-Amino-1-(4-metoxibencil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-5-ciano-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
5	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida
	N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida
10	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
15	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(piridin-3-ilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
20	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
25	N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
30	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
35	N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
40	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilpiridin-3-carboxamida
45	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
50	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
55	N-[(1S)-1-Formil-2-feniletil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)benzamida
	N-[(1S)-3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
60	N-[(1S)-3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
65	N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-

carboxamida

- 5 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 10 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)propil]-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 15 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 20 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 25 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[2,4-bis(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 30 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 35 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 40 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dicloro-6-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 45 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[3,5-dimetil-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 50 N-{3-Amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- 55 N-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- 60 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-(trifluorometil)oxi}fenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 65 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(fenilmetil)oxilfenil}metil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-fenil-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- N-{3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

	il]piridin-3-carboxamida
5	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida
10	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4,5-dihidro-2H-[1]benzoxepino[5,4-c]pirazol-2-il)piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[7-(metiloxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida
15	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-cloro-9-metilcromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[8-(1-metiletil)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida
20	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluoronaftalen-1-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
25	N-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
	Metansulfonato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-[(dietilamino)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
30	Metansulfonato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	Metansulfonato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-fluoro-2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
35	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2,5-bis(metiloxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
	N-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
40	N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil]-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
45	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
50	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-isoquinolin-5-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
	N-(3-Amino-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
55	N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-[(metilsulfonil)amino]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
	N-[3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil]-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
60	N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-quinolin-8-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
	N-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
65	

- 5 N-[3-Amino-1-[(3-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil]-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- 5 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
- 10 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 15 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(2-morfolin-4-iletel)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 20 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(difluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- 25 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(dietilamino)metil]-4-fluorofenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- 30 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- 35 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 40 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-(4-fluorofenil)-4-[(metiloxi)metil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
- 45 N-{3-Amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 50 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-(dimetilamino)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- 55 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilpiridin-3-carboxamida
- 60 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida
- 65 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(6-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida
- 70 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-[(dimetilamino)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
- 75 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-(morfolin-4-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
- 80 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-3-carboxamida
- 85 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-[(feniloxi)metil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 90 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(dietilamino)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida
- 95 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-fluorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida
- 100 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[6-(etiloxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida
- 105 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[8-(metiloxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridin-3-carboxamida
- 110 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-cloro-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 115 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(dimetilamino)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
- 120 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-metilcromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridin-3-carboxamida

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-[[metilsulfonyl]amino]metil]-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

5 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-ciano-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida
3-[[2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-oxo-4-fenilbutanoato de etilo

10 2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[3-(metilamino)-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]piridin-3-carboxamida
2-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N-[3-(metilamino)-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]piridin-3-carboxamida

15 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-ciclohexil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

20 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

12. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de carboxamida, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, un tautómero, un profármaco o una sal farmacéuticamente adecuada del mismo.

13. Los compuestos de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para utilizarse en la terapia de un trastorno, una alteración o enfermedad que esté asociada con una elevada actividad de calpaína.

14. Los compuestos de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para utilizarse en la terapia de un trastorno, una alteración o enfermedad que se seleccionan de trastornos o alteraciones neurodegenerativas, epilepsia, dolor, daño al corazón posterior a isquemias cardíacas, daño renal posterior a isquemias renales, daño del músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge por la proliferación de células del músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, reestenosis de vasos sanguíneos posterior a angioplastia, y un trastorno o una alteración asociada con un nivel elevado de interleucina-1, FNT o Aβ.

15. Los compuestos de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para utilizarse en la quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos.

16. Los compuestos de carboxamida según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para utilizarse en el tratamiento de pacientes con VIH.