

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 796**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 407/14	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 491/048	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2010 E 10733116 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2454250**

54 Título: **Inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis**

30 Prioridad:

22.12.2009 US 289263 P
13.07.2009 US 225076 P
13.07.2009 US 225079 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

CORKEY, BRITTON;
GRAUPE, MICHAEL;
KOCH, KEITH;
MELVIN, LAWRENCE S. y
NOTTE, GREGORY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 533 796 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

Inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad inhibitoria enzimática, y a su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por ASK1, incluyendo trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. La invención también se refiere a métodos para su preparación, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes

15 Las cascadas de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) acoplan diversas rutas extracelulares e intracelulares a respuestas apropiadas al estrés celular, incluyendo crecimiento celular, diferenciación, inflamación, y apoptosis (Kumar, S., Boehm, J., y Lee., J.C. (2003) *Nat. Rev. Drug Dis.* 2:717-726; Pimienta, G., y Pascual, J. (2007) *Cell Cycle*, 6: 2826-2632). Las MAPK existen en tres grupos, MAP3K, MAP2K, y MAPK, que se activan secuencialmente. Las MAP3K responden directamente a señales ambientales y fosforilan las MAP2K, que a su vez fosforilan MAPK específicas. A continuación, las MAPK median la respuesta celular apropiada mediante la fosforilación de sustratos celulares, incluyendo factores de transcripción que regulan la expresión de genes.

25 La quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) es un miembro de la familia de las proteína quinasas activadas por mitógenos ("MAP3K") que activa la proteína quinasa N-terminal de c-Jun ("JNK") y la quinasa MAP de p38 (Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, P. T., Saitoh, M., Moriguchi, T., Matsumoto, K., Miyazono, K., y Gotoh, Y. (1997) *Science*, 275, 90-94). ASK1 se activa mediante diversos estímulos que incluyen estrés oxidativo, especies de oxígeno reactivo (ROS), LPS, TNF- α , FasL, estrés ER, y aumento de las concentraciones de calcio intracelular (Hattori, K., Naguro, I., Runchel, C., e Ichijo, H. (2009) *Cell Comm. Signal.* 7:1-10; Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I., e Ichijo, H. (2007) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48: 1-8.27; Nagai, H., Noguchi, T., Takeda, K., e Ichijo, I. (2007) *J. Biochem. Mol. Biol.* 40:1-6). ASK1 experimenta activación a través de la autofosforilación de Thr838 en respuesta a estas señales y a su vez fosforila las MAP2K, tales como MKK3/6 y MKK4/7, que a su vez fosforilan y activan las MAPK de p38 e INK, respectivamente. ASK2 es una MAP3K relacionada que comparte un 45 % de homología de secuencia con ASK1 (Wang, X. S., Diener, K., Tan, T-H., e Yao, Z. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 253, 33-37). Aunque la distribución tisular de ASK2 está restringida, se ha informado que en algunos tipos de células ASK1 y ASK2 interactúan y funcionan conjuntamente en un complejo proteico (Takeda, K., Shimozono, R., Noguchi, T., Umeda, T., Morimoto, Y., Naguro, I., Tobiume, K., Saitoh, M., Matsuzawa, A., e Ichijo, H. (2007) *J. Biol. Chem.* 282: 7522-7531; Iriyama, T., *et al.* (2009) *Embo J.* 28: 843-853). En condiciones sin estrés, ASK1 se mantiene en un estado inactivo mediante la unión a su tiorredoxina (Trx) represora (Saitoh, M., Nishitoh, H., Fuji, M., Takeda, K., Tobiume, K., Sawada, Y., Kawabata, M., Miyazono, K., e Ichijo, H. (1998) *Embo J.* 17:2596-2606), y mediante la asociación con AKT (Zhang, L., Chen, J. y Fu, H. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 96:8511-8515).

45 La fosforilación de la proteína ASK1 puede conducir a la apoptosis o a otras respuestas celulares dependiendo del tipo de célula. Se ha informado que la activación y la señalización de ASK1 desempeña un importante papel en una amplia diversidad de enfermedades que incluyen trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares, inflamatorios, autoinmunes, y metabólicos. Además, ASK1 se ha visto implicada en la mediación del daño orgánico después de isquemia y reperfusión del corazón, cerebro, y riñón (Watanabe *et al.* (2005) *BBRC* 333, 562-567; Zhang *et al.*, (2003) *Life Sci* 74-37-43; Terada *et al.* (2007) *BBRC* 364: 1043-49). Las evidencias surgidas demuestran que ASK2, sola o en un complejo con ASK1, también puede desempeñar importantes papeles en enfermedades humanas. Por lo tanto, los agentes terapéuticos que funcionan como inhibidores de los complejos de señalización de ASK1 y ASK2 tienen el potencial de curar, o de mejorar las vidas de pacientes que padecen tales afecciones.

55 El documento de Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2007/0276050 describe métodos para identificar inhibidores de ASK1 útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y métodos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en un animal. Los métodos comprenden administrar al animal un inhibidor de ASK1 y, opcionalmente, un compuesto hipertensivo.

60 El documento de Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2007/01 67386 informa de un fármaco para al menos uno de la prevención y el tratamiento de insuficiencia cardíaca que contiene un compuesto que inhibe la expresión funcional de la proteína ASK1 en un cardiomiocito, y un método para analizar sistemáticamente el fármaco.

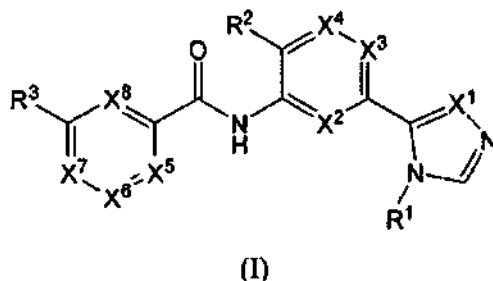
65 El documento de Patente WO2009/027283 desvela compuestos de triazolopiridina, métodos para la preparación de los mismos y métodos para el tratamiento de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

El documento de Patente EP 2 058 309 A1 describe compuestos de imidazopiridina que tienen acción inhibitoria de

ASK1.

Sumario de la invención

5 Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevos compuestos que funcionan como inhibidores de ASK1. En un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



10 en la que:

R¹ es alquilo de 1-10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de hasta 10 átomos de carbono, alquino de hasta 10 átomos de carbono, arilo, heteroarilo o heterociclilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, oxo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, heterociclilo, fenilo, fenoxi, halo, -CN, -O-R⁶, -C(O)-R⁶, -OC(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)(R⁷), y -C(O)-N(R⁶)(R⁷), en los que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, y fenoxi están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, y halo;

20 con la condición de que R¹ no es metilo cuando R³ es morfolinilo o furilo;

en la que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono; o R⁶ y R⁷ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo;

R² es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi, o alquilo opcionalmente sustituido con halo;

25 R³ es arilo, heteroarilo, o heterociclilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, haloalcoxi, oxo, -CN, -O-R⁶, -O-C(O)-R⁶, -O-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -S-R⁶, -N(R⁶)(R⁷), -S(-O)-R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂-N(R⁶)(R⁷), -S(=O)₂-O-R⁶, -N(R⁶)-C(O)-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-O-R⁷, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)(R⁷), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), y -N(R⁶)-S(=O)₂-R⁷, en los que el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, oxo, -CN, y -O-R⁶;

con la condición de que el resto heteroarilo o heterociclilo incluye al menos un átomo de nitrógeno en el anillo;

35 X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ y X⁸ son independientemente C(R⁴) o N, en el que cada R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que el alquilo o cicloalquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados entre halo, hidroxilo, oxo, -CF₃, -O-CF₃, -N(R⁶)(R⁵), -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁷, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), -CN, -O-R⁶; o

40 X⁵ y X⁶ o X⁶ y X⁷ se unen para proporcionar cicloalquilo condensado, arilo condensado, o heteroarilo condensado, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con alquilo de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, o halo; y con la condición de que al menos uno de X², X³, y X⁴ es C(R⁴);

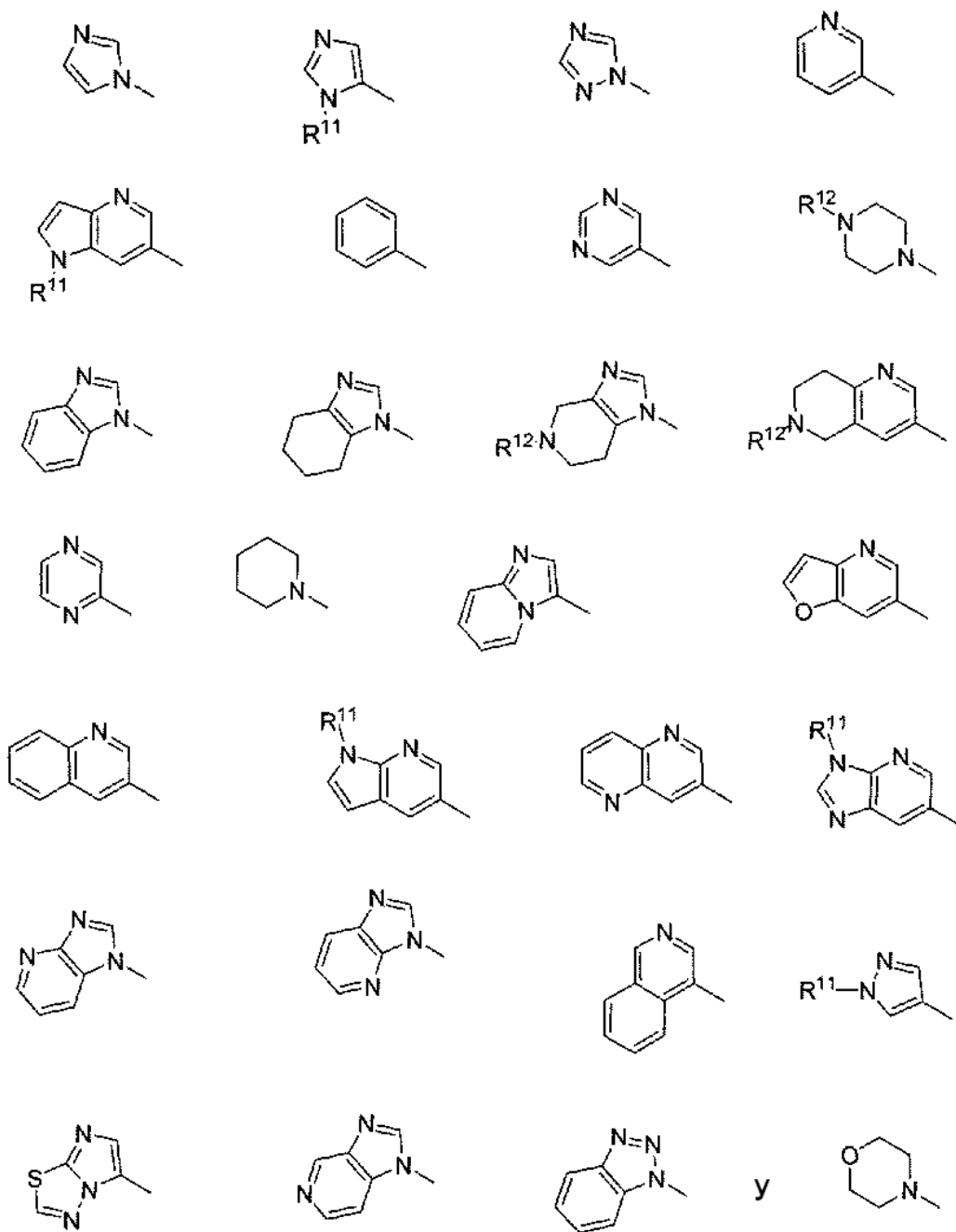
al menos dos de X⁵, X⁶, X⁷, y X⁸ son C(R⁴); y

al menos uno de X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ y X⁸ es N.

45 En un segundo aspecto, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

50 En un tercer aspecto, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

A continuación se muestran ejemplos no limitantes de R³:



en los que:

- 5 R^{11} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo;
- 10 R^{12} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, $-S(=O)-R^6$ o $-S(=O)_2R^6$, en el que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo.

15 Una realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula (I) en la que X^1 , X^2 , y X^5 son todos N, y X^3 , X^4 , X^6 , X^7 , y X^8 son $C(R^4)$. Este grupo incluye compuestos en los que R^1 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido, particularmente en los que las sustituciones opcionales son 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, o cicloalquilo. Dentro de este grupo, un subgrupo incluye compuestos en los que R^3 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que los restos heteroarilo o heterociclilo contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo, y los restos arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo,

cicloalquilo, halo, ciano, u -OR⁶, en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo. Un grupo preferente de restos R³ incluye los ejemplos no limitantes descritos anteriormente.

5 Otra realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula (I) en los que X¹ y X⁵ son N, y X², X³, X⁴, X⁶, X⁷, y X⁸ son C(R⁴). Este grupo incluye compuestos en los que R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido, particularmente en los que las sustituciones opcionales son 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, o cicloalquilo. Dentro de este grupo, un subgrupo incluye compuestos en los que R³ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que los restos heteroarilo o heterociclilo contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo, y los restos arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, cicloalquilo, halo, ciano, u -OR⁶, en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo. Un grupo preferente de restos R³ incluye los ejemplos no limitantes descritos anteriormente.

15 Otra realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula (I) en los que X¹ y X² son N, y X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, y X⁸ son C(R⁴). Este grupo incluye compuestos en los que R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido, particularmente en los que las sustituciones opcionales son 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, o cicloalquilo. Dentro de este grupo, un subgrupo incluye compuestos en los que R³ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que los restos heteroarilo o heterociclilo contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo, y los restos arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, cicloalquilo, halo, ciano, u -OR⁶, en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo. Un grupo preferente de restos R³ incluye los ejemplos no limitantes descritos anteriormente.

25 Otra realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula (I) en los que X¹ es C(R⁴). Este grupo incluye compuestos en los que R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido, particularmente en los que las sustituciones opcionales son 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo, o cicloalquilo. Dentro de este grupo, un subgrupo incluye compuestos en los que R³ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que los restos heteroarilo o heterociclilo contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo, y los restos arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, cicloalquilo, halo, ciano, u -OR⁶, en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo. Un grupo preferente de restos R³ incluye los ejemplos no limitantes descritos anteriormente.

Los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos nombrados a continuación:

35 5-((2,5-difluorofenil)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)nicotinamida;
4-((imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-picolinamida;
4-((2-aminopirimidin-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fenilnicotinamida;
40 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-fenilpicolinamida;
N-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
2-hidroxi-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fenilpirimidina-4-carboxamida;
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazol-1-il)picolinamida;
45 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-fenilpicolinamida;
N-(3-(4-(3-amino-3-xopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)picolinamida;
N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fenilpicolinamida;
N-(3-(4-(2-acetamidoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
50 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)picolinamida;
N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;
N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-morfolinopicolinamida;
N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(quinolin-6-il)picolinamida;
(R)-N-(3-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
55 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-hidroxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida;
(S)-N-(3-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-oxopiperazin-1-il)picolinamida;
N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
60 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
4-((3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-fenilisonicotinamida;
6-amino-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
(R)-N-(3-(4-(2-hidroxiopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
65 5-metoxi-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
2'-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3,4'-bipiridin-6-ilcarbamato de metilo;

- 5-metoxi-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 2'-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3,4'-bipiridin-6-ilcarbamato de metilo;
 (S)-N-(3-(4-(2-hidroxiopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 5 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)picolinamida;
 4-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinamida;
 N-(3-(4-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 10 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-N-(3-(4-(2-hidroxiopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N^{2'}-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',6-dicarboxamida;
 (S)-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 15 N-(3-(4-ciclopentil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N^{2'}-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',5-dicarboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 20 5-ciano-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 2-amino-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 25 N-(3-(4-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
 30 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxipirimidin-5-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)picolinamida;
 6'-metil-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 35 [3-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]amida del ácido 6-cloro-[3,2',5',4"]terpiridina-2"-carboxílico;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(pirrolidin-1-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)picolinamida;
 40 4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-sulfamoilfenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fluoro-5-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 45 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)picolinamida;
 N⁵-terc-butil-N^{2'}-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',5-dicarboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(pirazin-2-il)picolinamida;
 50 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-isopropilsulfamoil)fenil)picolinamida;
 5-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)picolinamida;
 55 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(isoquinolin-4-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(metilsulfonil)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
 6-ciclobutil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 60 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-isopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(dimetilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(piridin-3-il)quinolina-2-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;
 65 6-ciclopropoxi-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)picolinamida;

- N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-isopropoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 5 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 6-ciclobutoxi-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;
 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)picolinamida;
 N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;
 6-ciclopentil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-ciclopropilpirazin-2-il)picolinamida;
 15 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((4-cloro-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;
 20 6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-4-carboxamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-difluorobenzamida;
 6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-4-carboxamida;
 6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida;
 6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;
 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 4-(5-ciclopropil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 30 4-((3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(3-hidroxi-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-(1-hidroxi-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)picolinamida;
 35 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-metoxiquinolin-3-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(6-(4-((2R)-3-hidroxi-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(6-(4-((2S,3R)-3-hidroxi-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 40 6-ciclopropil-N-(6-(4-((2S,3S)-3-hidroxi-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(6-(4-(1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(3,3-dimetilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 45 6-ciclopropil-N-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-sec-butil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-ciclopropiletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-metoxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-bipiridina-2'-carboxamida;
 50 6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(6-(4-(1-metoxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-N-(3-(4-sec-butil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)benzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-7,8-dimetilquinolina-2-carboxamida;
 55 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (R)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(2,6-dimetilfenoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-7,8-dimetilquinolina-2-carboxamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metoxibenzamida;
 4-cloro-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 60 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)quinolina-2-carboxamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)quinolina-2-carboxamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-2-(3-(3-(6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)propanoato de terc-butilo;
 65 N-(3-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 6-ciclopropil-N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 (S)-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1-feniletíl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 5 N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((4-ciclopropil-2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 10 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1-feniletíl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 15 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,5-naftiridin-3-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1,5-naftiridin-3-il)benzamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)benzamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metilbenzamida;
 20 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 5-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metilbenzamida;
 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(perfluoroetil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(perfluoroetil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metilbenzamida;
 4-((3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida;
 4-((3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 30 4-((5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)benzamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-fluorobenbamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 35 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)benzamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-metilbenzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)benzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzamida;
 ácido 1-((3-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico;
 40 (S)-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1-feniletíl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-etilpirimidin-5-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 45 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fluorofenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-terc-butíl-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(quinolin-3-il)benzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)benzamida;
 50 6-ciclopropil-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 5-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 55 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-etil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;
 60 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 65 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;
 5 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-hidroxiopiperidin-1-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(3-hidroxiopiperidin-1-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)picolinamida;
 10 (R)-6-ciclopropil-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopentil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)picolinamida;
 15 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-propil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-neopentil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-imidazo]-5-il)picolinamida;
 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(etilsulfonil)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(isopropilsulfonil)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(etilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(ciclopropilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)picolinamida;
 25 4-((4-cloro-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)-6-(trifluorometil)picolinamida;
 N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;
 30 6-ciclopropil-N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-ciclopropilfenil)picolinamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(piridin-3-il)benzamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(metiltio)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 35 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(isobutiltio)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-ciclopropilpirazin-2-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 5-cloro-6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2-metoxietilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 40 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 5-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dietil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 45 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(furo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidina-4-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 50 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;
 55 6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida;
 6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-4-carboxamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-difluorobenzamida;
 6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;
 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 60 4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(2-fenilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(ciclopropilmetil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 4-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 65 6-ciclopropil-N-(3-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 6-ciclopropil-N-(3-(4-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(pirimidin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-(but-2-inil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 5 6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(piridin-3-iloxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 10 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(pirimidin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-(but-2-inil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1-(piridin-3-iloxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida y
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida.

15

Descripción detallada de la invención

Definiciones y parámetros generales

- 20 Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases se pretende que tengan generalmente los significados que se exponen a continuación, excepto en el caso de que el contexto en el que se usen indique otra cosa.

- 25 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar monorradical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Este término se muestra a modo de ejemplo mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo, y similares.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a:

- 30 1) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (habitualmente 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o
- 35 2) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está interrumpido con 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y NR_a, en el que R_a se elige entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, y heterocicilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también está interrumpido con 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) como se ha definido anteriormente.
- 45

La expresión "alquilo inferior" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar monorradical que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Esta expresión se muestra a modo de ejemplo mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, y similares.

50

La expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (habitualmente 1, 2 o 3 sustituyentes), como se ha definido para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está interrumpido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se ha definido para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también está interrumpido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se ha definido anteriormente.

55

El término "alquilenos" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar, que tiene habitualmente de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo 1-10 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término se muestra a modo de ejemplo mediante grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares.

60

La expresión "alquilenos inferior" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar, que tiene habitualmente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

65

La expresión "alquileo sustituido" se refiere a:

- (1) un grupo alquileo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (habitualmente 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o
- (2) un grupo alquileo como se ha definido anteriormente que está interrumpido con 1-10 grupos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos) elegidos independientemente entre -O-, -S-, sulfonilo, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N-, y -NRa-, en el que Ra se elige entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; o
- (3) un grupo alquileo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también está interrumpido con 1-10 grupos como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de alquileos sustituidos clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), metilaminoetileno (-CH(NHMe)CH₂-), isómeros de 2-carboxipropileno (-CH₃CH(CO₂H)CH₂-), etoxietilo (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), etilmetilaminoetileno (-CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂-), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-), y similares.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, en el que arilo y alquileo se definen en el presente documento. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo se muestran a modo de ejemplo mediante bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxi-fenil)propilo, y similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es el grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido; o cicloalquenilo opcionalmente sustituido, en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo son como se definen en el presente documento. Son grupos alcoxi habituales los alquil-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

La expresión "alcoxi inferior" se refiere al grupo R-O- en el que R es alquilo inferior opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente. Esta expresión se muestra a modo de ejemplo mediante grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, y similares.

El término "alquiltio" se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se define para alcoxi.

El término "alquenilo" se refiere a un monorrádical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o sin ramificar que tiene habitualmente de 2 a 20 átomos de carbono (más habitualmente, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono. Grupos alquinilo habituales incluyen etenilo (o vinilo, es decir -CH=CH₂), 1-propileno (o alilo, -CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno, y similares. En el caso de que el alquenilo esté unido a nitrógeno, el doble enlace no puede estar en posición alfa respecto al nitrógeno.

La expresión "alquenilo inferior", se refiere a un alquenilo como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión "sustituido alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (habitualmente 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "alquinilo" se refiere a un monorrádical de un hidrocarburo insaturado, que tiene habitualmente de 2 a 20 átomos de carbono (más habitualmente de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene por ejemplo 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono. Grupos alquinilo habituales incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (o propinilo, -C≡CCH₃), y similares. En el caso de que el alquinilo esté unido a nitrógeno, el triple enlace no puede estar en posición alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (habitualmente 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o en el que ambos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo -C(O)OR, en el que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido además con alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nRa, en el que Ra es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "aciloxi" se refiere a los grupos -OC(O)-alquilo, -OC(O)-cicloalquilo, -OC(O)-arilo, -OC(O)-heteroarilo, y -OC(O)-heterociclilo. A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo, y antrilo). Arilos habituales incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y similares.

A menos que la definición obligue a otra cosa para el sustituyente del arilo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (habitualmente 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se ha definido anteriormente. El término "ariltio" se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se ha definido para arilo.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o el grupo -Y-Z, en el que Y es alquilenilo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo, o alquinilo. A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento, y pueden estar opcionalmente sustituidos además con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o

heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o con puente. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de múltiples anillos tales como adamantanilo, y biciclo[2.2.1]heptano, o grupos alquilo cíclicos a los que están condensados un grupo arilo, por ejemplo indano, y similares.

La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (habitualmente 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. La expresión "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo son un grupo carbonilo (es decir, un átomo de oxígeno es oxo en el anillo). A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro, y yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a alquilo de 1-6 átomos de carbono sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de halo.

El término "acilo" representa el grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, y azufre en al menos un anillo.

El término "heteroarilo" es genérico de las expresiones "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado".

La expresión "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirimidilo, imidazolilo, imidazopiridilo, piranilo, pirazolilo, pirazolopiridilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzoimidazolilo, isoindolilo, benzotriazolilo, purinilo, tianftenilo y pirazinilo.

La expresión "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático de base que hubiera tenido uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático de base, saturado. Ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina, y similares.

A menos que la definición obligue a otra cosa para el sustituyente del heteroarilo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (habitualmente 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo (un éster de alquilo), ariltio, heteroarilo, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Tales grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo, benzotiazolilo, o benzotienilo). Ejemplos de heterociclos y heteroarilos con nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares así como compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-O-.

El término "heterociclilo" se refiere a un grupo saturado o parcialmente insaturado monorradical que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados o con puente, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, preferentemente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno

en el anillo. Los grupos heterocíclicos pueden tener un único anillo o múltiples anillos condensados, e incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo, piperazino, dihidropiridino, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]imidazol, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina, y similares.

5 A menos que la definición obligue a otra cosa para el sustituyente heterocíclico, tales grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5, y preferentemente 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocixarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicililo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición obligue a otra cosa, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con 1-3 sustituyentes elegidos entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

15 El término "tiol" se refiere al grupo -SH.

La expresión "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

20 El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se han definido anteriormente.

El término "sulfóxido" se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, como se definen en el presente documento.

El término "sulfona" se refiere al grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere al grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, como se definen en el presente documento.

30 El término "ceto" se refiere al grupo -C(O)-. El término "tiocarbonilo" se refiere al grupo -C(S)-. El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)-OH. El término "oxo" se refiere a =O.

35 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o la circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir o puede no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no.

Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monorradical está unido a un único átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una ramificación), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo dirradical con puente unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de ese modo un anillo condensado en el grupo sustituido.

Un compuesto de una Fórmula determinada (por ejemplo, el "compuesto de Fórmula (I)") pretende incluir los compuestos de la invención según se desvelan, y las sales farmacéuticamente aceptables, y los ésteres, hidratos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. Además, los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, y se pueden producir en forma de una mezcla racémica o en forma de enantiómeros o diastereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto determinado de una Fórmula determinada depende del número de centros asimétricos presentes (existen 2ⁿ estereoisómeros posibles, donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales se pueden obtener mediante resolución de una mezcla racémica o no racémica de un compuesto intermedio en una etapa apropiada de la síntesis, o mediante resolución del compuesto mediante medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros individuales) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la presente invención, todos los cuales se pretende que estén representados mediante las estructuras de la presente memoria descriptiva a menos que se indique específicamente otra cosa.

La invención también incluye compuestos de Fórmula I en la que se reemplazan con deuterio de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono, en la que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos exhiben un aumento de la resistencia al metabolismo, y de ese modo son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que se han reemplazado uno o más hidrógenos con deuterio.

65 "Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular.

"Estereoisómeros" son isómeros que difieren solamente en la forma en que se disponen los átomos en el espacio.

5 "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

"Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

10 La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema RS de Cahn, Ingold y Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan con (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que giran el plano de la luz polarizada en la longitud de onda de la línea D del sodio.

15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento, como se define posteriormente, cuando se administra un mamífero con necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz podrá variar dependiendo del sujeto y de la afección o enfermedad que se va a tratar, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la afección o enfermedad, la vía de administración y similares, que se pueden determinar fácilmente por un experto habitual en la materia.

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, que incluye:

- 25 (i) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;
 (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
 (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos

En numerosos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia en los mismos de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares.

30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto determinado se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto determinado, y que no son biológicamente ni de otro modo indeseables. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, (alquil sustituido) aminas, di(alquil sustituido) aminas, tri(alquil sustituido) aminas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, (alquenil sustituido) aminas, di(alquenil sustituido) aminas, tri(alquenil sustituido) aminas, cicloalquil aminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, (cicloalquil sustituido) aminas, di(cicloalquil sustituido) aminas, tri(cicloalquil sustituido) aminas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil) aminas, tri(cicloalquenil) aminas, (cicloalquenil sustituido) aminas, di(cicloalquenil sustituido) amina, tri(cicloalquenil sustituido) aminas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di y triaminas mixtas en las que al menos dos de los sustituyentes de la amina son diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. También se incluyen aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno del amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

50 Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

55 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen sales de ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, y similares.

60 Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y la totalidad de disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en el caso de que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso se contempla en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos complementarios a las composiciones.

"Enfermedades coronarias" o "enfermedades cardiovasculares" se refiere a enfermedades del sistema cardiovascular que surgen de uno cualquiera o más de uno de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica), insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto de miocardio, arritmias, angina de pecho (incluyendo angina de pecho inducida por ejercicio, angina de pecho inversa, angina de pecho estable, angina de pecho inestable), síndrome coronario agudo, diabetes, y claudicación intermitente.

"Claudicación intermitente" significa el dolor asociado a la enfermedad arterial periférica. La "enfermedad arterial periférica" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). La PAD afecta a las arterias del exterior del corazón y el cerebro. El síntoma más habitual de la PAD es un calambre doloroso en la cadera, muslos y pantorrillas cuando se camina, se suben escaleras o se hace ejercicio. El dolor se denomina claudicación intermitente. Cuando se enumera el síntoma claudicación intermitente, se pretende incluir tanto PAD como PVD.

Arritmia se refiere a cualquier frecuencia cardíaca anormal. Bradicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente lenta mientras que taquicardia se refiere a una frecuencia cardíaca anormalmente rápida. Como se usa en el presente documento, el tratamiento de la arritmia pretende incluir el tratamiento de taquicardias supraventriculares tales como fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia de reentrada del nódulo AV, y taquicardia auricular, y las taquicardias ventriculares (VT), incluyendo taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome de preexcitación, y Torsade de Pointes (TdP).

Cuando se describe que un grupo (resto) determinado en el presente documento está unido a un segundo grupo y el sitio de unión no está claro, el grupo determinado puede estar unido en cualquier sitio disponible del grupo determinado a cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "alquilo inferior-fenilo sustituido", en el que los sitios de unión no están claros, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que se puede reemplazar un hidrógeno del grupo con un sustituyente.

"Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en preparaciones farmacéuticas, consideradas generalmente como seguras para tal uso, aprobadas oficialmente por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para tal uso, o que se enumeran en U. S. Pharmacopoeia u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo, otro ingrediente, o combinación de ingredientes que solos o conjuntamente proporcionan un portador o vehículo con el que se formulan y/o administran un compuesto o compuestos de la invención, y en los que cada ingrediente o el vehículo en su conjunto es farmacéuticamente aceptable.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que puede mejorar la actividad farmacológica deseada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, sales metálicas y sales de amina. Ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos incluyen sales con ácidos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxi-benzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietano-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, por 4-metil-biciclo[2.2.2]oct-2-enil-carboxílico, ácido gluco-heptónico, ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-naftoico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetil-acético, ácido terc-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácidos hidrox-naftoicos, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. Ejemplos de sales metálicas incluyen sales con iones de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, y cinc. Ejemplos de sales de amina incluyen sales con amoníaco y bases orgánicas con nitrógeno lo suficientemente fuertes para formar sales con ácidos carboxílicos.

"Profármaco" es un compuesto que, tras su administración *in vivo*, se metaboliza mediante una o más etapas o procesos o se convierte de otro modo en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa de compuesto. Para producir un profármaco, se modifica el compuesto farmacéuticamente activo de modo que el compuesto activo se regenere mediante procesos metabólicos. El profármaco se puede diseñar para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, enmascarar efectos secundarios o toxicidad, mejorar el aroma de un fármaco o alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud de su conocimiento de los procesos farmacodinámicos y del metabolismo de fármacos *in vivo*, los expertos en esta materia, una vez conocen un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392).

"Polimorfo" se refiere a las diferentes formas cristalinas de un compuesto, resultantes de la posibilidad de al menos dos disposiciones diferentes de las moléculas del compuesto en estado sólido. Los polimorfos de un compuesto

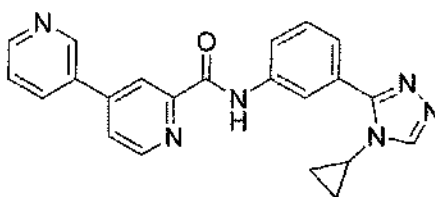
determinado tienen una estructura cristalina diferente pero son idénticos en estado líquido o de vapor. Las formas polimórficas diferentes de una sustancia determinada pueden diferir entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y disociación, densidad real, forma cristalina, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, y/o estabilidad en estado sólido.

5

Nomenclatura

Los nombres de los compuestos de la presente invención se proporcionan usando ChemBioDraw Ultra 11. Se puede nombrar otros compuestos o radicales con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos. La nomenclatura y la numeración de los compuestos de la invención se ilustran con un compuesto representativo de Fórmula (I)

10



15 que se nombra:

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida.

Terapia de combinación

20

Los pacientes coronarios que se tratan para un suceso de una enfermedad cardiovascular aguda mediante la administración de inhibidores de ASK1 a menudo exhiben enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza cardiovascular o pueden estar relacionadas con trastornos pulmonares, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Además, algunos pacientes coronarios que se tratan para un suceso de una enfermedad cardiovascular aguda mediante la administración de un inhibidor de ASK1 exhiben afecciones que se pueden beneficiar del tratamiento con agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, y/o agentes antidepresivos y antiansiolíticos.

25

Enfermedades o afecciones cardiovasculares relacionadas que se pueden beneficiar de un tratamiento de combinación de inhibidores de ASK1 con otros agentes terapéuticos incluyen, sin limitación, angina de pecho, incluyendo angina de pecho estable, angina de pecho inestable (UA), angina de pecho inducida por ejercicio, angina de pecho inversa, claudicación intermitente, infarto de miocardio incluyendo infarto de miocardio no STE (NSTEMI), insuficiencia cardíaca incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (o crónica), insuficiencia cardíaca aguda, o isquemia recurrente.

35

Agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de enfermedades o afecciones cardiovasculares relacionadas incluyen agentes antianginosos, agentes de insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, y agentes de reducción de lípidos.

40

La administración conjunta de inhibidores de ASK1 con agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de afecciones cardiovasculares relacionadas permite la mejoría del estándar de la terapia de cuidados que el paciente recibe en la actualidad.

Los antianginosos incluyen beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, y nitratos. Los beta bloqueantes reducen la necesidad de oxígeno del corazón mediante la reducción de su carga de trabajo dando como resultado una disminución de la frecuencia cardíaca y una contracción menos vigorosa del corazón. Ejemplos de beta-bloqueantes incluyen acebutolol (Sectral), atenolol (Tenormin), betaxolol (Kerlone), bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), esmolol (Brevibloc), labetalol (Normodyne, Trandate), metoprolol (Lopressor, Toprol XL), nadolol (Corgard), propranolol (Inderal), sotalol (Betapace), y timolol (Blocadren).

50

Los nitratos dilatan las arterias y las venas aumentando de ese modo el flujo sanguíneo coronario y disminuyendo la presión sanguínea. Ejemplos de nitratos incluyen nitroglicerina, parches de nitrato, dinitrato de isosorbida, e isosorbida-5-mononitrato.

55

Los bloqueantes de los canales de calcio evitan el flujo normal de calcio en las células del corazón y los vasos sanguíneos haciendo que los vasos sanguíneos se relajen y aumentando de ese modo el suministro de sangre y oxígeno al corazón. Ejemplos de bloqueantes de los canales de calcio incluyen amlodipina (Norvasc, Lotrel),

bepidilo (Vascor), diltiazem (Cardizem, Tiazac), felodipina (Plendilo), nifedipina (Adalat, Procardia), nimodipina (Nimotop), nisoldipina (Sular), verapamilo (Calan, Isoptin, Verelan), y nicardipina.

5 Los agentes usados para tratar la insuficiencia cardíaca incluyen diuréticos, inhibidores de la ACE, vasodilatadores, y glucósidos cardíacos. Los diuréticos eliminan el exceso de fluidos en los tejidos y la circulación aliviando de ese modo muchos de los síntomas de la insuficiencia cardíaca. Ejemplos de diuréticos incluyen hidroclorotiazida, metolazona (Zaroxolyn), furosemida (Lasix), bumetanida (Bumex), espironolactona (Aldactone), y eplerenona (Inspra).

10 Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) reducen la carga de trabajo del corazón expandiendo los vasos sanguíneos y disminuyendo la resistencia al flujo sanguíneo. Ejemplos de inhibidores de la ACE incluyen benazepril (Lotensin), captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivil, Zestrilo), moexipril (Univasc), perindopril (Aceon), quinapril (Accupril), ramipril (Altace), y trandolapril (Mavik).

15 Los vasodilatadores reducen la presión en los vasos sanguíneos haciendo que se relajen y expandan. Ejemplos de vasodilatadores incluyen hidralazina, diazóxido, prazosina, clonidina, y metildopa. Los inhibidores de la ACE, los nitratos, los activadores de los canales de potasio, y los bloqueantes de los canales de calcio también actúan como vasodilatadores.

20 Los glucósidos cardíacos son compuestos que aumentan la fuerza de las contracciones del corazón. Estos compuestos fortalecen la capacidad de bombeo del corazón y mejoran la actividad irregular del ritmo cardíaco. Ejemplos de glucósidos cardíacos incluyen digitalis, digoxina, y digitoxina.

25 Los antitrombóticos inhiben la capacidad de coagulación de la sangre. Existen tres tipos principales de antitrombóticos - inhibidores de plaquetas, anticoagulantes, y agentes trombolíticos.

30 Los inhibidores de plaquetas inhiben la actividad de coagulación de las plaquetas, reduciendo de este modo la coagulación en las arterias. Ejemplos de inhibidores de plaquetas incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), ticlopidina, clopidogrel (plavix), dipiridamol, cilostazol, persantina sulfpirazona, dipiridamol, indometacina, e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, tirofiban, y eptifibatida (Integrelin). Los beta bloqueantes y los bloqueantes de los canales de calcio también tienen un efecto de inhibición de plaquetas.

35 Los anticoagulantes evitan que los coágulos sanguíneos se hagan mayores y evitan la formación de nuevos coágulos. Ejemplos de anticoagulantes incluyen bivalirudina (Angiomax), warfarina (Coumadin), heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, danaparoida, lepirudina, y argatrobán.

40 Los agentes trombolíticos actúan para descomponer un coágulo sanguíneo existente. Ejemplos de agentes trombolíticos incluyen estreptoquinasa, uroquinasa, y tenecteplasa (TNK), y activador del plasminógeno tisular (t-PA).

45 Los agentes antiarrítmicos se usan para tratar trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíaco. Ejemplos de agentes antiarrítmicos incluyen amiodarona, quinidina, procainamida, lidocaína, y propafenona. Los glucósidos cardíacos y los beta bloqueantes también se usan como agentes antiarrítmicos.

Los agentes antihipertensivos se usan para tratar la hipertensión, una afección en la que la presión sanguínea es sistemáticamente mayor que la normal. La hipertensión está asociada con numerosos aspectos de la enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, y formación de coágulos.

50 Ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales como prazosina (Minipress), mesilato de doxazosina (Cardura), clorhidrato de prazosina (Minipress), prazosina, politiazida (Minizide), y clorhidrato de terazosina (Hytrin); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal), nadolol (Corgard), timolol (Blocadren), metoprolol (Lopressor), y pindolol (Visken); agonistas alfa-adrenoceptores centrales, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres, Combipres), acetato de guanabenz (Wytensin), clorhidrato de guanfacina (Tenex), metildopa (Aldomet), metildopa y clortiazida (Aldoclor), metildopa e hidroclorotiazida (Aldorilo); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne, Trandate), Carvedilol (Coreg); agentes bloqueantes de neuronas adrenérgicas, tales como guanetidina (Ismelin), reserpina (Serpasil); antihipertensivos que actúan en el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres), metildopa (Aldomet), guanabenz (Wytensin); agentes antiangiotensina II; inhibidores de la ACE, tales como perindopril (Aceon) captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), lisinopril (Prinivil, Zestrilo); antagonistas del receptor de angiotensina II, tales como Candesartán (Atacand), Eprosartán (Teveten), Irbesartán (Avapro), Losartán (Cozaar), Telmisartán (Micardis), Valsartán (Diovan); bloqueantes de los canales de calcio, tales como verapamilo (Calan, Isoptin), diltiazem (Cardizem), nifedipina (Adalat, Procardia); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride), diazóxido (Hyperstat IV), hidralazina (Apresoline), minoxidil (Loniten), verapamilo; y activadores de los canales de potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandilo, y pinacidilo.

Los agentes reductores de lípidos se usan para disminuir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Ejemplos de agentes reductores de lípidos incluyen bezafibrato (Bezalip), ciprofibrato (Modalim), y estatinas, tales como atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor, Altocor), mevastatina, pitavastatina (Livalo, Pitava) pravastatina (Lipostat), rosuvastatina (Crestor), y simvastatina (Zocor).

5 En la presente invención, el paciente con necesidad del inhibidor de ASK1 a menudo padece afecciones médicas secundarias tales como uno o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico, o un trastorno gastrointestinal. Tales pacientes se pueden beneficiar del tratamiento de una terapia de combinación que comprende administrar al paciente los compuestos de la invención junto con al menos un agente terapéutico.

El trastorno pulmonar se refiere a cualquier enfermedad o afección relacionada con los pulmones. Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, y enfisema.

15 Ejemplos de agentes terapéuticos que se usan para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores que incluyen agonistas beta2 y anticolinérgicos, corticosteroides, y suplementos de electrolitos. Ejemplos específicos de agentes terapéuticos que se usan para tratar trastornos pulmonares incluyen epinefrina, terbutalina (Brethaire, Bricanilo), albuterol (Proventilo), salmeterol (Serevent, Serevent Diskus), teofilina, bromuro de ipratropio (Atrovent), tiotropio (Spiriva), metilprednisolona (Solu-Medrol, Medrol), magnesio, y potasio.

Ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, sin limitación, diabetes, incluyendo diabetes del tipo I y de tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol en suero elevado, y triglicéridos elevados.

25 Ejemplos de agentes terapéuticos que se usan para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensivos y agentes reductores de lípidos, como se describe en la sección anterior "Terapia de combinación de agentes cardiovasculares". Agentes terapéuticos adicionales que se usan para tratar trastornos metabólicos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, y miméticos de incretina.

Los trastornos vasculares periféricos son trastornos relacionados con los vasos sanguíneos (arterias y venas) localizados en el exterior del corazón y el cerebro, que incluyen, por ejemplo, enfermedad arterial periférica (PAD), una afección que se desarrolla cuando las arterias que suministran sangre a los órganos internos, brazos, y piernas se bloquean completa o parcialmente como resultado de aterosclerosis.

Los trastornos gastrointestinales se refieren a enfermedades y afecciones asociadas con el tracto gastrointestinal. Ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), gastroenteritis, gastritis y enfermedad de úlcera péptica, y pancreatitis.

40 Ejemplos de agentes terapéuticos que se usan para tratar trastornos gastrointestinales incluyen inhibidores de la bomba de protones, tales como pantoprazol (Protonix), lansoprazol (Prevacid), esomeprazol (Nexium), omeprazol (Prilosec), rabeprazol; H2 bloqueantes, tales como cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac), famotidina (Pepcid), nizatidina (Axid); prostaglandinas, tales como misoprostol (Cytotec); sucralfato; y antiácidos.

45 Los pacientes que presentan un suceso de una enfermedad coronaria aguda pueden exhibir afecciones que se benefician de la administración de un agente o agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, antidepresivos, agente antiangiolíticos en combinación con ranolazina.

50 Los antibióticos son agentes terapéuticos que destruyen, o detienen el crecimiento de, microorganismos, incluyendo tanto bacterias como hongos. Ejemplos de antibióticos incluyen antibióticos β -lactámicos, que incluyen penicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, tales como cefazolin, cefuroxima, cefadroxil (Duricef), cefalexin (Keflex), cefradina (Velosef), cefaclor (Ceclor), cefuroxima axtel (Ceftin), cefprozil (Cefzilo), loracarbef (Lorabid), cefixima (Suprax), cefpodoxima proxetil (Vantin), ceftibuten (Cedax), cefdinir (Omnicef), ceftriaxona (Rocephin), carbapenemos, y monobactámicos; tetraciclinas, tales como tetraciclina; antibióticos macrólidos, tales como eritromicina; aminoglucósidos, tales como gentamicina, tobramicina, amikacina; quinolonas tales como ciprofloxacino; péptidos cíclicos, tales como vancomicina, estreptograminas, polimixinas; lincosamidas, tales como clindamicina; oxazolidinonas, tales como linezolid; y antibióticos sulfa, tales como sulfisoxazol.

Los analgésicos son agentes terapéuticos que se usan para aliviar el dolor. Ejemplos de analgésicos incluyen opiáceos y miméticos de la morfina, tales como fentanilo y morfina; paracetamol; AINEs, e inhibidores de COX-2.

Los agentes antidepresivos y antiangiolíticos incluyen los agentes que se usan para tratar trastornos de ansiedad, depresión, y los que se usan como sedantes y tranquilizantes. Ejemplos de agentes antidepresivos y antiangiolíticos incluyen benzodiazepinas, tales como diazepam, lorazepam, y midazolam; enzodiazepinas; barbituratos; glutetimida; hidrato de cloral; meprobamato; sertralina (Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asestra, Gladem, Serlift, Stimuloton); escitalopram (Lexapro, Ciprallex); fluoxetina (Prozac, Sarafern, Fluctin, Fontex, Prodep, Fludep, Lovan); venlafaxina

(Effexor XR, Efexor); citalopram (Celexa, Cipramilo, Talohexano); paroxetina (Paxilo, Seroxat, Aropax); trazodona (Desyrel); amitriptilina (Elavilo); y bupropion (Wellbutrin, Zyban).

Composiciones farmacéuticas y administración

5 Los compuestos que se proporcionan de acuerdo con la presente invención se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos, y una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, y uno o más excipientes, vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes y
10 cargas sólidas inertes, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de forma bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Decker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

15 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis individuales o múltiples mediante cualquiera de las vías de de administración de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal, y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como un inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o revestido tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

25 Una vía de administración es parenteral, particularmente mediante inyección. Las formas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas o aceitosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. También se usan convencionalmente soluciones acuosas en solución salina para inyección, pero menos preferente en el contexto de la presente invención. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y las mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un
30 revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula adecuado en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

35 Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de un compuesto de acuerdo con la presente invención en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros ingredientes diversos como se han enumerado anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan por incorporación de ingredientes activos esterilizados diversos en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos entre los enumerados anteriormente. En
40 el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferentes son técnicas de secado al vacío y de liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución esterilizada por filtración previamente del mismo.

45 La administración oral es otra vía para la administración de los compuestos de acuerdo con invención. La administración puede ser a través de una cápsula o de comprimidos de revestimiento entérico, o similar. En la preparación de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto que se describe en el presente documento, el ingrediente activo se diluye habitualmente con un excipiente y/o se encierra con un vehículo tal que pueda estar en forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como
50 diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido, o líquido (como anteriormente), que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De ese modo, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

55 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulgentes y
60 de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

65 Las composiciones de invención se pueden formular de modo que proporcionen liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos revestidos de polímero o formulaciones de

fármaco-matriz de polímero. Se ofrecen ejemplos de sistemas de liberación controlada en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos que se describen en el presente documento emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de los parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos se conoce bien la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches se pueden construir para el suministro continuo, pulsante, o según demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad determinada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferentemente, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto que se describe en el presente documento, y para administración parenteral, preferentemente de 0,1 a 700 mg de un compuesto que se describe en el presente documento. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto que se administra en realidad será determinada habitualmente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a que las composiciones de preformulación son homogéneas, se pretende que el ingrediente activo se encuentre disperso uniformemente en la composición de modo que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o las píldoras de la presente invención se pueden revestir o preparar en compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando el último en forma de envoltorio sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir al componente interior pasar intacto al duodeno o para retrasar la liberación. Se pueden usar diversos materiales para tales capas o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se han descrito anteriormente. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Preferentemente, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se puede inhalar directamente a partir del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una tienda de máscara facial, o una máquina de respiración con presión positiva intermitente. Se pueden administrar composiciones en solución, suspensión, o en polvo, preferentemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que suministran la formulación de una forma apropiada.

50 Síntesis de los compuestos de Fórmula I

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando los métodos que se desvelan del presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la divulgación del presente documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas del presente documento. La síntesis de compuestos habituales que se describe en el presente documento, por ejemplo compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de la Fórmula (I), se pueden conseguir como se describe en los siguientes ejemplos. Si estuvieran disponibles, los reactivos se pueden adquirir comercialmente, por ejemplo, en Sigma Aldrich u otro proveedor químico.

60 Síntesis generales:

Las realizaciones habituales de compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar usando los esquemas de reacción generales que se describen a continuación. Dada la descripción del presente documento será evidente que los esquemas generales se pueden alterar mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tienen estructuras similares para resultar en productos que son por lo tanto diferentes. Las descripciones de las síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de la forma en que los materiales de

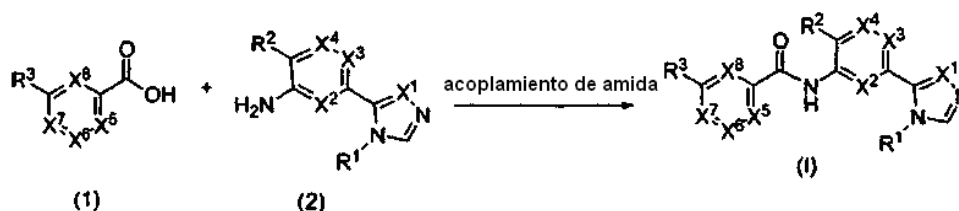
partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios se pueden determinar generalmente mediante inspección. Los materiales de partida se obtienen habitualmente a partir de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para la síntesis de compuestos que son realizaciones de la presente invención, la inspección de la estructura del compuesto que se va sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un sencillo proceso de inspección, dados los ejemplos en el presente documento.

Parámetros sintéticos de reacción

El término "disolvente", o las expresiones "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes que se usan en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de un gas inerte, preferentemente nitrógeno.

En el Esquema de Reacción I se muestra un método de preparación de los compuestos de Fórmula (I).

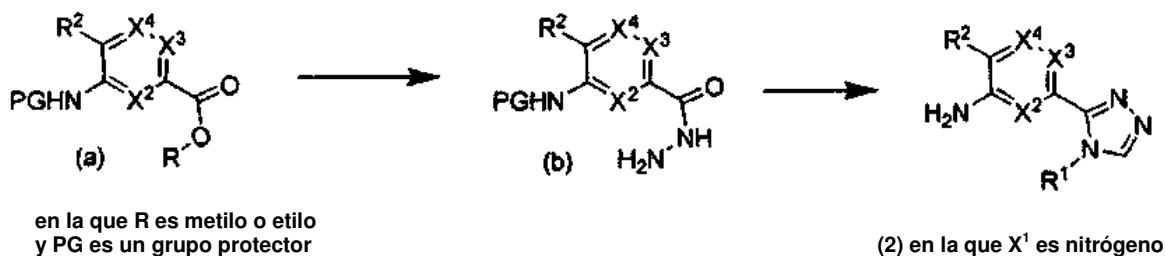
ESQUEMA DE REACCIÓN I



Un ácido carboxílico de fórmula (1) se hace reaccionar con una amina de fórmula (2) en condiciones adecuadas para la formación de una amida. Por ejemplo, a una mezcla de los compuestos de fórmula (1) y de fórmula (2) en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida, se añade hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y una base, habitualmente N-metil morfolina, y la mezcla se mantiene aproximadamente a la temperatura ambiente durante aproximadamente 1-12 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de Fórmula (I) se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo por filtración.

El compuesto de fórmula (2) está disponible en el mercado o se prepara mediante medios bien conocidos en la técnica. En el Esquema de Reacción IA se muestra un ejemplo de la preparación de un compuesto de fórmula (2) en la que X¹ es nitrógeno.

ESQUEMA DE REACCIÓN IA



Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (b)

En general, un amino éster protegido de fórmula (a) se hace reaccionar con hidrato de hidrazina en un disolvente prótico, por ejemplo etanol. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50-90 °C, durante aproximadamente 1-5 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de fórmula (b) se aísla mediante medios convencionales.

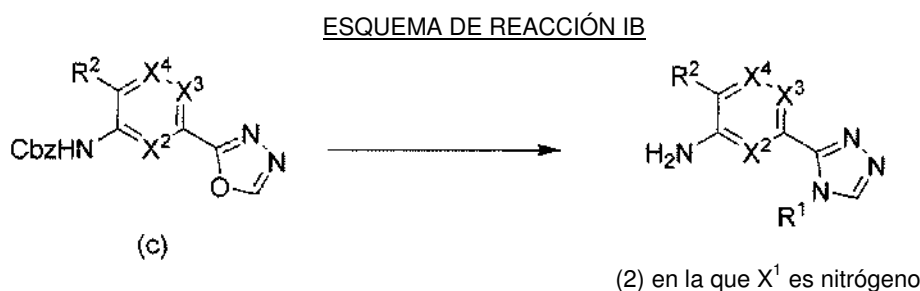
Etapa 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

El compuesto de fórmula (b) se coloca a continuación en un matraz de cierre hermético con una amina de fórmula R^1NH_2 junto con una formamida de fórmula R^1NHCHO en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético. El matraz cerrado herméticamente se calienta a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo mediante cromatografía ultrarrápida.

El producto se reduce a continuación en una atmósfera de hidrógeno con un catalizador de paladio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente prótico, por ejemplo etanol, durante aproximadamente 1-2 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de fórmula (2) se aísla mediante medios convencionales.

En el Esquema de Reacción IB se muestra otro ejemplo de la preparación de un compuesto de fórmula (2) en la que X^1 es nitrógeno.

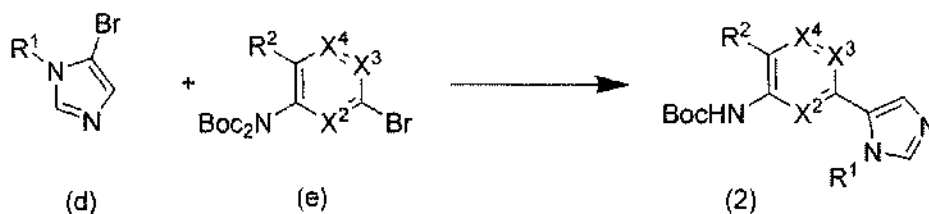
15

20 Etapa 1

Una mezcla de un compuesto de fórmula (c) y una amina de fórmula R^1NH_2 en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético, se coloca en un tubo cerrado herméticamente y se calienta a aproximadamente 70-110 °C durante aproximadamente 12-36 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto se aísla mediante medios convencionales.

El grupo protector se retira a continuación mediante tratamiento convencional con un ácido, por ejemplo ácido bromhídrico en ácido acético, para proporcionar un compuesto de fórmula (2) en la que X^1 es nitrógeno.

30 En el Esquema de Reacción IC se muestra la preparación de los compuestos de fórmula (2) en la que X^1 es carbono.

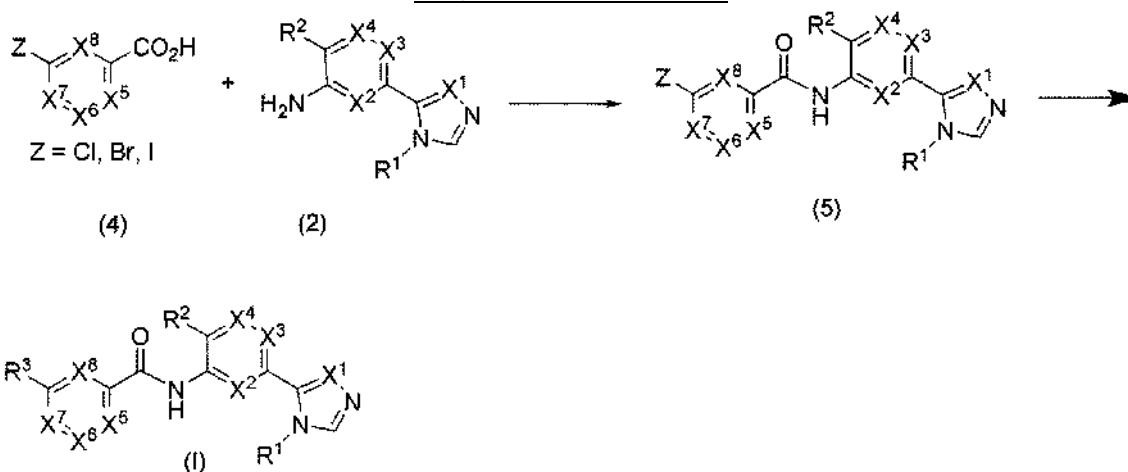
ESQUEMA DE REACCIÓN IC

35

A una solución del derivado de imidazol de fórmula (d) en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, de aproximadamente -50 °C a -80 °C, se añade un derivado de alquilo, por ejemplo n-butillitio. La reacción se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 10-60 minutos, a continuación se añade una solución de bromuro de cinc en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, y la mezcla se deja calentar aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-3 horas. Se añade una solución del compuesto de fórmula (e) en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, y la mezcla se agita durante aproximadamente 10-24 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de fórmula (2) se aísla mediante medios convencionales y se purifica, por ejemplo mediante cromatografía.

45 En el Esquema de Reacción II se muestra una preparación alternativa de un compuesto de Fórmula (I).

ESQUEMA DE REACCIÓN II

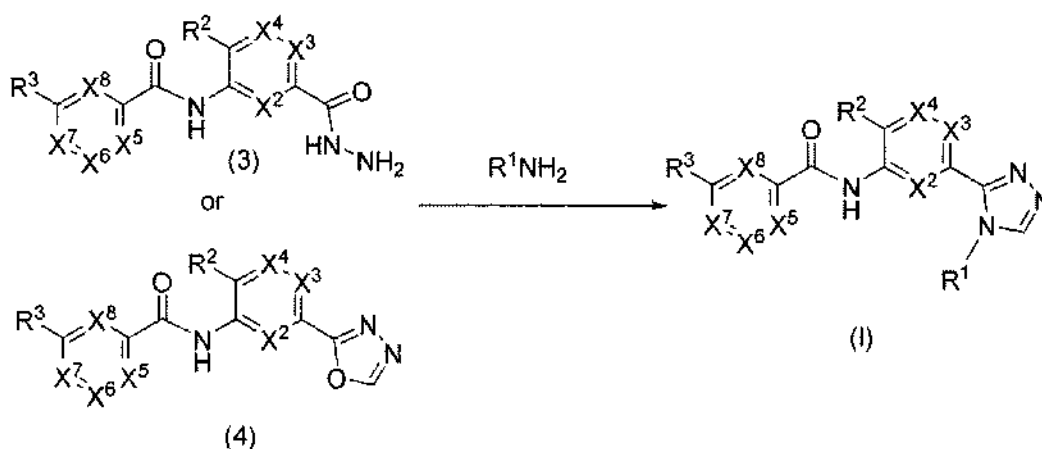


Un ácido carboxílico de fórmula (4) en la que Z es un halógeno, por ejemplo cloro, bromo, o yodo, se hace reaccionar con una amina de fórmula (2) de la misma forma que se ha descrito en el Esquema de Reacción I. El compuesto de fórmula (5) preparado de ese modo se hace reaccionar a continuación con un derivado de ácido borónico de R³, por ejemplo ácido 3-piridina borónico, en presencia de un ligando de fosfina de un derivado de haluro de paladio, por ejemplo dppf(Pd)Cl₂ (cloruro de difenilfosfinaferrocenopaladio) y una base suave, por ejemplo carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo habitualmente en una mezcla de disolventes inertes, por ejemplo una mezcla de tolueno, agua, y etanol, a aproximadamente 60-100 °C durante aproximadamente 1-4 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de Fórmula (I) se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo mediante HPLC en fase inversa.

Un compuesto de Fórmula (I) en la que R³ es un anillo no aromático se puede preparar por desplazamiento de Z con un nucleófilo, por ejemplo una amina, particularmente una amina cíclica, o con un derivado de alcohol o tiol. Habitualmente, si el nucleófilo es una amina, la reacción se lleva a cabo usando la amina como disolvente, si fuera posible, o la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o N-metilpirrolidina, por ejemplo. La mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 80-119 °C durante aproximadamente 1-10 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de Fórmula (I) se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo mediante HPLC en fase inversa.

La construcción del resto de triazol (es decir, en el que X¹ es N) o de imidazol (es decir, en el que X¹ es C(R⁴)) de los compuestos de Fórmula (I) se puede llevar a cabo como una última etapa. El Esquema de Reacción IIIA muestra la preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X¹ es nitrógeno.

ESQUEMA DE REACCIÓN IIIA

Conversión del compuesto (3) en un compuesto de Fórmula (I)

El compuesto de fórmula (3) se coloca en un matraz de cierre hermético con una amina de fórmula R¹NH₂ junto con una formamida de fórmula R¹NHCHO en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético. El matraz cerrado herméticamente se calienta a aproximadamente 100 °C durante

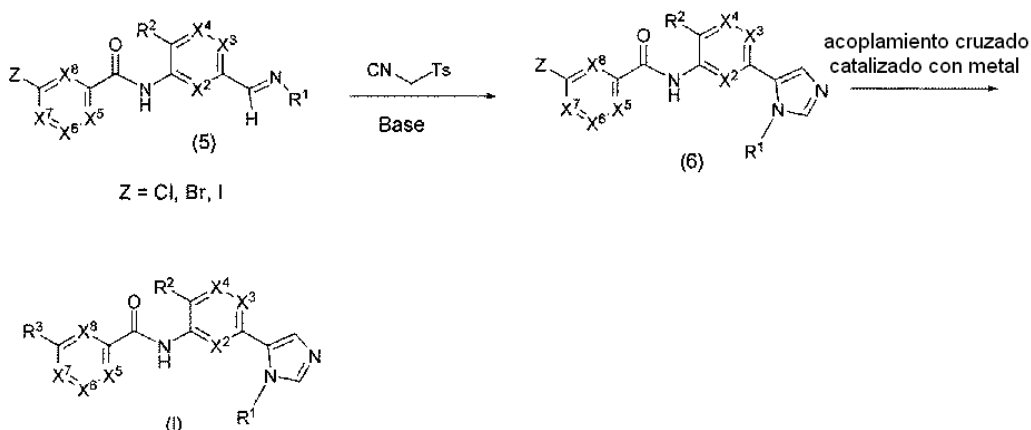
aproximadamente 12-48 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo por cromatografía ultrarrápida.

Conversión del compuesto (4) en un compuesto de Fórmula (I)

5 A una suspensión de un compuesto de fórmula (4) en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, se añade complejo de N,N-dimetilformamida/N,N-dimetilacetamida. A esta mezcla se añade un compuesto de fórmula R¹NH₂ y un ácido carboxílico, por ejemplo ácido acético. La mezcla se calienta a aproximadamente 100-160 °C en un reactor de microondas durante aproximadamente 10-60 minutos. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de Fórmula (I) se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo por filtración del sólido precipitado.

El Esquema de Reacción IIIB muestra la preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X¹ es carbono.

ESQUEMA DE REACCIÓN IIIB



15

Etapa 1

20 A una solución de una imina de fórmula (5) en un disolvente inerte, o una mezcla de disolventes inertes, por ejemplo una mezcla de dimetoxietano y metanol, se añade isocianuro de toluenosulfonilmetilo y una amina de fórmula R¹NH₂. La mezcla se mantiene a aproximadamente 40-60 °C durante aproximadamente 6-24 horas, añadiendo opcionalmente una cantidad adicional del isocianuro. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de fórmula (6) se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo mediante cromatografía.

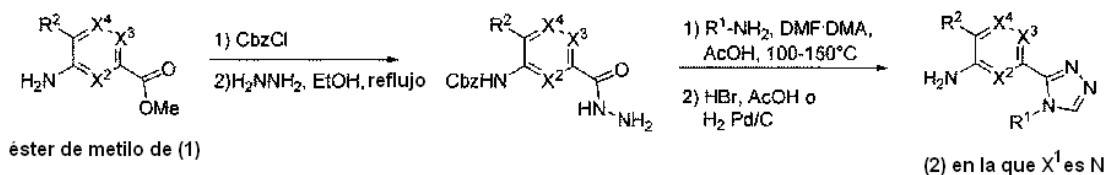
25 Etapa 2

El compuesto de fórmula (6) se convierte a continuación en un compuesto de Fórmula (I) en la que X¹ es carbono de la misma forma que se ha descrito en el Esquema de Reacción II.

30 Los siguientes esquemas sintéticos representan un resumen de las condiciones de reacción específicas que se usan en la preparación de compuestos intermedios y compuestos de Fórmula (I) de la presente invención.

ESQUEMA DE REACCIÓN IV

35 Preparación alternativa de compuestos de Fórmula (2) en la que X¹ es N

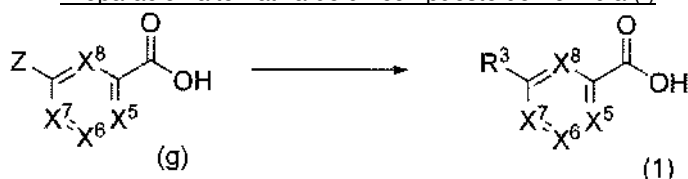


Etapa 1

40 El resto amino del compuesto de fórmula (1) en forma de un éster de alquilo, por ejemplo un éster de metilo, se protege en primer lugar, por ejemplo en forma de un derivado de benciloxicarbonilo. En general, el aminoéster se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo una mezcla de acetona y agua, a aproximadamente 0 °C, y se añade un agente protector de amino, por ejemplo cloruro de benciloxicarbonilo. La mezcla de reacción se deja calentar

ESQUEMA DE REACCIÓN VI

Preparación alternativa de un compuesto de Fórmula (I)



5 en la que Z = Cl, Br, I

Etapa 1

10 A una suspensión de un ácido carboxílico de fórmula (g) en cloruro de oxalilo se añade N,N-dimetilformamida. La mezcla se mantiene aproximadamente a la temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y a continuación la reacción se inactiva mediante la adición de un alcohol, por ejemplo isopropanol. El éster producido de ese modo se separa de forma convencional, por ejemplo mediante cromatografía.

Etapa 2

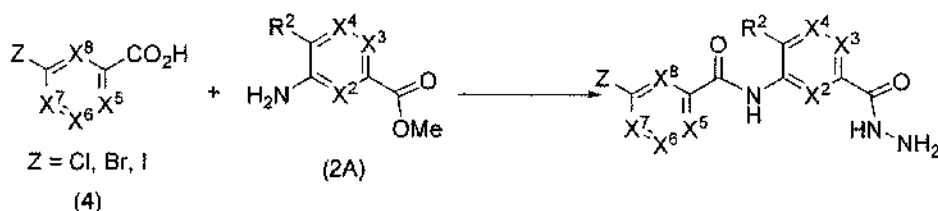
15 A este éster en una mezcla acuosa de disolventes inertes, por ejemplo tolueno/agua/isopropanol, se añade un derivado de 4,4,5,5-tetrametil-2-aryl-1,3,2-dioxaborolano y una base, por ejemplo carbonato potásico, y dppf(Pd)Cl₂. La mezcla se mantiene a aproximadamente 40-80 °C durante aproximadamente 30 minutos a 4 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto se aísla mediante medios convencionales. Este éster se convierte en un ácido carboxílico mediante medios convencionales, por ejemplo por calentamiento en ácido clorhídrico acuoso, para proporcionar un compuesto de fórmula (1).

20

25 Alternativamente, el haluro del compuesto de fórmula (g) en forma de un éster de alquilo se puede convertir en primer lugar en un derivado del ácido borónico, por ejemplo por tratamiento con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de dppf(Pd)Cl₂, y haciendo reaccionar el derivado de ácido borónico obtenido de ese modo con un bromuro de arilo en presencia de dppf(Pd)Cl₂ en una mezcla acuosa de disolventes inertes, por ejemplo tolueno/agua/isopropanol y una base suave, por ejemplo acetato potásico (Reacción de Suzuki).

ESQUEMA DE REACCIÓN VII

Preparación alternativa de un precursor de hidrazida para los compuestos de Fórmula (I)



35 Se hace reaccionar un ácido carboxílico de fórmula (4) con una amina de fórmula (2A) en condiciones adecuadas para la formación de una amida. Por ejemplo, a una mezcla de los compuestos de fórmula (4) y de fórmula (2A) en un disolvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida, se añade hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y una base, habitualmente N-metil morfolina, y la mezcla se mantiene aproximadamente a la temperatura ambiente durante aproximadamente 1-24 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de hidrazida se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo por filtración.

40

ESQUEMA DE REACCIÓN XII

Preparación alternativa de un precursor de oxadiazol para un compuesto de Fórmula (I)



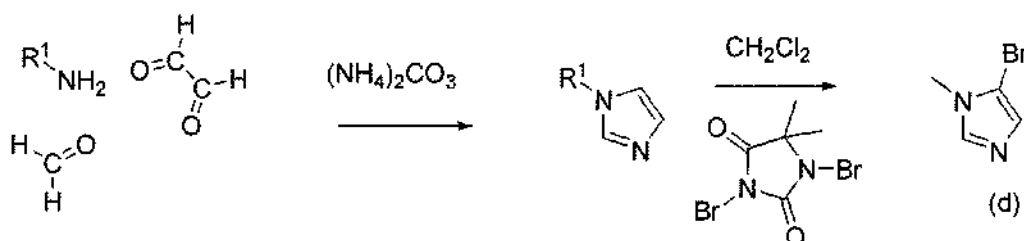
5 en la que Z es halógeno

El haluro del compuesto de oxadiazol de partida se convierte en primer lugar en un derivado de ácido borónico, por ejemplo por tratamiento con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de dppf(Pd)Cl₂, haciendo reaccionar el derivado de ácido borónico obtenido de este modo con un bromuro de arilo en presencia de dppf(Pd)Cl₂ en una mezcla acuosa de disolventes inertes, por ejemplo tolueno/agua/isopropanol y una base suave, por ejemplo acetato potásico (Reacción de Suzuki).

ESQUEMA DE REACCIÓN XIII

Síntesis de los bloques constitutivos heterocíclicos

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (d)



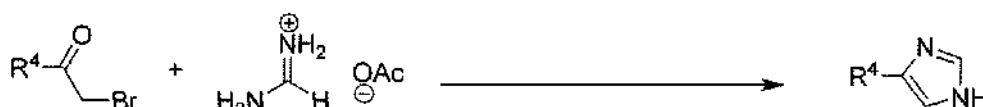
20 Etapa 1:

Una mezcla de paraformaldehído y un disolvente inerte, por ejemplo metanol, se mantiene a una temperatura de aproximadamente 0-15 °C, y se añade una amina de fórmula R¹NH₂ junto con carbonato de amonio, y dihidrato de glicoxal trimérico. La reacción se mantiene aproximadamente a la temperatura ambiente durante aproximadamente 12-36 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el derivado de imidazol se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo mediante destilación/cromatografía.

30 Etapa 2:

El producto de la Etapa 1 se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo cloruro de metileno, y se añade un agente de bromación suave, por ejemplo. La temperatura se mantiene a aproximadamente 5 - 10 °C durante aproximadamente 1-10 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de fórmula (c) se aísla mediante medios convencionales, por ejemplo mediante cromatografía en columna.

35 B. Preparación de imidazoles 4-sustituidos

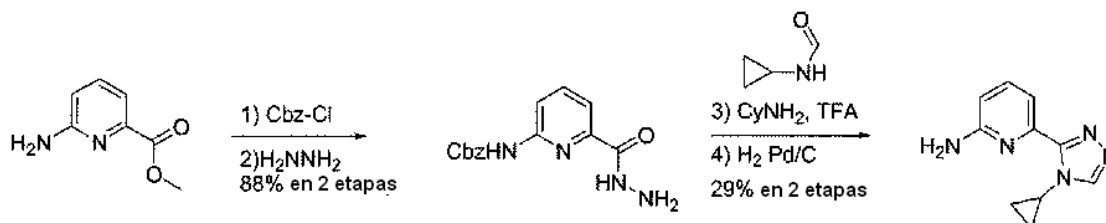


40 Se condensa amoníaco en un recipiente de presión que contiene acetato de formamidina, y se añade un compuesto de fórmula R⁴-C(O)CH₂Br. El recipiente de presión se cierra herméticamente y se mantiene aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 2-24, habitualmente 12 horas. Cuando la reacción se ha completado básicamente, el producto de fórmula (c) se aísla mediante medios convencionales.

45 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la preparación de los compuestos de la invención, y no limitan la presente divulgación de ningún modo.

Ejemplo 1Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

- 5 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) en la que R¹ es ciclopropilo, R² es hidrógeno, X² es N, y X³ y X⁴ son (CR⁴)

10 Etapa 1: Preparación de 6-(benciloxicarbonilamino)picolinato de metilo

Una solución de 6-aminopicolinato de metilo (10,65 g, 70 mmol, 1 eq.) y bicarbonato sódico (13 g, 154 mmol, 2,2 eq.) se disolvió en una mezcla de acetona/agua (2:1, 1 M), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de benciloxicarbonilo (Cbz-Cl, 11,3 ml, 80,5 mmol, 1,15 eq.), y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió agua (200 ml), y la suspensión resultante se filtró para dar un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(benciloxicarbonilamino)picolinato de metilo (17,5 g).

20 Etapa 2: Preparación de 6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-ilcarbamato de bencilo

El 6-(benciloxicarbonilamino)picolinato de metilo de la etapa 1 se disolvió en etanol (0,5 M), y se añadió hidrato de hidrazina (15 ml, 310 mmol, 5,0 eq.). La solución se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo, que se suspendió en acetonitrilo, se filtró, y el sólido se lavó con acetonitrilo para producir 6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-ilcarbamato de bencilo (17,5 g) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró y el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetonitrilo para proporcionar más 6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-ilcarbamato de bencilo. Se obtuvo un total de 17,5 g de material puro.

30 Etapa 3: Preparación de 6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-ilcarbamato de bencilo

A un matraz de cierre hermético que contenía 6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-ilcarbamato de bencilo (1,97 g, 6,89 mmol, 1,0 eq.) se añadieron N-ciclopropil formamida (1,8 ml, 20,7 mmol, 3,0 eq.), ciclopropilamina (1,4 ml, 20,7 mmol, 3,0 eq.), tolueno (0,2 M), y ácido trifluoroacético (0,511 ml, 6,89 mmol, 1,0 eq.). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (R_f = 0,44 en un 10 % de metanol/acetato de etilo, gradiente ultrarrápido: 3 % → 10 % de metanol en acetato de etilo). El producto, que consistía en una mezcla del compuesto deseado con ciclopropil formamida, se suspendió en acetonitrilo, se sonicó, y la suspensión resultante se filtró para proporcionar 6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-ilcarbamato de bencilo (680 mg).

40 Etapa 4: Preparación de 6-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-ilamina

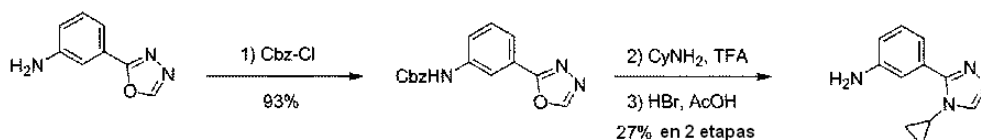
Una mezcla de 6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-ilcarbamato de bencilo (660 mg, 1,96 mmol, 1,0 eq.) y Pd/C (80 mg Pd al 10 % de carga, 40 mg/mmol) se cargó en un matraz y se purgó con nitrógeno. Se añadió etanol (0,4 M) y el matraz se cargó con hidrógeno (1 atm - presión del globo). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y se juzgó que se había completado mediante TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida para dar 395 mg (95 %) de 6-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-ilamina. C₁₀H₁₁N₅. 202,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,70 (s a, 2H), 3,85-3,88 (m, 1H), 1,04-1,07 (m, 2H), 0,85-0,88 (m, 2H).

50 B. Preparación de otros compuestos de fórmula (2)

De forma análoga, reemplazando opcionalmente 6-aminopicolinato de metilo en el Ejemplo 1A, etapa 1, y/o reemplazando opcionalmente ciclopropilamina en el Ejemplo 1, etapa 3, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, se prepararon otros compuestos de fórmula (2).

Ejemplo 2Preparación alternativa de un compuesto de Fórmula (2)

- 5 A. Preparación alternativa de un compuesto de Fórmula (2) en la que R¹ es ciclopropilo, R² es hidrógeno, y X², X³ y X⁴ son (CR⁴)



- 10 Etapa 1: Preparación de 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilcarbamato de bencilo

Una solución de 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (1 g, 6,2 mmol) y bicarbonato sódico (1,1 g, 13 mmol) en una mezcla 2:1 de acetona/agua (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (0,92 ml, 6,5 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos momento en el que LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró en una frita de vidrio para dar éster de bencilo del ácido (3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-carbámico en forma de un polvo de color blanco (1,7 g, 93%). M+1 = 296,4.

- 20 Etapa 2: Preparación de 3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilcarbamato de bencilo

Una mezcla de éster de bencilo del ácido (3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-carbámico (200 mg, 0,68 mmol), ciclopropilamina (0,5 ml, 7,2 mmol), y ácido trifluoroacético (0,05 ml, 0,65 mmol) en 1-butanol anhidro (3 ml) se calentó a 110 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró después de secado con sulfato sódico y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (rf = 0,26 en 20:1 de acetato de etilo/metanol) para obtener éster de bencilo del ácido [3-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-carbámico en forma de un polvo de color blanco (70 mg, 31%). M+1 = 335,1.

- 30 Etapa 3: Preparación de 3-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina

Se disolvió éster de bencilo del ácido [3-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-carbámico (60 mg, 0,17 mmol) en solución de HBr (1 ml, 33 % en ácido acético) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico antes de verterse en solución salina saturada. La fase acuosa se extrajo 5 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró para obtener 3-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina en forma de un polvo blanquecino (30 mg, 88%). 201,1 (M+1). RMN ¹H de sal de HBr (DMSO) d 9,24 (s, 1H), 7,50-7,63 (m, 3H), 6,6-8,0 (a, 4H + H₂O), 3,65 ppm (m, 1H), 1,05 (m, 4H).

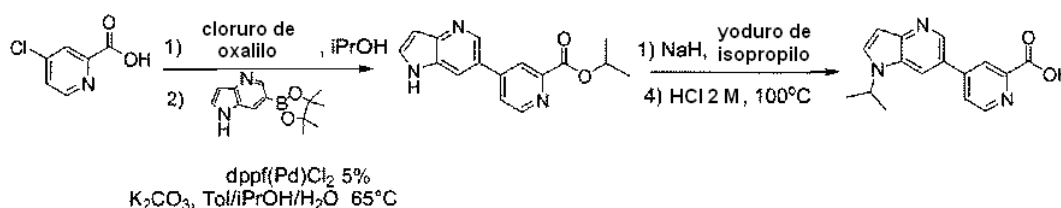
- 40 B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (2)

De forma análoga, reemplazando opcionalmente 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina en el Ejemplo 2, etapa 1, y/o reemplazando opcionalmente ciclopropilamina en el Ejemplo 2, etapa 2, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 2, se prepararon otros compuestos de fórmula (2).

45

Ejemplo 3Preparación de compuestos de Fórmula (1)

- 50 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (1) en la que R³ es 4-(1-isopropil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilo, X⁵ es N, y X⁶, X⁷, y X⁸ son (CR⁴)



Etapa 1: Preparación de 4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolinato de isopropilo

Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (0,3 ml) a una suspensión de cloruro de oxalilo (6,6 ml, 76 mmol) y ácido 4-cloropicolínico (10,0 g, 63,5 mmol) en diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadieron cantidades adicionales de cloruro de oxalilo (4 ml) y N,N-dimetilformamida (0,2 ml). Después de un periodo adicional de 30 minutos, se añadió lentamente isopropanol (100 ml), seguido de, después de un periodo adicional de 15 minutos, bicarbonato sódico y agua, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), y el disolvente se retiró del extracto a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (rf: 0,48 en 2:1 de hexanos:acetato de etilo) para dar éster de isopropilo del ácido 4-cloropicolínico (11,0 g, 87 % de rendimiento). 200,1 (M+1).

Una mezcla de éster de isopropilo del ácido 4-cloropicolínico (1,5 g, 7,5 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (1,83 g, 7,5 mmol), dppf(Pd)Cl₂ (270 mg, 5 % en moles), y carbonato potásico (2,0 g, 15 mmol) en tolueno desgasificado (8 ml), agua desgasificada (4 ml) e isopropanol desgasificado (4 ml) se calentó a 65 °C durante 2 horas. La fase acuosa se descartó y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (rf: 0,41 en 20:1 de acetato de etilo:metanol) para proporcionar 4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolinato de isopropilo (1,20 g, 57 %) en forma de un polvo de color amarillo. 282,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 4-(1-isopropil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolínico

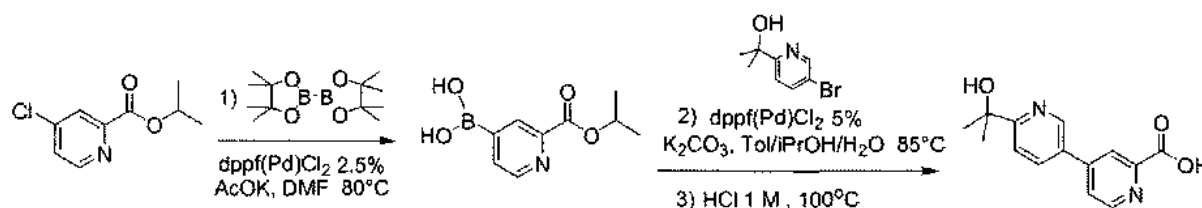
Se añadió hidruro sódico (55 mg, 60 % en aceite mineral, 1,4 mmol) a una solución de 4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolinato de isopropilo (250 mg, 0,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió yoduro de isopropilo y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se disolvió en HCl 2 M (3 ml) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC en fase inversa para dar ácido 4-(1-isopropil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolínico (50 mg, 20 %). 282,1 (M+1).

B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (1)

De forma análoga, reemplazando opcionalmente ácido 4-cloropicolínico en el Ejemplo 3, etapa 1 con otros ácidos carboxílicos aromáticos, y/o reemplazando opcionalmente 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en el Ejemplo 3, etapa 1 con complejos de boro similares, y reemplazando opcionalmente yoduro de isopropilo con otros haluros de alquilo en el Ejemplo 3, etapa 2, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 3, se prepararon otros compuestos de fórmula (1).

Ejemplo 4Preparación de compuestos de Fórmula (1)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (1) en la que R³ es (2-hidroxiopropan-2-il)piridina, X⁵ es N, y X⁶, X⁷, y X⁸ son (CR⁴)

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(isopropoxicarbonil)piridin-4-ilborónico

Una suspensión de éster de isopropilo del ácido 4-cloropicolínico (2,0 g, 10 mmol), bis-pinacolatodiboro (3,05 g, 12 mmol), dppf(Pd)Cl₂ (150 mg, 2,5 % en moles), y acetato potásico (1,5 g, 15 mmol) en N,N-dimetilformamida desgasificada (10 ml) se calentó a 80 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y la mezcla en bruto obtenida de ese modo se usó en la Etapa 2 sin purificación. 210,1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxilato de isopropilo

Una mezcla de ácido 2-(isopropoxicarbonil)piridin-4-ilborónico en bruto (700 mg, ~1,0 mmol), dppf(Pd)Cl₂ (40 mg, 5 % en moles), carbonato potásico (280 mg, 2,0 mmol) y 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (216 mg, 1,0 mmol) en tolueno desgasificado (3 ml), agua desgasificada (1 ml) e isopropanol desgasificado (1 ml) se calentó a 85 °C durante 1 hora. La fase acuosa se descartó y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía ultrarrápida (rf: 0,53 en 20:1 de acetato de etilo:metanol) para dar 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxilato de isopropilo (140 mg, 47 % de rendimiento). 301,1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxílico

Una solución de 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxilato de isopropilo (140 mg, 0,47 mmol) en ácido clorhídrico 1 M (2 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar sal de clorhidrato del ácido 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxílico en forma de un polvo de color blanco (106 mg, 87 %). 259,1 (M+1).

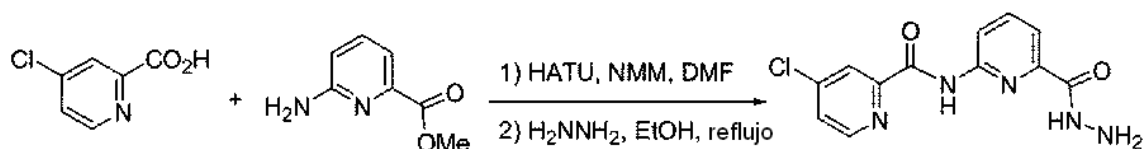
B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (1)

De forma análoga, reemplazando opcionalmente éster de isopropilo del ácido 4-cloropicolínico en el Ejemplo 4, etapa I con otros ésteres carboxílicos aromáticos, y/o reemplazando opcionalmente bis-pinacolatodiboro en el Ejemplo 4, etapa 1 con complejos de boro similares, y reemplazando opcionalmente 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol con otros derivados de haloarilo en el Ejemplo 4, etapa 2, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 4, se prepararon otros compuestos de fórmula (1).

Ejemplo 5

Preparación de compuestos de Fórmula (3)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (3) en la que X² y X⁵ son N, X³, X⁴, X⁶, X⁷, y X⁸ son (CR⁴), y R² es hidrógeno, y R³ es cloro



Etapa 1: Preparación de 6-(4-cloropicolinamido)picolinato de metilo

Una solución de ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico (16,3 g, 103 mmol), 6-aminopicolinato de metilo (3,0 g, 18,6 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 41,1 g, 108 mmol), y N-metil morfolina (12,5 ml, 108 mmol) en N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se suspendió en acetonitrilo. El sólido obtenido de ese modo se aisló por filtración, se lavó con agua (80 ml), acetonitrilo (80 ml) y éter dietílico (80 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar éster de metilo del ácido 6-[(4-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-piridina-2-carboxílico en forma de un polvo de color blanco (25,6, 93 % de rendimiento).

Etapa 2: Preparación de 4-cloro-N-(6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)picolinamida

El éster de metilo del ácido 6-[(4-cloro-piridina-2-carbonil)-amino]-piridina-2-carboxílico en bruto de la etapa previa (25,3 g, 87,8 mmol) se suspendió en etanol (200 ml), y se añadió hidrato de hidrazina (21,3 ml, 439 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se suspendió en acetonitrilo y se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con acetonitrilo (2 x 100 ml) y éter dietílico (2 x 100 ml), y se secaron a presión reducida para proporcionar 25,3 g (92 % de rendimiento) de 4-cloro-N-(6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)picolinamida en forma de un sólido de color blanco.

B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (3)

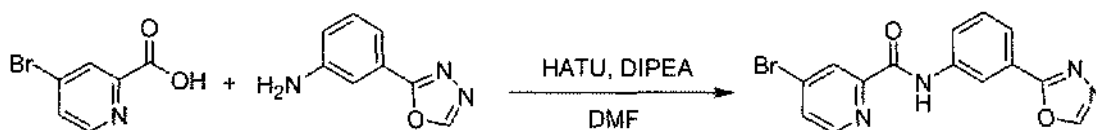
De forma análoga, reemplazando opcionalmente ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico en el Ejemplo 5, etapa 1, con otros ésteres carboxílicos aromáticos, y/o reemplazando opcionalmente 6-aminopicolinato de metilo en el Ejemplo 5, etapa 1, con otros aminoésteres aromáticos, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 5, se prepararon otros compuestos de fórmula (3).

Ejemplo 6

Preparación de compuestos de Fórmula (4)

Preparación de un compuesto de Fórmula (4) en la que X², X³, X⁴, X⁶, X⁷, y X⁸ son (CR⁴), X⁵ es N, R² es hidrógeno, y R³ es Bromo

A. Preparación de N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-4-bromopicolinamida



- 5 Una solución de ácido 4-bromopiridina-2-carboxílico (3,76 g, 18,6 mmol), 3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenilamina (3,0 g, 18,6 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (7,1 g, 18,7 mmol), y diisopropiletilamina (15 ml) en N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se agitó con acetonitrilo (40 ml) y agua (40 ml). El sólido obtenido de ese modo se aisló por filtración, se lavó con agua (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y éter dietílico (40 ml), y se secó a presión reducida para dar N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-4-bromopicolinamida en forma de un polvo de color blanco (5,2 g, 15,0 mmol, 81 % de rendimiento).

B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (4)

- 15 De forma análoga, reemplazando opcionalmente ácido 4-bromopiridina-2-carboxílico con otros ácidos carboxílicos haloaromáticos, y/o reemplazando opcionalmente 3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenilamina con otras 3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-aminas aromáticas, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 6, se prepararon otros compuestos de fórmula (4).

Ejemplo 7

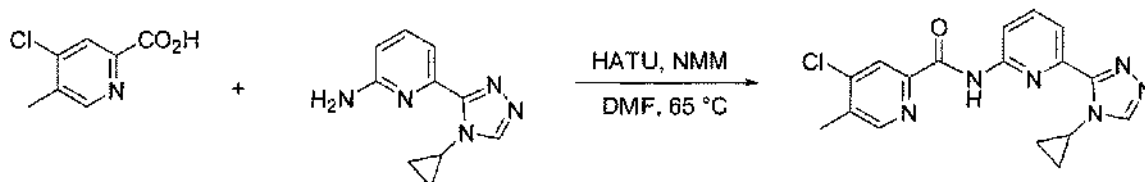
20

Preparación de compuestos de Fórmula (5)

Preparación de un compuesto de Fórmula (5) en la que R¹ es ciclopropilo, R² es hidrógeno, X¹, X², y X⁵ son N, X³, X⁴, X⁶, y X⁸ son (CR⁴), X⁷ es C(CH₃), y Z es cloro

25

A. Preparación de 4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-metilpicolinamida



- 30 Una solución de ácido 4-cloro-5-metilpicolínico (159 mg, 0,924 mmol), 6-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-ilamina (169 mg, 0,840 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (383 mg, 1,01 mmol), y N-metilmorfolina (11 µl, 1,01 mmol) en N,N-dimetilformamida se agitó a 65 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en acetonitrilo, y el sólido producido se aisló por filtración, se lavó con agua (80 ml), acetonitrilo (80 ml), éter dietílico (80 ml), y se secó al vacío para proporcionar 4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-metilpicolinamida en forma de un polvo de color blanco (140 mg, 47 % de rendimiento).

35

B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (5)

- 40 De forma análoga, reemplazando opcionalmente ácido 4-cloro-5-metilpicolínico con otros ácidos carboxílicos haloaromáticos de fórmula (4), y/o reemplazando opcionalmente 6-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-ilamina con otros compuestos de fórmula (2), y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 7, se prepararon otros compuestos de fórmula (5).

Ejemplo 8

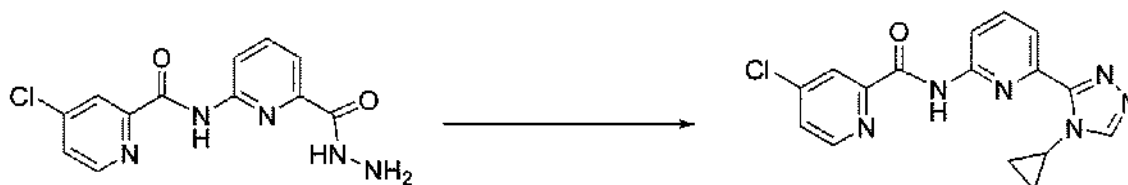
45

Preparación alternativa de compuestos de Fórmula (5)

Preparación de un compuesto de Fórmula (5) en la que R¹ es ciclopropilo, R² es hidrógeno, X¹, X², y X⁵ son N, X³, X⁴, X⁶, X⁷, y X⁸ son (CR⁴), y Z es Cloro

50

A. Preparación de 4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida



- 5 A una suspensión de 4-cloro-N-(6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)picolinamida (1,00 g, 3,43 mmol) en tolueno (0,20 M) se añadió una mezcla de N,N-dimetilformamida-N,N-dimetilacetamida (1,14 ml, 8,56 mmol), ciclopropilamina (873 μ l, 13,7 mmol) y ácido acético (194 μ l, 3,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. El producto de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en acetonitrilo/éter dietílico (15 ml, proporción 1:1), se filtró, y el sólido se lavó con acetonitrilo/éter dietílico (2 x 10 ml).
- 10 El filtrado se concentró y el sólido obtenido de ese modo se purificó como anteriormente. Los sólidos combinados se secaron a presión reducida para proporcionar 842 mg (72 % de rendimiento) de 4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida en forma de un sólido de color blanco.

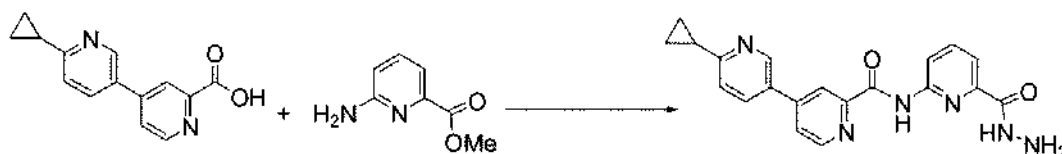
B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (5)

- 15 De forma análoga, reemplazando opcionalmente 4-cloro-N-(6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)picolinamida con otros compuestos de fórmula (3), y/o reemplazando opcionalmente ciclopropilamina con otras aminas de fórmula R^1NH_2 , y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 8, se prepararon otros compuestos de fórmula (5).

20 **Ejemplo 9**Preparación alternativa de compuestos de Fórmula (3)

- 25 Preparación de un compuesto de Fórmula (3) en la que X^2 y X^5 son N, X^3 , X^4 , X^6 , X^7 , y X^8 son (CR^4) , y R^3 es 2-ciclopropilpiridina

A. Preparación de 6-ciclopropil-N-(6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida



- 30 Etapa 1:

- 35 Una solución de sal de clorhidrato del ácido 6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxílico (1,73 g, 6,25 mmol), éster 6-aminopicolinato de metilo (1,05 g, 6,87 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 2,85 g, 7,50 mmol), y N-metilmorfolina (1,51 ml, 13,8 mmol) en N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se suspendió en acetonitrilo. El sólido obtenido de ese modo se aisló por filtración, se lavó con agua (80 ml), acetonitrilo (80 ml) y éter dietílico (80 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar 6-(6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamido)picolinato de metilo en forma de un polvo de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 40

Etapa 2:

- 45 El 6-(6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamido)picolinato de metilo de la etapa previa se suspendió en etanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (700 μ l, 14,4 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y los sólidos resultantes se suspendieron en acetonitrilo y se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con acetonitrilo (2 x 100 ml) y éter dietílico (2 x 100 ml), y se secaron a presión reducida para proporcionar 1,21 g (47 % de rendimiento) de 6-ciclopropil-N-(6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.
- 50

B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (3)

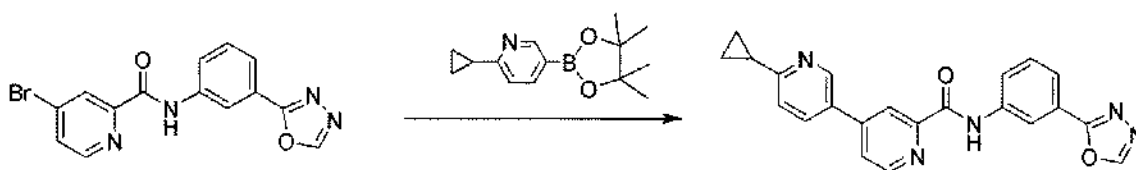
De forma análoga, reemplazando opcionalmente clorhidrato de ácido 6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxílico en la Etapa 1 con otros ácidos carboxílicos equivalentes, y/o reemplazando opcionalmente éster 6-aminopicolinato de metilo en la etapa 1 con otros aminoésteres, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 9, se prepararon otros compuestos de fórmula (3).

Ejemplo 10

10 Preparación alternativa de compuestos de Fórmula (4)

Preparación de un compuesto de Fórmula (4) en la que X², X³, X⁴, X⁶, X⁷ y X⁸ son (CR⁴), X⁵ es N, R² es hidrógeno, y R³ es 2-ciclopropilpiridina

15 A. Preparación de N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida



Una suspensión de N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-4-bromopicolinamida (3,0 g, 8,7 mmol), 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,25 g, 9,2 mmol), dppf(Pd)Cl₂ (320 mg, 5 % en moles), y carbonato potásico (2,4 g, 17 mmol) en tolueno desgasificado (10 ml), agua desgasificada (10 ml) e isopropanol desgasificado (10 ml) se calentó a 85 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió y se sonicó en metanol (40 ml) antes de filtrarse y se lavó con metanol (10 ml). A continuación se suspendió el polvo de color gris y se sonicó en agua (40 ml) antes de filtrarse y se lavó con agua (10 ml), metanol (10 ml) y éter dietílico (10 ml) para dar (3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-amida del ácido 6-ciclopropil-[3,4']-bipiridinil-2'-carboxílico (3,0 g, 90 %). 384,1 (M+1).

B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (4)

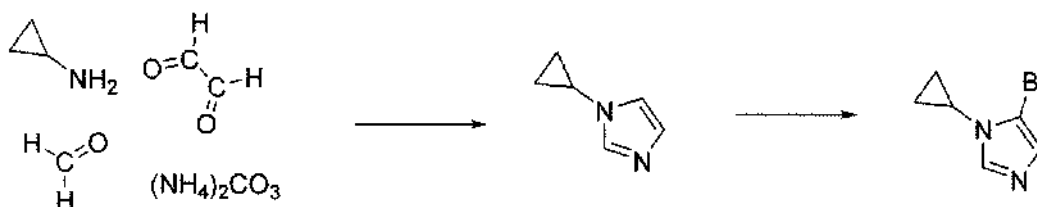
De forma análoga, reemplazando opcionalmente N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-4-bromopicolinamida con otros haloderivados aromáticos equivalentes, y/o reemplazando opcionalmente 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina con otros complejos de boro, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 10, se prepararon otros compuestos de fórmula (4).

35 Ejemplo 11

Preparación de compuestos de Fórmula (d)

Preparación de un compuesto de Fórmula (d) en la que R¹ es ciclopropilo

40



Etapa 1:

A un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadieron 4,08 g (136 mmol) de paraformaldehído y 20 ml de metanol. Después de enfriar la mezcla a 0-5 °C, se añadió en orden lo siguiente: 7,36 g (129 mmol) de ciclopropilamina, 10 ml de metanol, 6,20 g (65 mmol) de carbonato de amonio, 10 ml de metanol, 9,07 g (43,1 mmol) de dihidrato de glicoxal trimérico y 25 ml de metanol. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se retiraron por evaporación rotatoria, con especial cuidado de no calentar la mezcla ya que el producto es volátil. A continuación se destiló la mezcla a 15-20 torr y el producto destiló conjuntamente con otra impureza a 90-95 °C. Esta mezcla se cromatografió sobre gel de sílice (1:1 de hexanos/acetato de etilo, y a continuación 7 % de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar 1,76 g (25 % de rendimiento) de 1-ciclopropil-1H-imidazol en

forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2:

- 5 Se disolvió ciclopropil-1H-imidazol (1,18 g, 10,9 mmol) en cloruro de metileno (0,1 M), se enfrió a 5 - 10 °C, y se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,59 g, 5,57 mmol). La temperatura se mantuvo entre 5 - 10 °C y la reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 1 % - 7 % de metanol en cloruro de metileno, 5 % de metanol/cloruro de metileno) para proporcionar 620 mg (37 % de rendimiento) de 5-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazol.

10

B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (d)

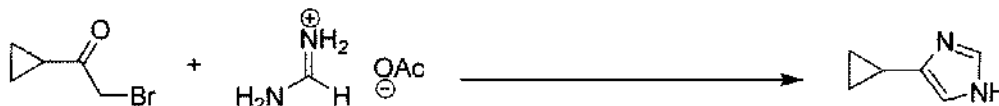
De forma análoga, reemplazando ciclopropilamina con otras aminas de fórmula R^1NH_2 , y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 11, se prepararon otros compuestos de fórmula (d).

15

Ejemplo 12

Preparación de imidazoles 4-alquil sustituidos

20 A. Preparación de 4-ciclopropil-1H-imidazol



- 25 Se condensó amoníaco (~75 ml) en un recipiente de presión que contenía acetato de formamidina (60 g, 0,58 mol) y una barra de agitación a -78 °C. Se añadió gota a gota 2-bromo-1-ciclopropiletanona (10,2 g, 0,063 mol) y el recipiente de presión se cerró herméticamente y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a -78 °C antes de abrirse cuidadosamente. El baño de refrigeración se retiró y se dejó que el amoníaco se evaporara. El residuo se disolvió en 100 ml de agua y 20 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, y a continuación se añadió cloruro sódico sólido hasta que la solución se saturó.
- 30 Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato sódico antes de evaporarse para producir 4-ciclopropil-1H-imidazol en forma de un aceite de color amarillo (70-80 % de pureza, 5,3 g, 78 % de rendimiento, $M+1 = 109,1$) que se usó sin purificación adicional. El procesamiento por HPLC en fase inversa (HCl al 0,1 % H_2O , MeCN) del compuesto en bruto dio una muestra analíticamente pura (1,0 g). RMN 1H de la sal de HCl (DMSO) d 8,96 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 1,96 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).

35

B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (d)

De forma análoga, reemplazando 2-bromo-1-ciclopropil-etanona con otras haloetanonas de fórmula $RC(O)CH_2X$, en la que R es alquilo y X es halo, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 12, se prepararon otros 4-alquilimidazoles.

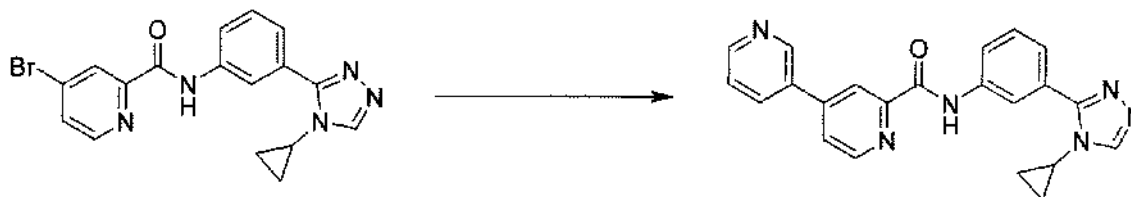
40

Ejemplo 13

Preparación de compuestos de Fórmula (I) a través de la reacción de Suzuki

45

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X^2 , X^3 , X^4 , X^6 , X^7 y X^8 son (CR^4) , X^1 y X^5 son N, R^1 es ciclopropilo, R^2 es hidrógeno, y R^3 es piridin-3-ilo

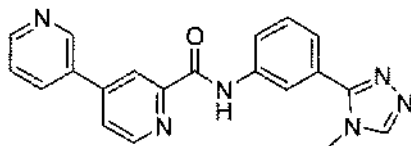


50

Una suspensión de 4-bromo-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida (120 mg, 0,31 mmol), ácido 3-piridina borónico (77 mg, 0,62 mmol), $dppf(Pd)Cl_2$ (23 mg, 0,03 mmol), y carbonato potásico (86 mg, 0,62 mmol) en tolueno desgasificado (2 ml), agua desgasificada (1 ml) y etanol desgasificado (1 ml) se calentó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa, para dar N-(3-(4-

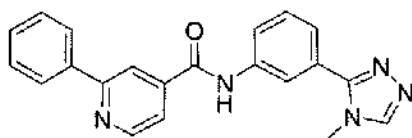
ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (58 mg, 0,15 mmol, 48 % de rendimiento). $C_{22}H_{18}N_6O$. 383,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 9,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).

- 5 B. De forma análoga, siguiendo los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 1-13 cuando sea apropiado, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I):



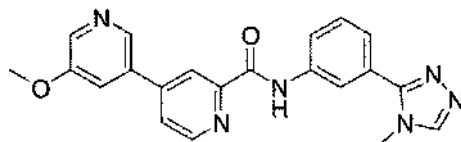
- 10 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{20}H_{16}N_6O$. 357,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,11 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 3,81 (s, 3H).



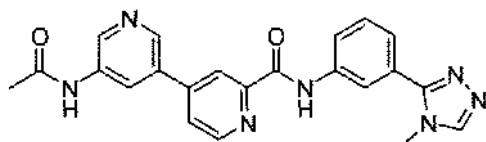
- 15 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-fenilisonicotinamida;

20 $C_{21}H_{17}N_5O$. 356,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,76 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 3H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,62 (m, 5H), 3,79 (s, 3H).



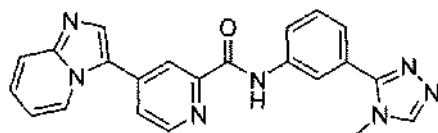
- 25 5-metoxi-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{21}H_{18}N_6O_2$. 387,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,88 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).



- 30 5-acetamido-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

35 $C_{22}H_{19}N_7O_2$. 414,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

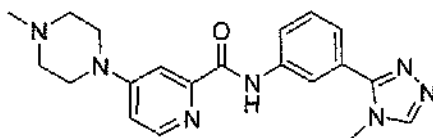


40

ES 2 533 796 T3

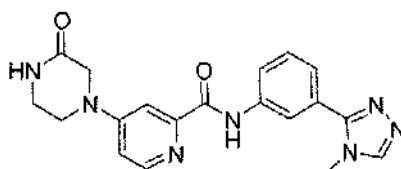
4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-picolinamida;

5 $C_{22}H_{17}N_7O$. 396,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,12 (dt, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).



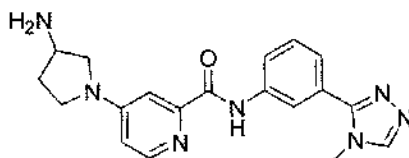
10 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)picolinamida;

10 $C_{20}H_{23}N_7O$. 378,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30-8,32 (m, 2H), 8,02-8,09 (m, 1H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 2,4,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,44 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H).



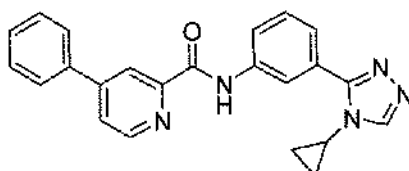
15 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-oxopiperazin-1-il)picolinamida;

20 $C_{19}H_{19}N_7O_2$. 378,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,27-8,32 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,05-8,09 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 2,8, 5,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,33-3,35 (m, 2H).



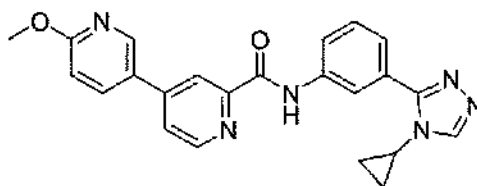
25 4-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

30 $C_{19}H_{21}N_7O$. 364,1 (M+1). RMN 1H (CD₃OD) d 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,60 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,4,6 Hz, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 2, 7,2 Hz, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H).



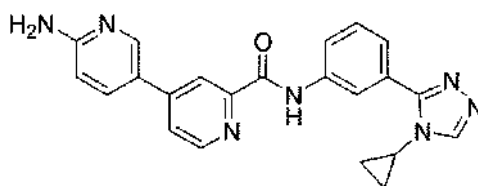
35 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-fenilpicolinamida;

35 $C_{23}H_{19}N_5O$. 382,2 (M+1). RMN 1H (CD₃OD) d 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 2,5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 1,14-1,19 (m, 2H), 0,95-1,00 (m, 2H).



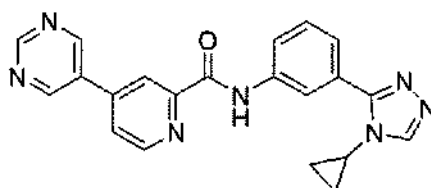
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{23}H_{20}N_6O_2$. 413,4 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 4,8, 2,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



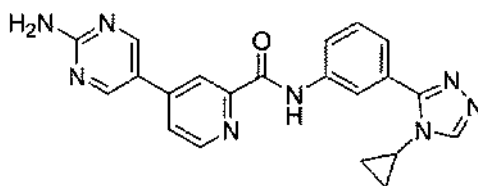
- 10 6-amino-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{22}H_{19}N_7O$. 398,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,88 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, 8,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



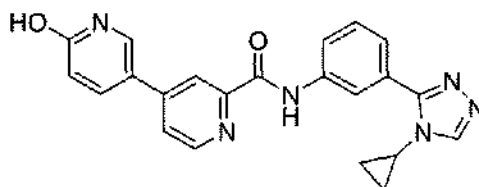
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(pirimidin-5-il)picolinamida;

- 20 $C_{21}H_{17}N_7O$. 384,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 9,37 (s, 2H), 9,33 (s, 1H), 8,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,18 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



- 25 4-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

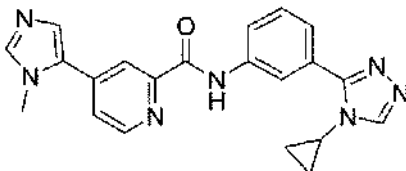
- 30 $C_{21}H_{16}N_8O$. 399,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,91 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



ES 2 533 796 T3

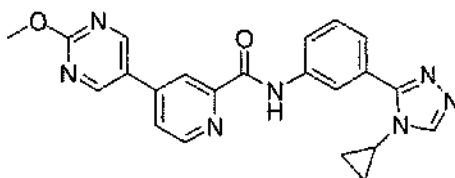
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-hidroxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

5 $C_{22}H_{18}N_6O_2$. 399,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 12,18 (a, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).



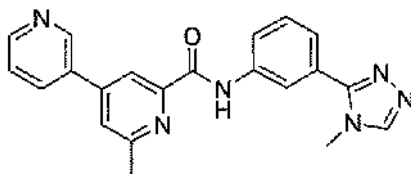
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)picolinamida;

10 $C_{21}H_{19}N_7O$. 386,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,92 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).



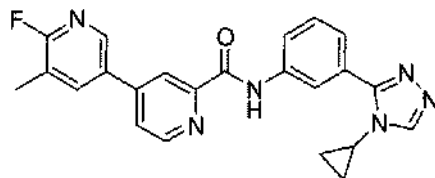
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxipirimidin-5-il)picolinamida;

20 $C_{22}H_{19}N_7O_2$. 414,8 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,05-8,12 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,64-3,68 (m, 1H), 1,06-1,11 (m, 2H), 0,92-0,97 (m, 2H).



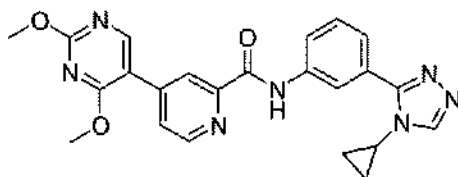
25 6'-metil-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{21}H_{18}N_6O$. 371,5 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,73 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26-8,34 (m, 3H), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50-7,61 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).



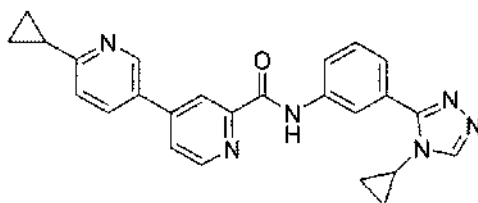
30 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fluoro-5-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

35 $C_{23}H_{19}FN_6O$. 415,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58-8,64 (m, 3H), 8,43-8,49 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,92-0,97 (m, 2H).



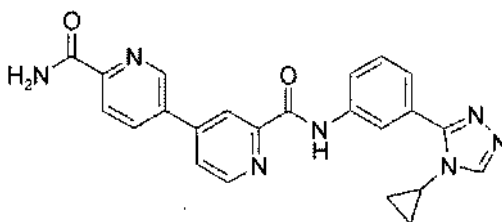
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinamida;

- 5 $C_{23}H_{21}N_7O_3$. 444,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,92 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38-8,40 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,62-3,70 (m, 1H), 1,05-1,11 (m, 2H), 0,90-0,96 (m, 2H).



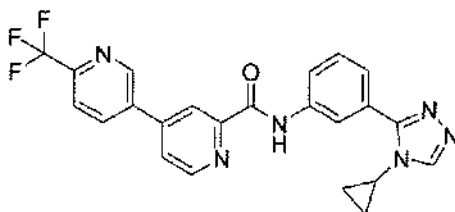
- 10 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{25}H_{22}N_6O$. 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,68 (d, 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,02 (m, 8 H).



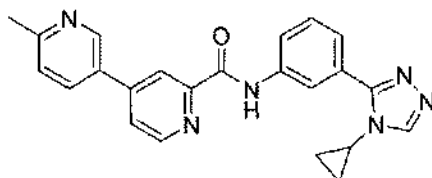
- 20 N2'-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',6-dicarboxamida;

- 25 $C_{23}H_{19}N_7O_2$. 426,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (m, 3H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



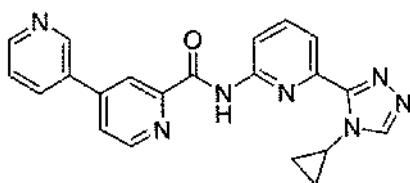
- 30 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 35 $C_{23}H_{17}F_3N_6O$. 451,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 9,31 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -66,4.



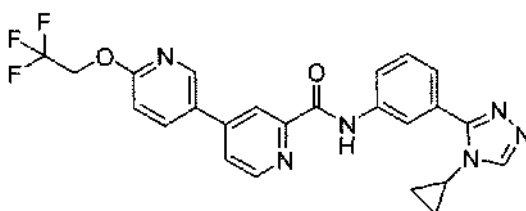
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{23}H_{20}N_6O$. 397,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



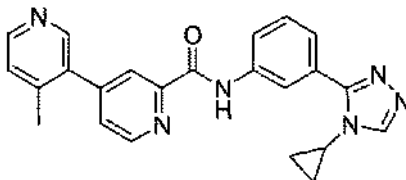
- 10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{21}H_{17}N_7O$. 384,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,70 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,35-8,40 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H), 0,98-1,10 (m, 4H).



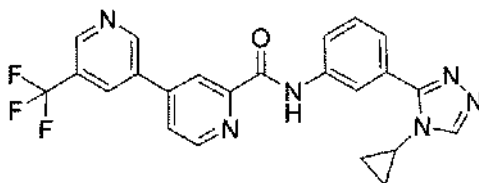
- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 25 $C_{24}H_{19}F_3N_6O_2$. 481,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).
RMN ^{19}F (DMSO) d -72,28 (t, J = 9,0 Hz, 3F).



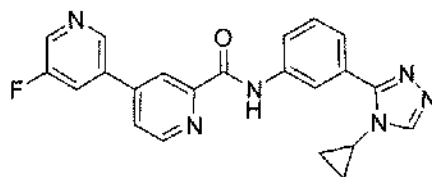
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 30 $C_{23}H_{20}N_6O \times HCO_2H$. 397,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).



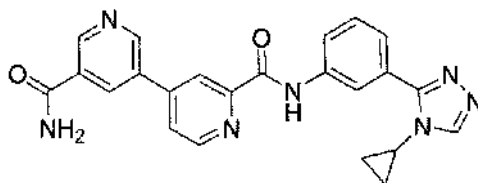
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{23}H_{17}F_3N_6O$. 451,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 9,40-9,42 (m, 1H), 9,11-9,13 (m, 1H), 8,90 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,75-8,78 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58-8,62 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 1,05-1,10 (m, 2H), 0,94-0,98 (m, 2H).



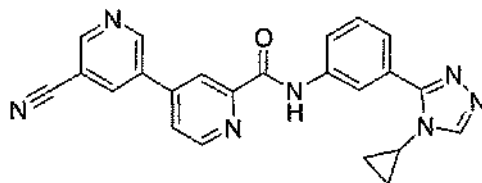
- 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{22}H_{17}FN_6O$. 400,4 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51-8,54 (m, 1H), 8,36-8,41 (m, 1H), 8,14 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,94-0,97 (m, 2H).



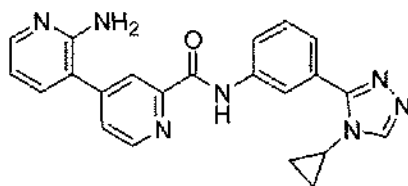
- 20 N2'-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',5-dicarboxamida;

- 25 $C_{23}H_{19}N_7O_2$. 426,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,72 (t, J = 2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58-8,63 (m, 2H), 8,37-8,39 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,06-8,10 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 1,08-1,12 (m, 2H), 0,93-0,97 (m, 2H).



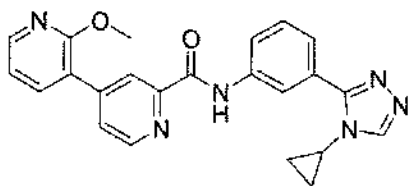
5-ciano-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 30 $C_{23}H_{17}N_7O$. 407,4 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,40 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,95 (t, J = 2 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57-8,61 (m, 2H), 8,18 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,05-8,09 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 1,05-1,11 (m, 2H), 0,94-0,98 (m, 2H).



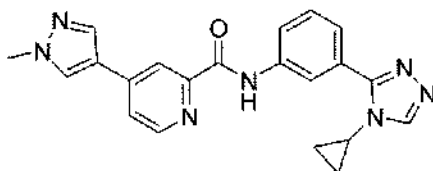
2-amino-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{22}H_{19}N_7O$. 398,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,03 (a, 2H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).



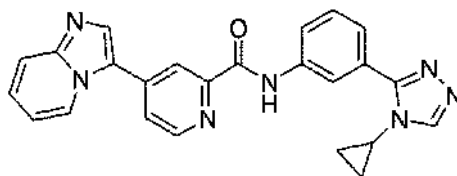
- 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{23}H_{20}N_6O_2$. 413,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



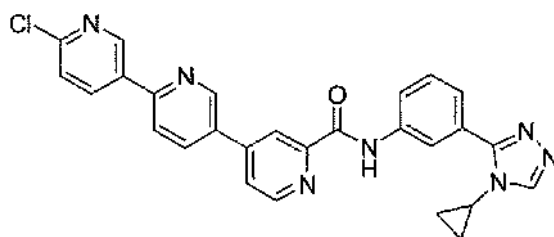
- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;

- 25 $C_{21}H_{19}N_7O$. 386,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,85 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



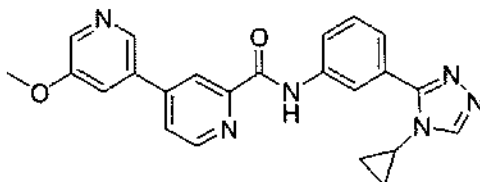
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)picolinamida;

- 30 $C_{24}H_{19}N_7O$. 422,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



[3-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-cloro-[3,2';5',4'']terpiridina-2''-carboxílico.

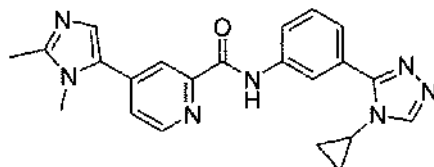
- 5 $C_{27}H_{20}ClN_7O$. 494,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,26 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58-8,62 (m, 2H), 8,55-8,56 (m, 1H), 8,52 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 1,06-1,11 (m, 2H), 0,94-0,98 (m, 2H).



10

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

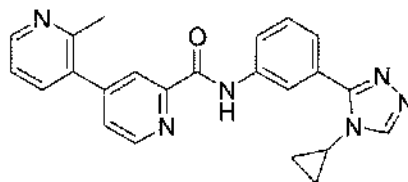
- 15 $C_{23}H_{24}N_6O_2$. 413,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,44 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,65-3,68 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,92-0,95 (m, 2H).



20

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)picolinamida;

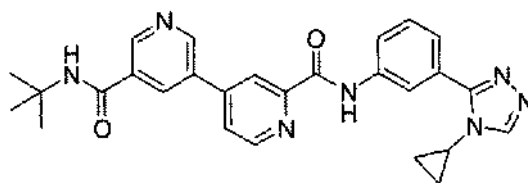
- 25 $C_{22}H_{21}N_7O$. 400,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,91 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



30

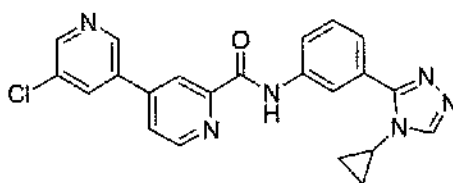
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- $C_{23}H_{20}N_6O$. 397,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



N5-terc-butil-N2'-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',5-dicarboxamida;

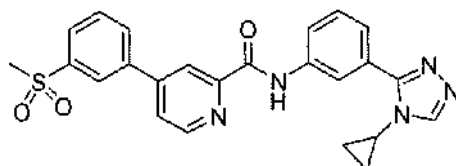
- 5 $C_{27}H_{27}N_7O_2 \times HCO_2H$. 482,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58-8,62 (m, 3H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,06-1,11 (m, 2H), 0,92-0,97 (m, 2H).



10

5-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

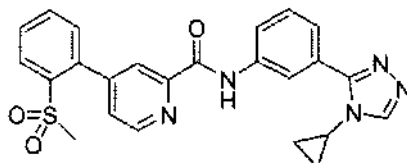
- 15 $C_{22}H_{17}ClN_6O$. 417,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,65-3,68 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H).



- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)picolinamida;

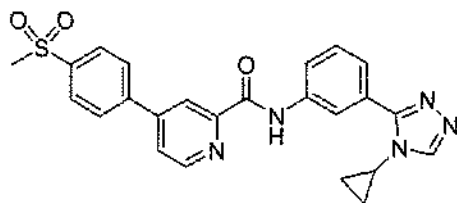
$C_{24}H_{21}N_5O_3S$. 460,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,11-8,16 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,92-0,97 (m, 2H).

25



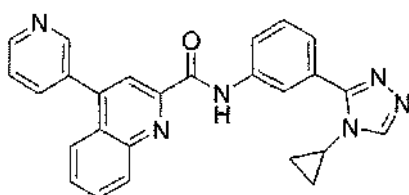
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(metilsulfonil)fenil)picolinamida;

- 30 $C_{24}H_{21}N_5O_3S$. 460,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H), 8,04-8,08 (m, 1H), 7,74-7,88 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,06-1,09 (m, 2H), 0,92-0,96 (m, 2H).



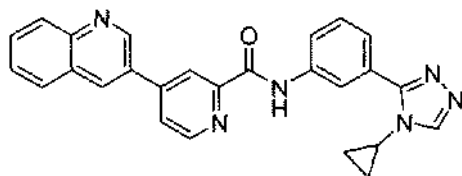
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)picolinamida;

- 5 $C_{24}H_{21}N_5O_3S$. 460,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 13 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,05-8,14 (m, 4H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,64-3,69 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,92-0,97 (m, 2H).



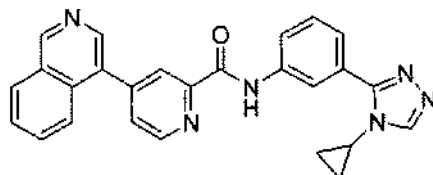
- 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(piridin-3-il)quinolina-2-carboxamida;

- 15 $C_{26}H_{20}N_6O$. 433,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,04 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 1, 5 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,00 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 6, 8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H).



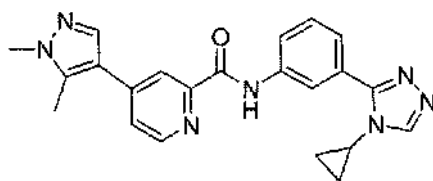
- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;

- 25 $C_{26}H_{20}N_6O$. 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



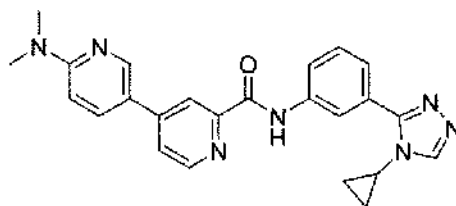
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(isoquinolin-4-il)picolinamida;

- 30 $C_{26}H_{20}N_6O$. 433,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,03 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,30 (m, 2H), 8,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



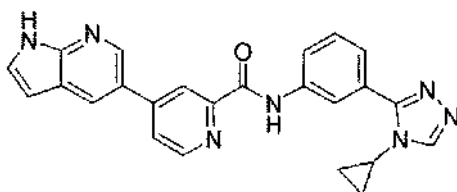
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;

- 5 $C_{22}H_{21}N_7O$. 400,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,87 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).



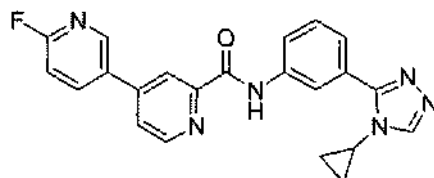
- 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(dimetilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{24}H_{23}N_7O$. 426,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,89 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,96 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,12 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



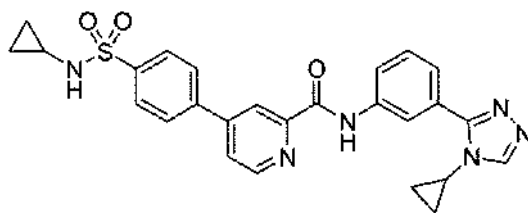
- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;

- 25 $C_{24}H_{19}N_7O$. 422,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,91 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



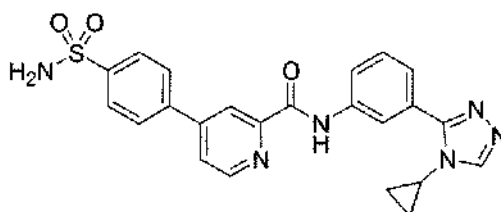
- 30 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 30 $C_{22}H_{17}FN_6O$. 422,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,96 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -68,2 (d, J = 8,0 Hz, 1F).



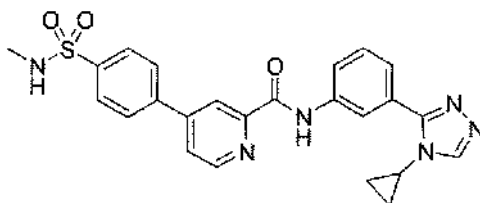
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)-fenil)picolinamida;

- 5 $C_{26}H_{24}N_6O_3S$. 500,6 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,05-8,12 (m, 3H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,06-1,10 (m, 2H), 0,93-0,97 (m, 2H), 0,50-0,54 (m, 2H), 0,40-0,44 (m, 2H).



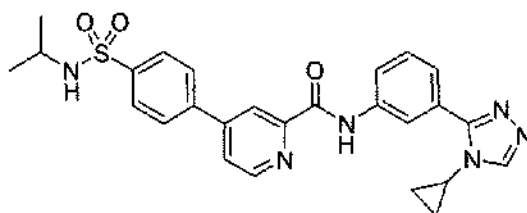
- 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-sulfamoilfenil)picolinamida;

- $C_{23}H_{20}N_6O_3S$. 461,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,09 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 3,63-3,68 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,92-0,97 (m, 2H).



- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(N-metilsulfamoil)-fenil)picolinamida;

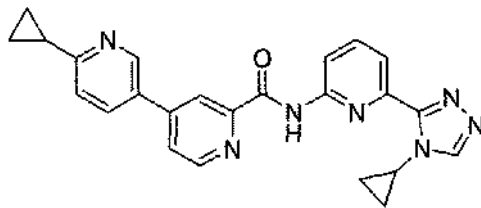
- $C_{24}H_{22}N_6O_3S$. 475,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,09 (dt, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (c, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,64-3,69 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,92-0,97 (m, 2H).



- 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(N-isopropilsulfamoil)-fenil)picolinamida;

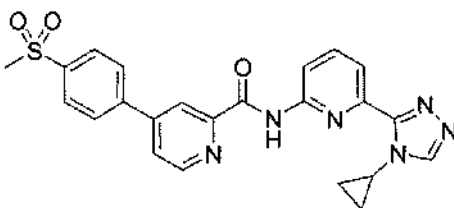
- $C_{24}H_{22}N_6O_3S$. 503,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,06-8,10 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,65-3,68 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 0,94-1,10 (m, 10H).

- 30



5-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

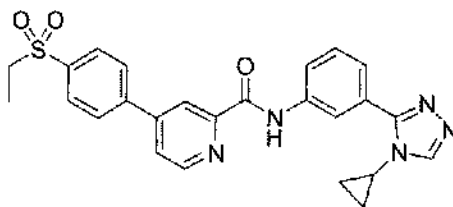
- 5 $C_{24}H_{21}N_7O$. 424,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,67 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, J = Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,20 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,07-8,11 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 0,98-1,10 (m, 8H).



- 10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(metilsulfonil)-fenil)picolinamida;

$C_{23}H_{20}N_6O_3S$. 461,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,70 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,09-8,17 (m, 4H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

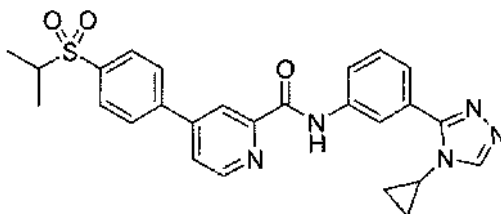
15



N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(etilsulfonil)fenil)picolinamida;

20

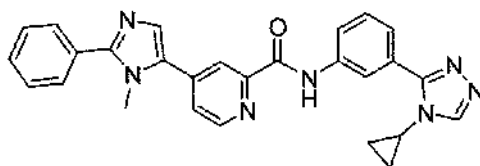
$C_{25}H_{23}N_5O_3S$. 474,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 13 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 3H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,38 (c, J = 7 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,06-1,10 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H).



25

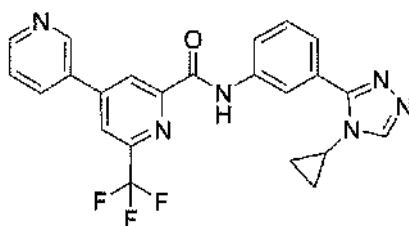
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(isopropilsulfonil)fenil)picolinamida;

- 30 $C_{26}H_{25}N_5O_3S$. 488,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 12 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,52 (sept, J = 7 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 7 Hz, 6H), 1,04-1,10 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H).



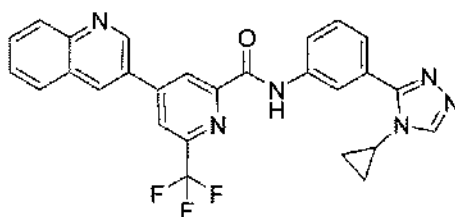
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)picolinamida;

- 5 $C_{27}H_{23}N_7O$. 462,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



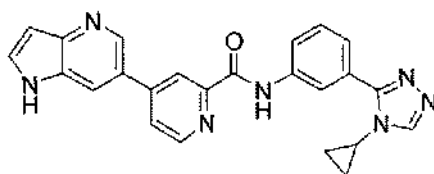
- 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6'-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- $C_{23}H_{17}F_3N_6O$. 451,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,72 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,76 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (dt, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,99-8,15 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56-7,76 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 1H), 1,05-1,09 (m, 2H) 0,94-0,98 (m, 2H).



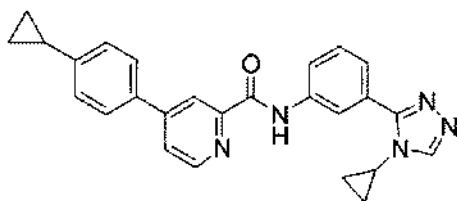
- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)-6'-(trifluorometil)picolinamida;

- $C_{27}H_{19}F_3N_6O$. 501,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,75 (s, 1H), 9,53 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 8, 15 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,59 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 1,07-1,12 (m, 2H) 0,94-0,98 (m, 2H).



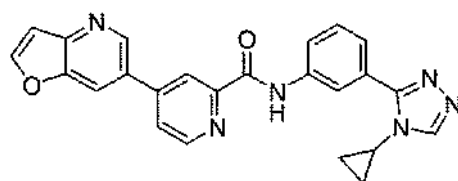
- 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;

- 30 $C_{24}H_{19}N_7O$. 422,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,70 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-ciclopropilfenil)picolinamida;

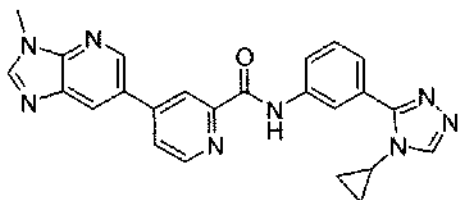
- 5 $C_{26}H_{23}N_5O$. 422,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,92 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,66 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,76 (m, 2H).



10

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(furo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;

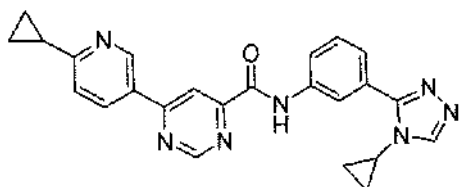
- 15 $C_{24}H_{18}N_6O_2$. 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,01 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 0,99 (m, 2H).



- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;

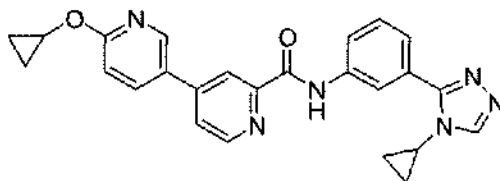
$C_{24}H_{20}N_8O$. 437,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (m, 5H), 8,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

25



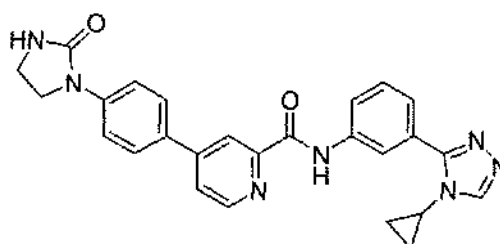
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidina-4-carboxamida;

- 30 $C_{24}H_{21}N_7O$. 424,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,10 (s, 1H), 9,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,05 (m, 6H), 0,96 (m, 2H).



6-ciclopropoxi-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

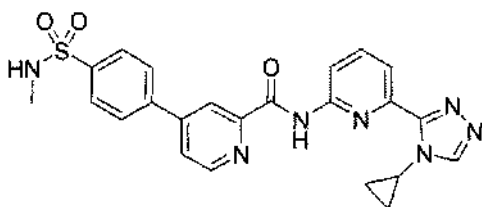
- 5 $C_{25}H_{22}N_6O_2$. 439,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).



10

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)picolinamida;

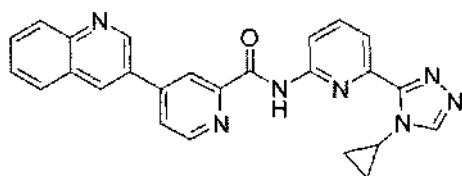
- 15 $C_{26}H_{23}N_7O_2 \times HCl$. 466,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,03 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,0, 1H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (a, 1H), 3,93 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



20

N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)picolinamida;

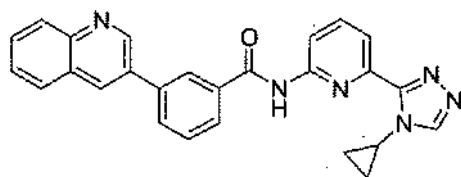
- 25 $C_{23}H_{21}N_7O_3S$. 476,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,74 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,12-8,19 (m, 4H), 7,90-7,97 (m, 3H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,14-4,18 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,04-1,12 (m, 4H).



30

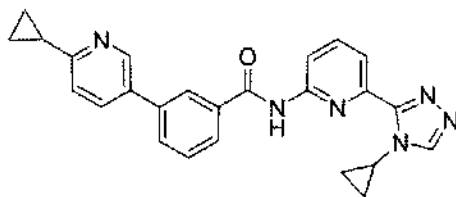
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;

- $C_{25}H_{19}N_7O$. 434,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,73 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 7 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,72 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 0,97-1,11 (m, 4H).

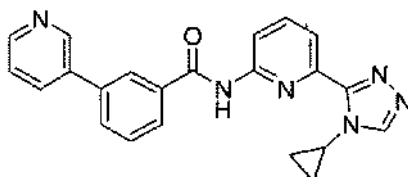


N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(quinolin-3-il)benzamida;

- 5 $C_{26}H_{20}N_6O$. 433,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 9,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,02-8,10 (m, 4H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,74 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 0,92-1,02 (m, 4H).



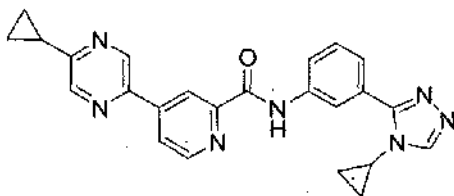
- 10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)benzamida;
- 15 $C_{25}H_{22}N_6O$. 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,87 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 0,91-1,02 (m, 8H).



N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(piridin-3-il)benzamida;

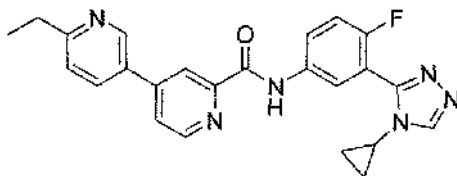
- 20 $C_{22}H_{18}N_6O$. 383,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,90 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 1, 4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (dt, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 4,25 (dddd, J = 4, 8, 12, 16 Hz, 1H), 0,90-1,02 (m, 4H).

25



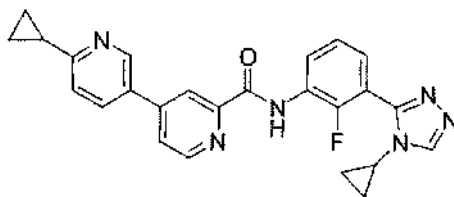
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-ciclopropilpirazin-2-il)picolinamida;

- 30 $C_{24}H_{21}N_7O$. 422,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 9,31 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,386 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,10 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).



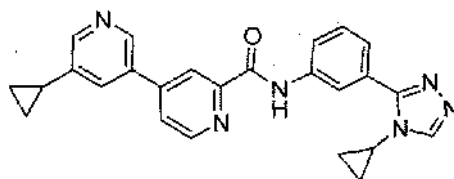
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fluorofenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{24}H_{21}FN_6O$. 429,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,02 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22-8,28 (m, 2H), 8,14-8,19 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 9 Hz, 2H), 3,40-3,45 (m, 1H), 2,84 (c, J = 8 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 8 Hz, 3H), 0,81-0,93 (m, 4H).



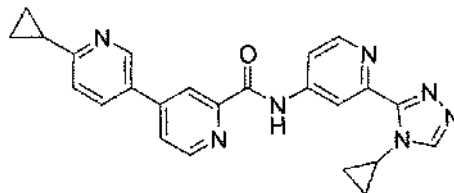
- 10 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{25}H_{21}FN_6O$. 441,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,63 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25-8,30 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7,24-7,50 (m, 3H), 3,43-3,47 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 1,00-1,07 (m, 4H), 0,82-0,93 (m, 4H).



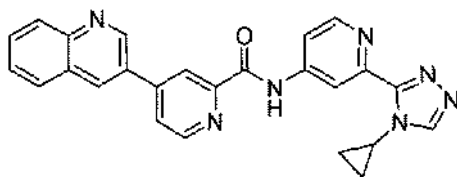
- 20 5-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 25 $C_{25}H_{22}N_6O$. 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,90 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,06 (m, 4H), 0,96 (m, 4H).



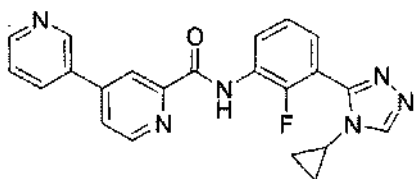
- 25 6-ciclopropil-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 30 $C_{24}H_{21}N_7O$. 424,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,31 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,66 (t, J = 2 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 1H), 0,93-1,05 (m, 8H).



N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;

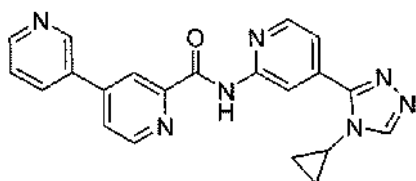
- 5 $C_{25}H_{19}N_7O$. 434,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,36 (s, 1H), 9,44 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 13 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,31 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,72 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 0,93-1,04 (m, 4H).



10

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

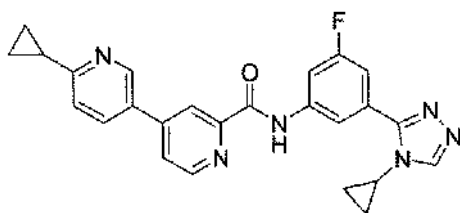
- 15 $C_{22}H_{17}FN_6O$. 401,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,63 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,71-8,74 (m, 2H), 8,50 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,25-8,29 (m, 1H), 8,14 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 1H), 0,82-0,93 (m, 4H).



- 20 N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

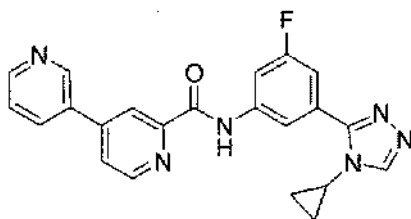
$C_{21}H_{17}N_7O$. 384,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,64 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,71-8,74 (m, 1H), 8,59 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33-8,37 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1, 5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 3,73-3,77 (m, 1H), 1,04-1,21 (m, 4H).

25



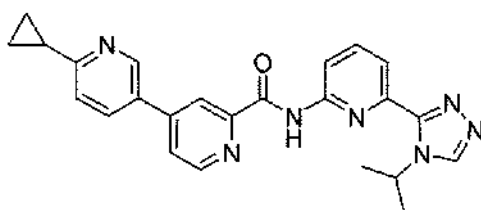
6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 30 $C_{25}H_{21}FN_6O$. 441,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,17 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42-8,47 (m, 2H), 8,19 (dd, J = 2,8 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 0,95-1,06 (m, 8H).



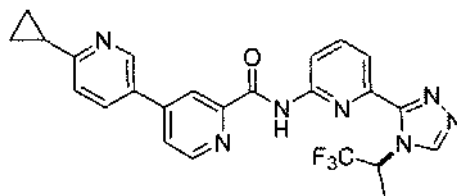
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{22}H_{17}FN_6O$. 401,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,20 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,69-3,72 (m, 1H), 1,08-1,13 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H).



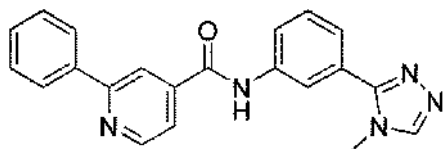
- 10 6-ciclopropil-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- $C_{24}H_{23}N_7O$. 426,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,70 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,07-8,15 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,53 (sept, J = 6 Hz, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6 Hz, 6H) 0,98-1,06 (m, 4H).

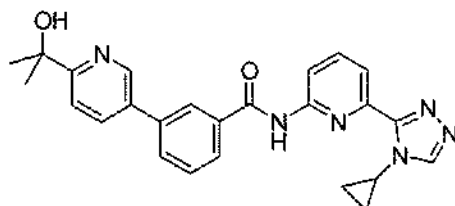


- 20 (S)-6-ciclopropil-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- $C_{24}H_{20}F_3N_7O \times HCl$. 480,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,10 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,89 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (p ap, J = 7 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 1,85 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,08-1,15 (m, 4H).



- 25 5-(2,5-difluorofenil)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)nicotinamida.

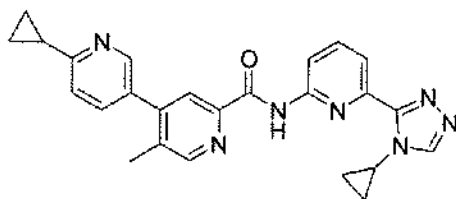


- 30

ES 2 533 796 T3

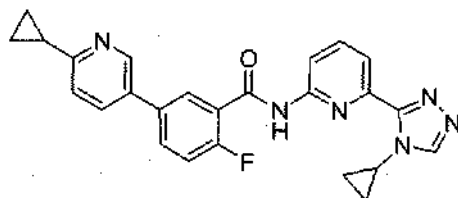
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)benzamida;

5 $C_{25}H_{24}N_6O_2 \times HCl$. 441,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,18 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,05 (m, 4H).



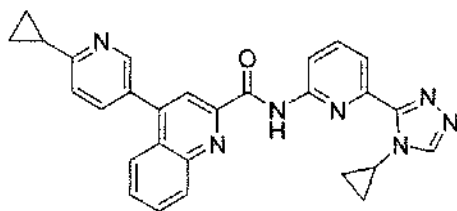
10 6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{25}H_{23}N_7O$. 438,6 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,62 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 2,39 (s, 3H) 2,18-2,22 (m, 1H), 0,98-1,07 (m, 8H).



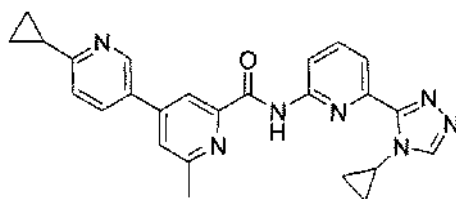
15 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida;

20 $C_{25}H_{21}FN_6O$. 441,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 0,91-1,07 (m, 8H).



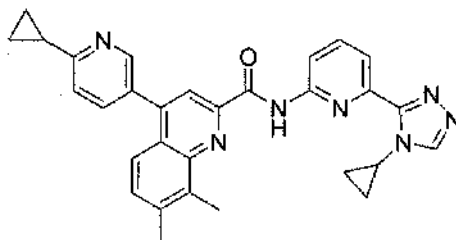
25 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)quinolina-2-carboxamida;

30 $C_{28}H_{23}N_7O$. 474,4 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,91-7,97 (m, 3H), 7,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,07-4,10 (m, 1H), 2,21-2,24 (m, 1H), 1,01-1,10 (m, 8H).



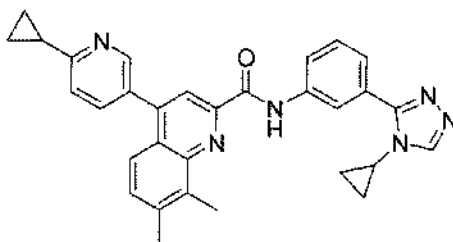
6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

5 $C_{25}H_{23}N_7O$. 438,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,65 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,18-2,22 (m, 1H), 1,00-1,11 (m, 8H).



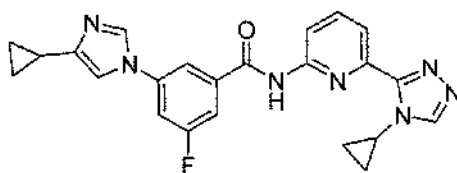
10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-7,8-dimetilquinolina-2-carboxamida;

$C_{30}H_{27}N_7O$. 502,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,11-2,15 (m, 1H), 1,03-1,15 (m, 8H).



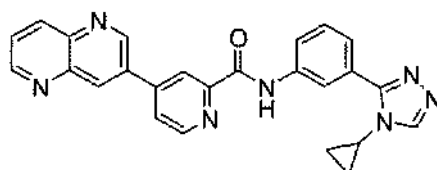
15 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-7,8-dimetilquinolina-2-carboxamida;

20 $C_{30}H_{27}N_7O$. 502,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,11-2,15 (m, 1H), 1,03-1,15 (m, 8H).



25 3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-fluorobenzamida;

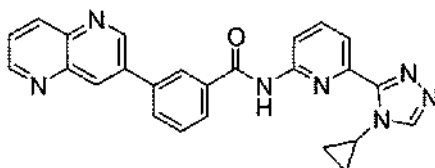
30 $C_{23}H_{20}FN_7O$. 430,2 (M+1). RMN 1H (MeOH) d 9,62 (s, 1H), 9,52 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,90-8,01 (m, 3H), 7,88 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,42-4,45 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 1H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,14-1,19 (m, 4H) 0,91-0,95 (m, 2H).



35 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,5-naftiridin-3-il)picolinamida;

$C_{25}H_{19}N_7O$. 434,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,14 (s, 1H), 9,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J =

8,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (m, 1 H), 1,15 (m, 4H).

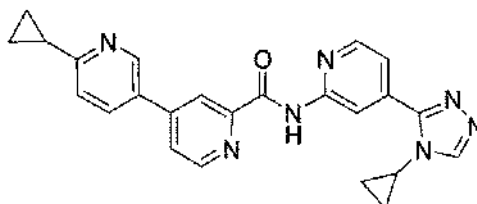


5

N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1,5-naftiridin-3-il)benzamidà;

C₂₅H₁₉N₇O. 434,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 11,01 (s, 1H), 9,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,09 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 1,00 (m, 4H).

10

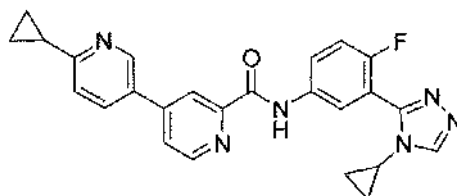


15

6-ciclopropil-N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamidà;

C₂₄H₂₁N₇O. 424,2 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 10,65 (s, 1H), 8,97-9,02 (m, 1H), 8,91-8,95 (m, 1H), 8,83 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 1H), 1,00-1,19 (m, 8H).

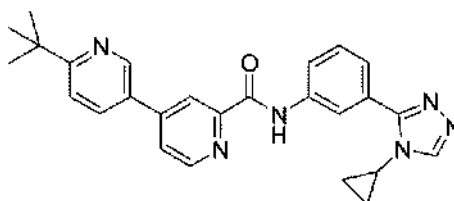
20



25

6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamidà;

C₂₅H₂₁FN₆O. 441,3 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 11,01 (s, 1H), 8,92 (d, J = Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 8,13-8,19 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 0,81-1,06 (m, 8H).

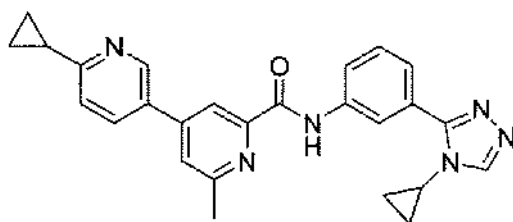


30

6-terc-butil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamidà;

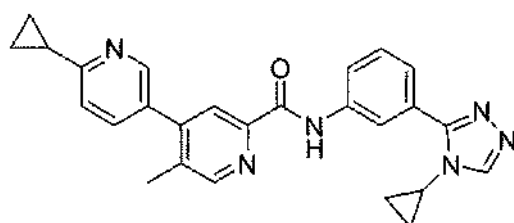
C₂₆H₂₆N₆O. 439,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 9,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

35



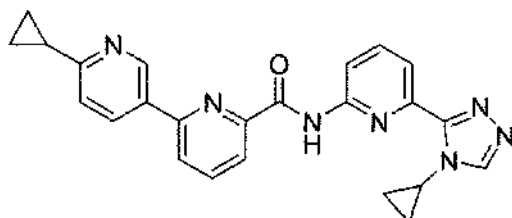
6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{26}H_{24}N_6O$. 437,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,69 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,19-2,22 (m, 1H), 0,94-1,10 (m, 8H).



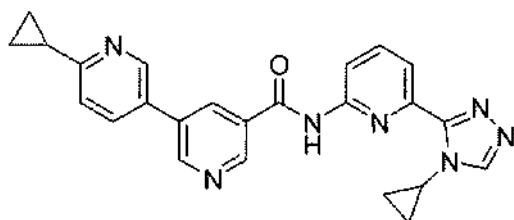
- 10 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{26}H_{24}N_6O$. 437,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,89 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,18-2,22 (m, 1H), 0,91-1,08 (m, 8H).



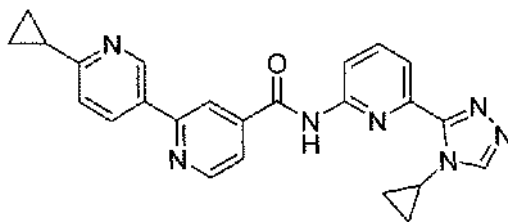
- 20 6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;

$C_{24}H_{21}N_7O$. 424,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,83 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 5 Hz, 2H), 8,18-8,24 (m, 2H), 8,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 1H), 0,99-1,11 (m, 8H).



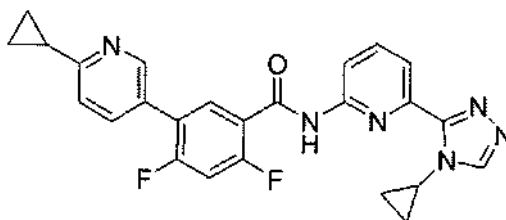
- 25 6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida;

- 30 $C_{24}H_{21}N_7O \times HCOOH$. 424,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,05 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (t, J = 2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,12 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 1H), 0,90-1,03 (m, 8H).



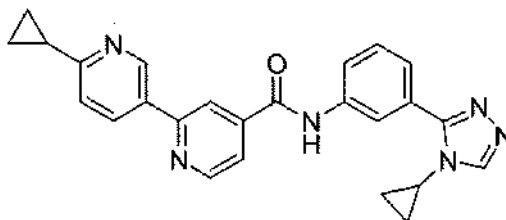
6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-4-carboxamida;

- 5 $C_{24}H_{21}N_7O$. 424,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,10 (s, 1H), 9,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1, 5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,19-4,24 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 0,90-1,04 (m, 8H).



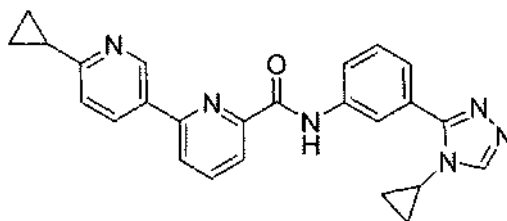
- 10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-difluorobenzamida;

- $C_{25}H_{20}F_2N_6O$. 459,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,63 (t, J = 10 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 1H), 0,93-1,01 (m, 8H).



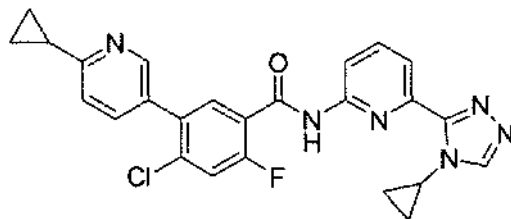
- 20 6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-4-carboxamida;

$C_{25}H_{22}N_6O$. 423,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,72 (s, 1H), 9,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,38 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,62-3,66 (m, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 0,93-1,01 (m, 8H).



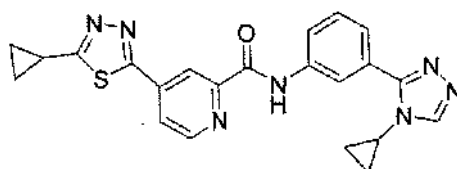
- 25 6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;

- 30 $C_{25}H_{22}N_6O$. 423,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,72 (s, 1H), 9,42 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 8,11-8,18 (m, 2H), 8,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 2,18-2,22 (m, 1H), 0,93-1,08 (m, 8H).



4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida;

5 $C_{25}H_{20}ClFN_6O$. 475,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,01 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,76-7,85 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 1H), 0,92-1,02 (m, 8H).



10 4-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

15 $C_{22}H_{19}N_7OS$. 430,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,02 (s, 1H), 8,92 (d, J = 4,8, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

C. De forma análoga, siguiendo los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 1-13 cuando sea apropiado, otros compuestos de Fórmula (I) se prepararon.

20 Ejemplo 14

Preparación de compuestos de Fórmula (I) a través de N-arilación de haloarenos

25 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X^2 , X^3 , X^4 , X^6 , X^7 y X^8 son (CR₄), X^1 y X^5 son N, R^1 es ciclopropilo, R^2 es hidrógeno, y R^3 es 4-imidazol-1-ilo:

A. Preparación de N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazol-1-il)picolinamida

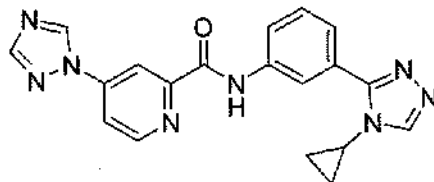


30 Una suspensión de 4-bromo-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida (35 mg, 0,091 mmol), imidazol (8 mg, 0,117 mmol), óxido cúprico (1 mg, 0,007 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (3 mg, 0,012 mmol) (o se puede usar 8-hidroxiquinolina como ligando con resultados comparables), carbonato de cesio (41 mg, 0,126 mmol) y PEG-3350 (20 mg) en butironitrilo (1 ml) se calentó a 120 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa para dar N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazol-1-il)picolinamida en forma de un polvo de color blanco (14 mg, 0,377 mmol, 41 % de rendimiento).

35 $C_{20}H_{17}N_7O$ 372,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

40

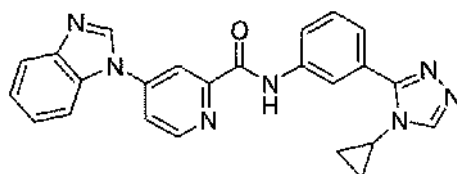
B. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, reemplazando opcionalmente 4-bromo-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida con otros compuestos de fórmula (5), y reemplazando opcionalmente imidazol con otras aminas, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I:



5

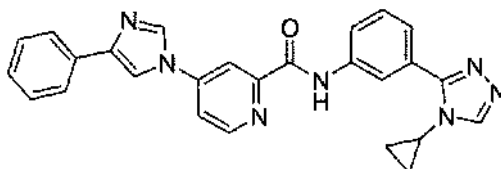
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)picolinamida;

10 $C_{19}H_{16}N_8O$. 373,6 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,02 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,65 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



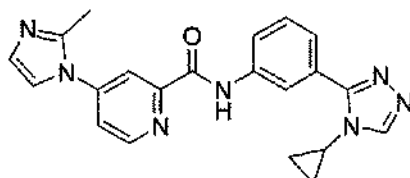
15 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

20 $C_{24}H_{19}N_7O$ 422,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,03 (s, 1H), 8,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

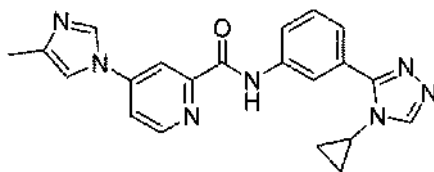
25 $C_{26}H_{21}N_7O$. 448,6 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



30

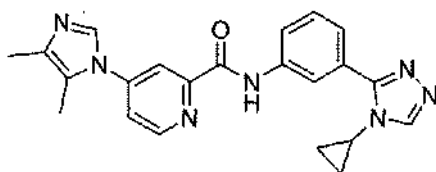
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

35 $C_{21}H_{19}N_7O$. 386,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).



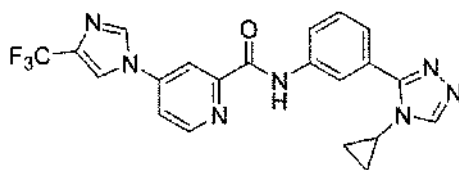
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

- 5 $C_{21}H_{19}N_7O$, 386,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H). 3,66 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).



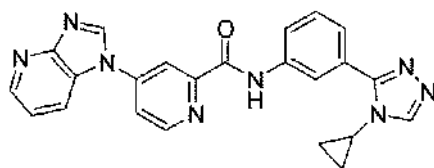
- 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

- $C_{22}H_{21}N_7O$, 400,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).



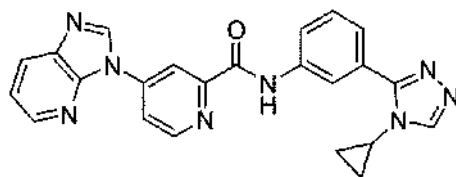
- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

$C_{21}H_{16}F_3N_7O$, 440,4 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,89 (m, 3H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -61,55.



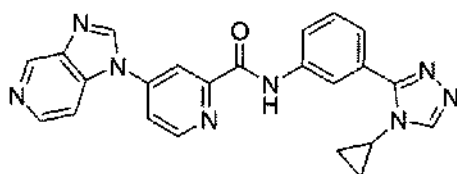
- 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)picolinamida;

- 30 $C_{23}H_{18}N_8O$ 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,03 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,97 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)picolinamida;

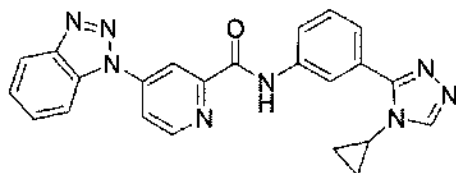
- 5 $C_{23}H_{18}N_8O$. 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,00 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



10

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1 H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;

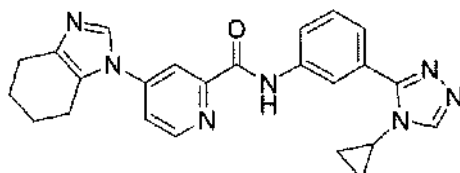
- 15 $C_{23}H_{18}N_8O$. 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,04 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



20

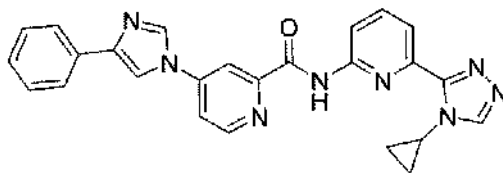
4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

- 25 $C_{23}H_{18}N_8O$ 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,07 (s, 1H), 9,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 9,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



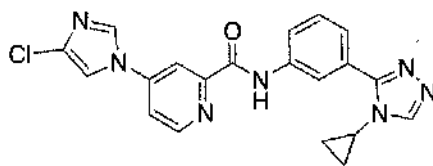
30 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;

- 35 $C_{24}H_{23}N_7O$. 426,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,70 (a, 2H), 2,51 (a, 2H), 1,76 (a, 4H), 1,05 (m, 2H), 0,90 (m, 2H).



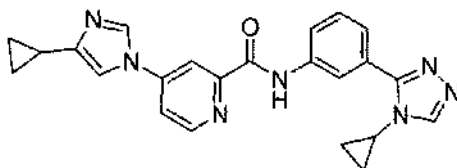
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

- 5 $C_{25}H_{20}N_8O \times HCl$. 449,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,73 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,92 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,90 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,20 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 3H), 7,47 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,11-4,14 (m, 1H), 1,01-1,14 (m, 4H).



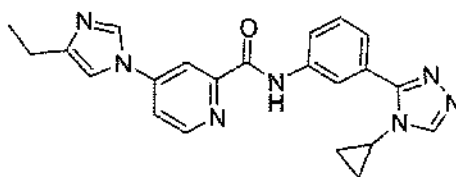
- 10 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

15 $C_{20}H_{16}ClN_7O$. 406,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



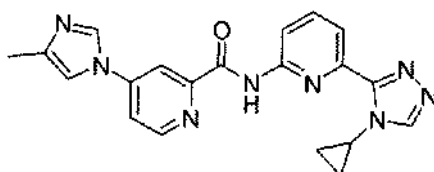
- 20 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

$C_{23}H_{21}N_7O$. 412,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,85 (m, 1), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).



- 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-etil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

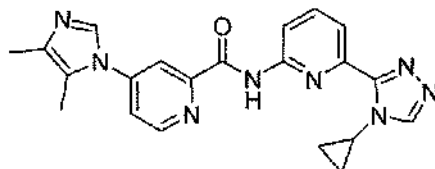
30 $C_{22}H_{21}N_7O$. 400,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,56 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



35

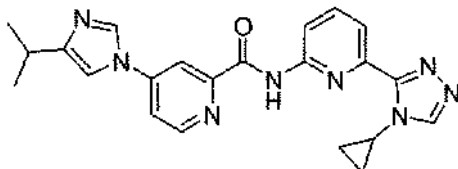
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

5 $C_{20}H_{18}N_8O$. 387,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,66 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,91-1,06 (m, 4H).



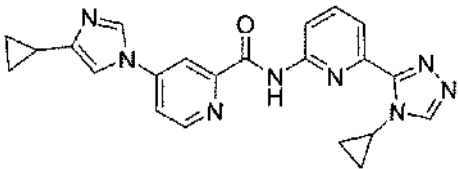
10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

$C_{21}H_{20}N_8O$. 401,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,68 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 0,96-1,08 (m, 4H).



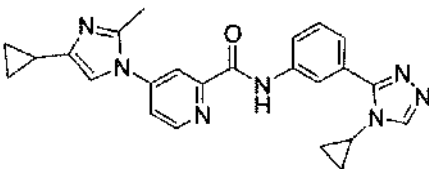
15 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

20 $C_{22}H_{22}N_8O$. 415,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,69 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,09-8,15 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 2,90 (sept, J = 7 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6 Hz, 6H), 0,98-1,06 (m, 4H).



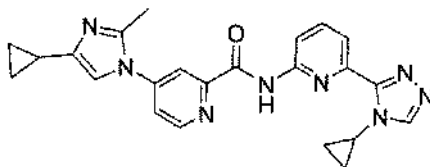
25 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida;

30 $C_{22}H_{20}FN_8O$. 413,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,67 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,01-8,04 (m, 1H), 7,87-7,91 (m, 2H), 4,08-4,11 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 1H), 0,94-1,06 (m, 4H), 0,73-0,85 (m, 4H).



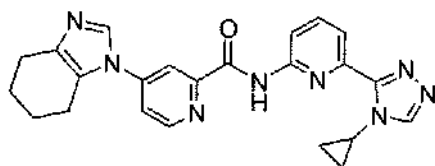
35 4-(4-ciclopropil-2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

$C_{24}H_{23}N_7O \times HCl$. 426,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,10 (m, 6H), 0,86 (m, 2H).



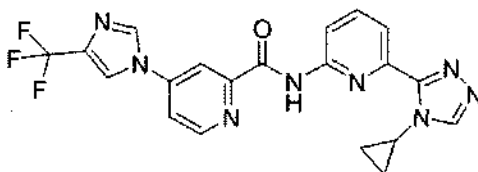
4-(4-ciclopropil-2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida;

- 5 $C_{23}H_{22}N_8O \times HCl$. 427,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,76 (s, 1H), 9,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,05 (m, 6H), 0,89 (m, 2H).



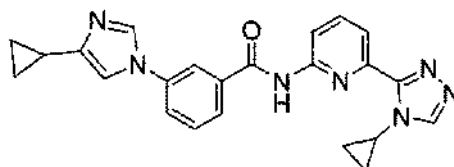
- 10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;

- $C_{23}H_{22}N_8O \times HCl$. 427,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,76 (a, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,06 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,92 (a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (a, 1H), 8,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (a, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,67 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,10 (m, 4H).



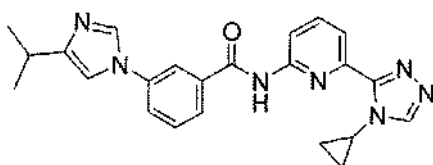
- 20 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

$C_{20}H_{15}F_3N_8O \times HCl$. 441,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,73 (s, 1H), 8,92 (m, 4H), 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 1,05 (m, 4H). RMN ^{19}F (DMSO) d -61,59 (s, 3F).



- 25 3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;

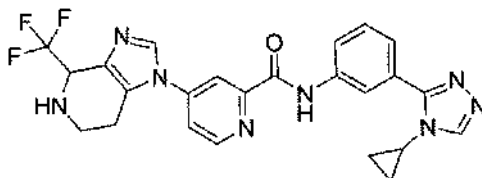
- 30 $C_{23}H_{21}N_7O$. 412,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,00 (m, 4H), 0,82 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).



35

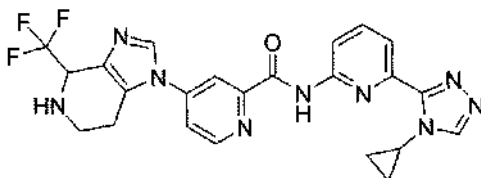
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)benzamida;

5 $C_{23}H_{23}N_7O$. 414,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,91 (s, 1H), 8,90 (a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,94 (sept, 6,8 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,95 (m, 4H).



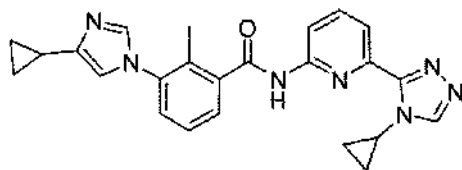
10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;

15 $C_{24}H_{21}F_3N_8O$. 495,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,58 (a, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,07 (a, 2H), 2,80 (a, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,94 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -71,5 (a, 3F).



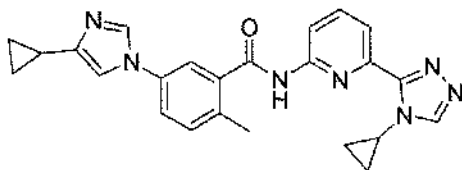
20 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;

25 $C_{23}H_{21}F_3N_9O \times HCl$. 495,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,78 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 1,08 (m, 4H). RMN ^{19}F (DMSO) d -69,2 (a, 3F).



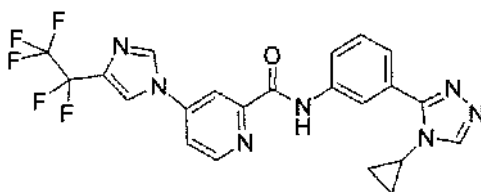
30 3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metilbenzamida;

30 $C_{24}H_{23}N_7O$. 426,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,12 (s, 1H), 9,11 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 1H), 4,23-4,27 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00-2,07 (m, 1H), 0,85-1,04 (m, 8H).



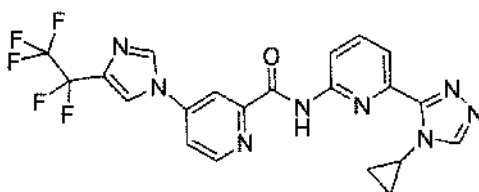
35 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metilbenzamida;

40 $C_{24}H_{23}N_7O$. 426,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,84-1,88 (m, 1H), 0,82-1,00 (m, 6H), 0,70-0,73 (m, 2H).



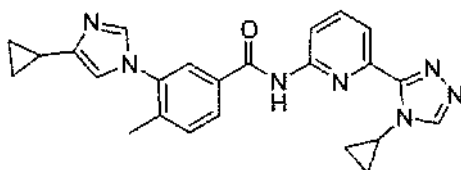
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(perfluoroetil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

- 5 $C_{22}H_{16}F_5N_7O \times HCl$. 490,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (m, 3H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 1,01 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -83,3 (s, 3H), -111,7 (s, 2H).



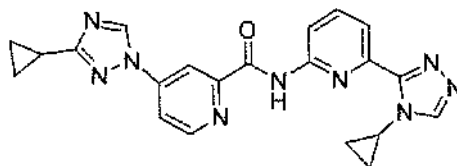
- 10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(perfluoroetil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

- 15 $C_{21}H_{15}F_5N_8O \times HCl$. 491,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,71 (s, 1H), 8,94 (m, 3H), 8,77 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (d, 8,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 1,02 (m, 4H). RMN ^{19}F (DMSO) d -83,3 (s, 3H), -111,7 (s, 2H).



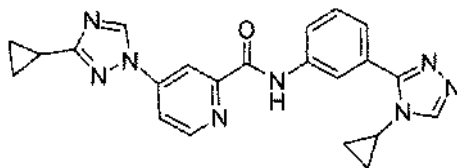
- 20 3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metilbenzamida

$C_{24}H_{23}N_7O \times HCO_2H$. 426,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,79 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,98-8,06 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,83-1,89 (m, 1H), 0,84-0,99 (m, 6H), 0,73-0,76 (m, 2H).



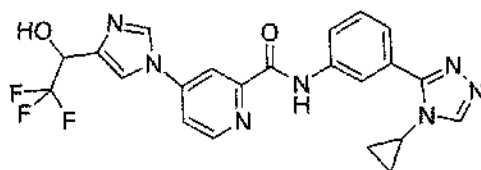
- 25 4-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida;

- 30 $C_{21}H_{19}N_9O \times HCl$. 414,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,70 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,88 (m, 2H), 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,05 (m, 6H), 0,94 (m, 2H).



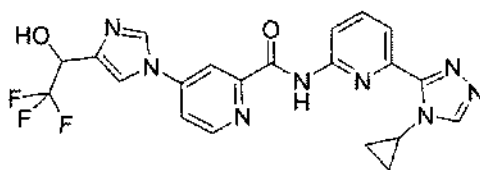
4-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

- 5 $C_{22}H_{20}N_8O \times HCl$. 413,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,01 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,02 (m, 8H).



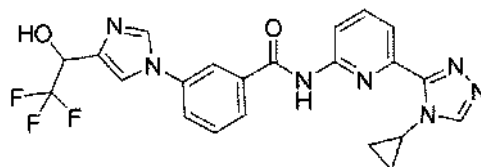
- 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

- $C_{22}H_{18}F_3N_7O_2 \times HCl$. 470,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,09 (m, 1H), 9,42 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (m, 3H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 1,01 (m, 4H). RMN ^{19}F (DMSO) d -76,48 (d, J = 7,2 Hz, 3F).



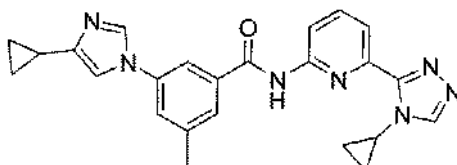
- 20 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

- $C_{21}H_{17}F_3N_8O_2 \times HCl$. 471,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,72 (s, 1H), 8,89 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 1,06 (m, 4H). RMN ^{19}F (DMSO) d -76,41 (d, J = 7,2 Hz, 3F).



- 25 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)benzamida;

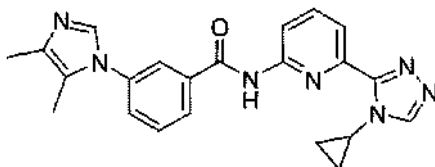
- $C_{22}H_{18}F_3N_7O_2$. 470,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,94 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -76,44 (d, J = 7,2 Hz, 3F).



ES 2 533 796 T3

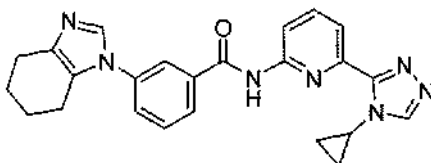
3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-metilbenzamida;

5 $C_{24}H_{23}N_7O$. 426,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,81 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,60 (s a, 1H), 4,21-4,27 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,83-1,86 (m, 1H), 0,89-0,98 (m, 8H).



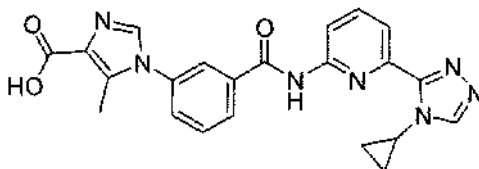
10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)benzamida;

$C_{22}H_{21}N_7O \times HCl$. 400,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,11 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (m, 3H), 4,37 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,01 (m, 4H).



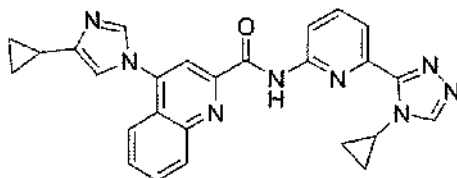
15 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzamida;

20 $C_{24}H_{23}N_7O \times HCl$. 426,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,11 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,01 (m, 4H).



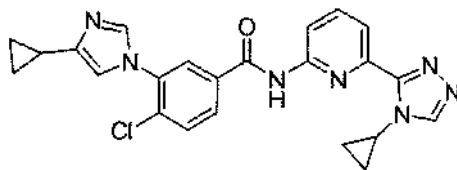
25 ácido 1-(3-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-ilcarbamoil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico;

$C_{22}H_{19}N_7O_3 \times HCl$. 430,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,05 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,03 (m, 4H).



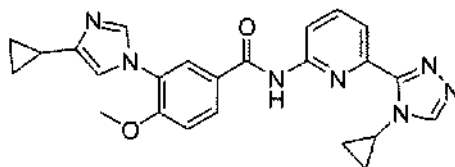
30 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)quinolina-2-carboxamida;

35 $C_{26}H_{22}N_8O$. 463,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (t, J = 8 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,14 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,85-7,92 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 1H), 1,05-1,12 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 4H).



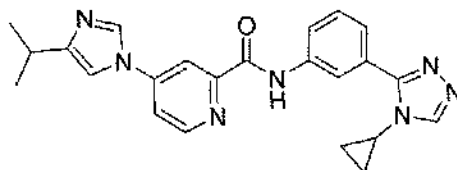
4-cloro-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;

- 5 $C_{23}H_{20}ClN_7O$. 446,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03-8,07 (m, 3H), 7,92 (s a, 1H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 4,18-4,21 (m, 1H), 1,87-1,90 (m, 1H), 0,72-1,00 (m, 8H).



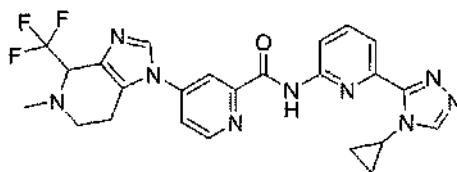
- 10 3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metoxibenzamida;

- 15 $C_{24}H_{23}N_7O_2$. 442,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,00-8,11 (m, 4H), 7,78 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 4,20-4,23 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 1H), 0,70-1,00 (m, 8H).



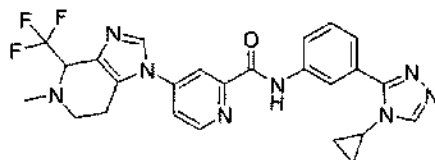
- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;

- 25 $C_{23}H_{23}N_7O$. 414,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,84 (sept, J = 7,2 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



- 30 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;

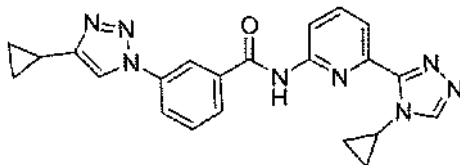
- 35 $C_{24}H_{22}F_3N_9O \times HCl$. 510,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,69 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (m, 3H), 8,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,2, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,04 (m, 2H), 0,99 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -70,54 (d, J = 8,8 Hz, 3F).



35

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;

5 $C_{25}H_{23}F_3N_8O \times HCl$. 509,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) δ -70,55 (d, J = 8,8 Hz, 3F).



10

3-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;

15 $C_{22}H_{20}N_8O$. 413,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,00 (m, 6H), 0,82 (m, 2H).

C. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, reemplazando opcionalmente 4-bromo-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida con otros compuestos de fórmula (5), y reemplazando opcionalmente imidazol con otras aminas, se prepararon otros compuestos de Fórmula I.

20

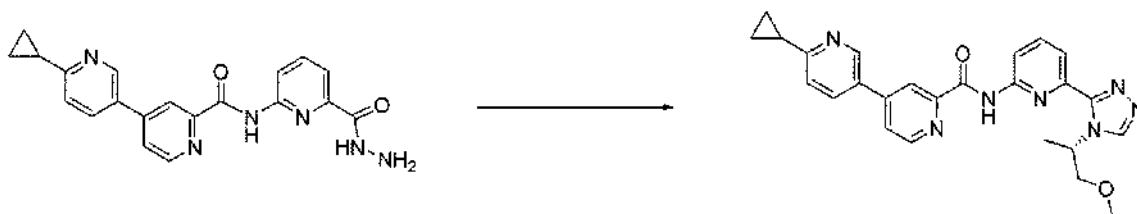
Ejemplo 15

Preparación de compuestos de Fórmula (I) a través de la formación de triazol a partir de una acril hidrazida

25 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X^2 , X^3 , X^4 , X^6 , X^7 y X^8 son C(R^4), X^1 y X^5 son N, R^1 es 2-metoxi-1-metiletilo, R^2 es hidrógeno, y R^3 es 2-ciclopropilpiridin3-ilo

A. Preparación de (S)-6-ciclopropil-N-(6-(4-(1-metoxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida

30



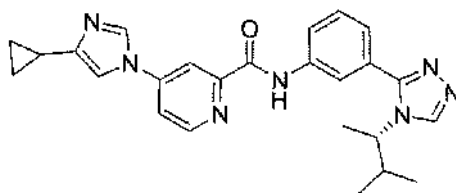
35 A una suspensión de 6-ciclopropil-N-(6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida, y un compuesto de fórmula (3) (75 mg, 0,20 mmol) en tolueno (0,20 M) se añadieron N,N-dimetilformamida/N,N-dimetilacetamida (67 μ l, 0,50 mmol), (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina (72 mg μ l, 0,80 mmol) y ácido acético (11 μ l, 0,20 mmol). La reacción se calentó a 150 $^{\circ}C$ durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en acetonitrilo/éter dietílico (15 ml, proporción 1:1), se filtró y se lavó con acetonitrilo/éter dietílico (2 x 10 ml). El sólido obtenido de ese modo se secó a presión reducida para proporcionar 57 mg (63 % de rendimiento) de (S)-6-ciclopropil-N-(6-(4-(1-metoxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

40 $C_{25}H_{25}N_7O_2$. 456,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 10,71 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,08-8,12 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,65-5,71 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 5, 10 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,18-2,25 (m, 1H), 1,51 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,98-1,06 (m, 4H).

45

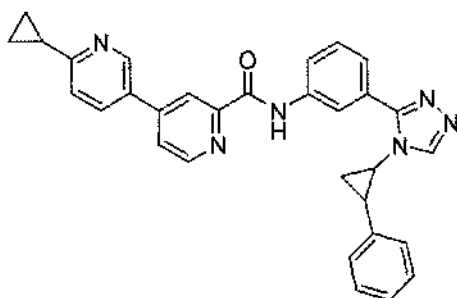
B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (I) a través de la formación de triazol a partir de una acil hidrazida

50 De forma análoga, reemplazando opcionalmente 6-ciclopropil-N-(6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida con otros compuestos de fórmula (3) y reemplazando opcionalmente (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina con otras alquilaminas, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 15, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I).



(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

- 5 $C_{25}H_{27}N_7O \times HCl$. 442,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,74 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).



10

6-ciclopropil-N-(3-(4-(2-fenilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{31}H_{26}N_6O$. 499,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,70 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,01 (m, 4H).

20 C. Preparación de otros compuestos de Fórmula (I) a través de la formación de triazol a partir de una acil hidrazida

De forma análoga, reemplazando opcionalmente 6-ciclopropil-N-(6-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida con otros compuestos de fórmula (3) y reemplazando opcionalmente (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina con otras alquilaminas, y siguiendo los procedimientos del Ejemplo 15, se prepararon otros compuestos de Fórmula (I).

25 **Ejemplo 16**

Preparación de compuestos de Fórmula (I) a través de la formación de triazol a partir de oxadiazoles

- 30 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X^2 , X^3 , X^4 , X^6 , X^7 y X^8 son $C(R^4)$, X^1 y X^5 son N, R^1 es 2-hidroxi-1-metiletilo, R^2 es hidrógeno, y R^3 es piridin-3-ilo

A. Preparación de (R)-N-(3-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida



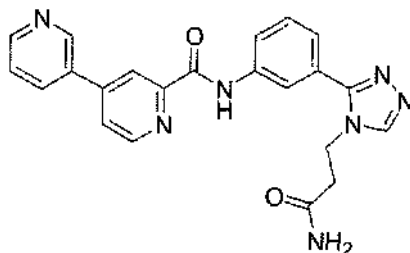
35

Una suspensión de N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida (210 mg, 0,61 mmol), (R)-2-amino-1-propanol (0,3 ml), y ácido trifluoroacético (0,05 ml) en *n*-butanol se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa para dar (R)-N-(3-

(4-(1-hidroxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (55 mg, 0,138 mmol, 23 % de rendimiento).

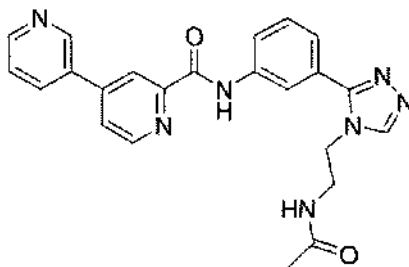
$C_{22}H_{20}N_6O_2$. 401,5 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,34 (dt, J = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

B. De forma análoga, reemplazando opcionalmente N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida con otros compuestos de fórmula (4), y reemplazando opcionalmente (R)-2-amino-1-propanol con otras aminas de fórmula R^1NH_2 , y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16A, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I):



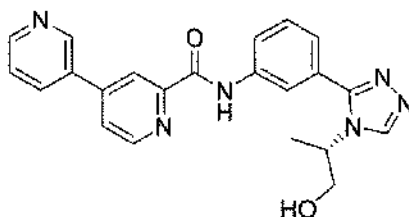
N-(3-(4-(3-amino-3-oxopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{22}H_{19}N_7O_2$. 414,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H).



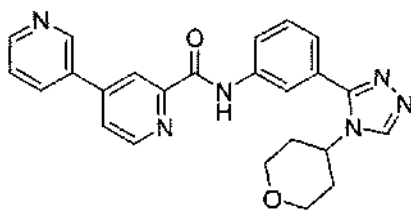
N-(3-(4-(2-acetamidoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{23}H_{21}N_7O_2$. 428,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,67 (s, 3H).



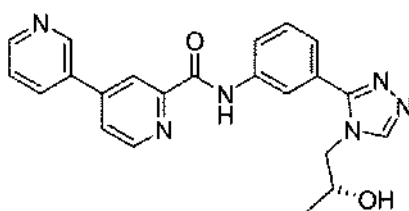
(S)-N-(3-(4-(1-hidroxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{22}H_{20}N_6O_2$. 401,5 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,34 (dt, J = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H).



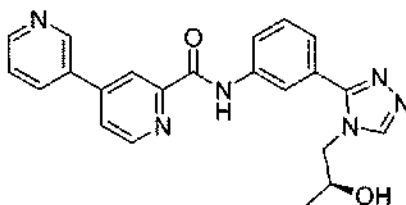
N-(3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{24}H_{22}N_6O_2$. 427,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,02 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,00 (m, 4H).



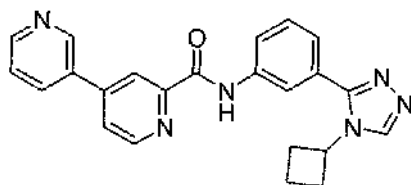
- 10 (R)-N-(3-(4-(2-hidroxiopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- $C_{22}H_{20}N_6O_2$. 401,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,09 (a, 1H), 4,10 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (a, 1H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H).



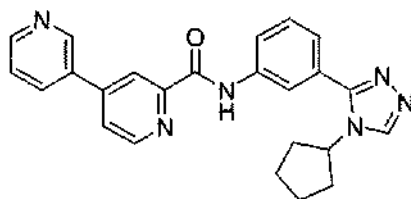
- 20 (S)-N-(3-(4-(2-hidroxiopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- $C_{22}H_{20}N_6O_2$. 401,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,09 (a, 1H), 4,10 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (a, 1H), 1,0 (d, J = 6,0 Hz, 3H).



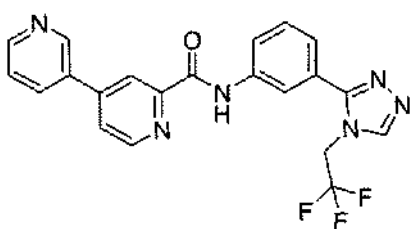
- 30 N-(3-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{23}H_{20}N_6O$. 397,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (quintuplete, J = 8,4 Hz, 1H), 2,45 (m, 4H), 1,80 (m, 2H).



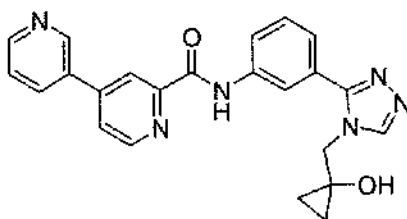
N-(3-(4-ciclopentil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{24}H_{22}N_6O$, 411,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 9,11 (m, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,63 (m, 2H).



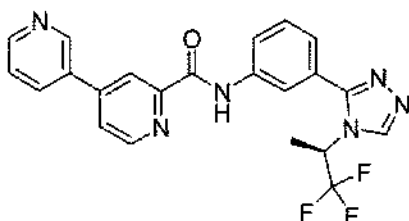
- 10 N-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{21}H_{15}F_3N_6O$. 425,8 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,12 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (c, J = 9,0 Hz, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -70,31 (t, J = 9,0 Hz, 3F).



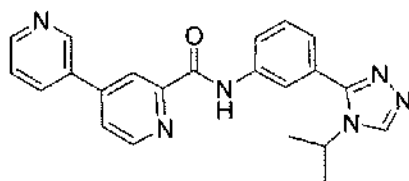
- 20 N-(3-(4-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 25 $C_{23}H_{20}N_6O_2$. 413,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 0,64 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).



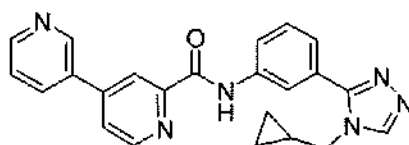
(R)-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 30 $C_{22}H_{17}F_3N_6O$. 439,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,29 (sept ap, J = 7,2 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H).



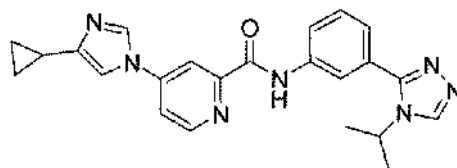
N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{22}H_{20}N_6O \times HCl$. 385,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,12 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,86 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,64 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 6H).



- 10 N-(3-(4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

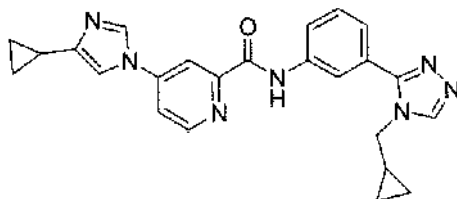
$C_{23}H_{20}N_6O \times HCl$. 397,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,11 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,26 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).



- 20 4-(4-(ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

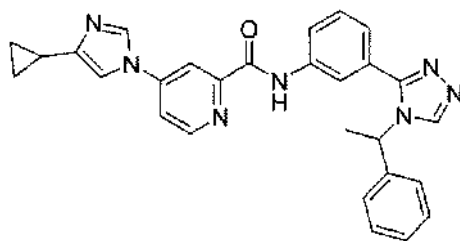
$C_{23}H_{23}N_7O \times HCl$. 414,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,17 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,64 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,06 (m, 2H), 0,91 (m, 2H).

25



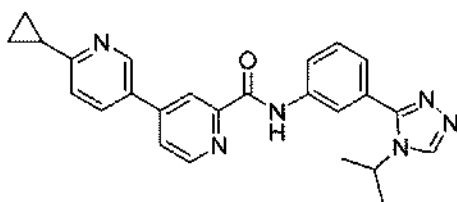
4-(4-(ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

- 30 $C_{24}H_{23}N_7O \times HCl$. 426,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,14 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,20 (m, 2H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,06 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 0,38 (m, 2H).



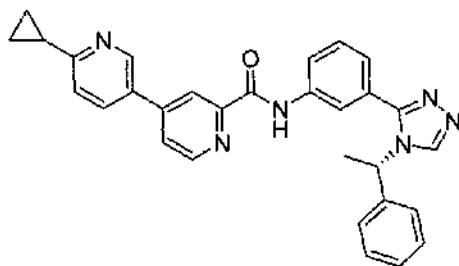
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

- 5 $C_{28}H_{25}N_7O \times HCl$. 476,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,02 (s, 1H), 9,75 (a, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,97 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,70 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



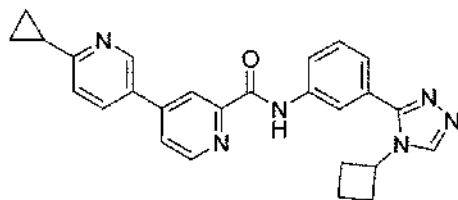
- 10 6-ciclopropil-N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4-bipiridina-2'-carboxamida;

- $C_{25}H_{24}N_6O$. 425,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,17 (m, 3H), 8,05 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,52 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,01 (m, 4H).



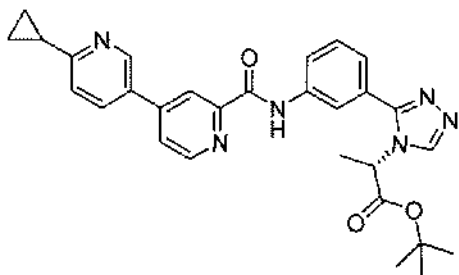
- 20 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- $C_{30}H_{26}N_6O$. 489,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,92 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,66 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,88 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (m, 4H).



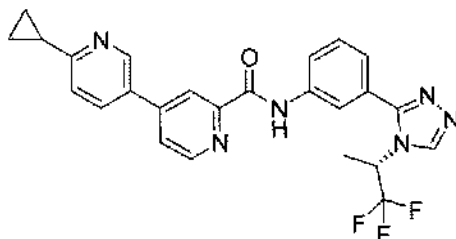
- 25 N-(3-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 30 $C_{26}H_{24}N_6O$. 437,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,93 (m, 2H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,77 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,78 (m, 4H).



(S)-2-(3-(3-(6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)propanoato de terc-butilo;

- 5 $C_{29}H_{30}N_6O_3$. 511,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,85 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,07 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,01 (m, 4H).

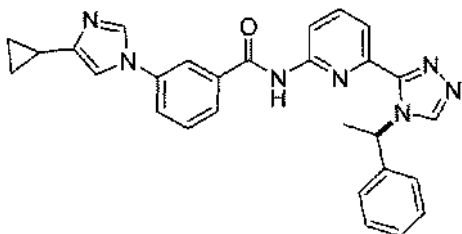


10

(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- $C_{25}H_{21}F_3N_6O \times HCl$. 479,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,01 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,30 (sept, J = 7,2 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H). RMN ^{19}F (DMSO) d -75,10 (d, J = 7,2 Hz, 3F).

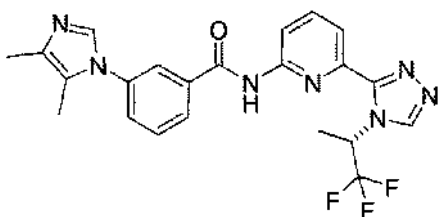
15



20 (R)-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;

- $C_{28}H_{25}N_7O \times HCl$. 476,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,16 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,14 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 5 H), 7,11 (c, J = 7 Hz, 3H), 4,15 (s a, 1H), 2,02-2,07 (m, 1H), 1,89 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,05-1,09 (m, 2H), 0,87-0,91 (m, 2H).

25

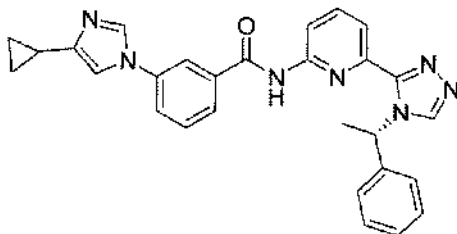


ES 2 533 796 T3

(S)-3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;

$C_{22}H_{20}F_3N_7O$. 456,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,99 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,92-8,02 (m, 3H), 7,89 (s a, 1H), 7,75 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 2,14 (s, 6H), 1,83 (d, J = 7 Hz, 3H).

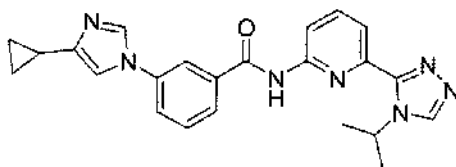
5



(S)-3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;

$C_{28}H_{25}N_7O$. 476,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,16-7,27 (m, 5 H), 7,07 (c, J = 7 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,86-1,89 (m, 1H), 0,80-0,83 (m, 2H), 0,69-0,71 (m, 2H).

10

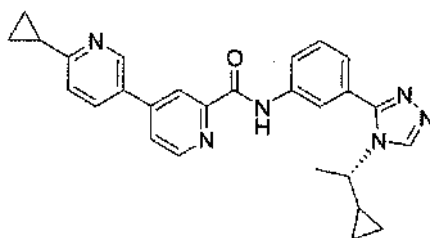


15

3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;

$C_{23}H_{23}N_7O$. 414,3 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,88 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 3H), 7,68 (t, J = 8 Hz, 2H), 5,65 (sept, J = 6 Hz, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6 Hz, 6H), 0,81-0,84 (m, 2H), 0,71-0,74 (m, 2H).

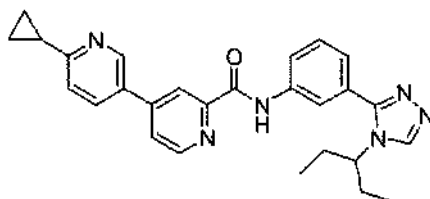
20



(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-ciclopropiletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{27}H_{26}N_6O$. 451,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 8,93 (m, 2H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,01 (m, 4H), 0,57 (m, 1H), 0,41 (m, 1H), 0,33 (m, 1H), 0,01 (m, 1H).

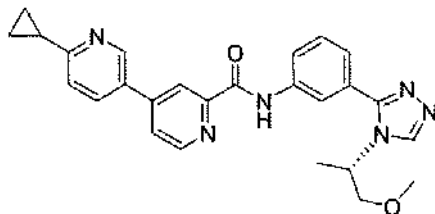
30



ES 2 533 796 T3

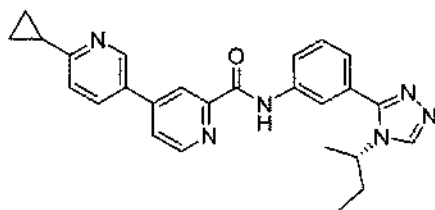
6-ciclopropil-N-(3-(4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

5 $C_{27}H_{28}N_6O$. 453,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,82 (p, J = 7,6, 4H), 1,01 (m, 4H), 0,71 (t, J = 7,6 Hz, 6H).



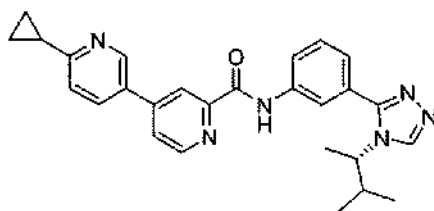
10 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-metoxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

15 $C_{26}H_{26}N_6O_2$. 455,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (m, 4H).



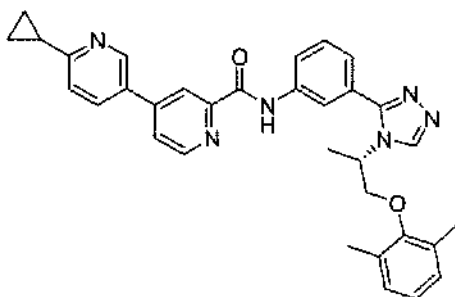
20 (S)-N-(3-(4-sec-butil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

25 $C_{26}H_{26}N_6O$. 439,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,24 (sex, J = 8,0 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (m, 4H), 0,67 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



30 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

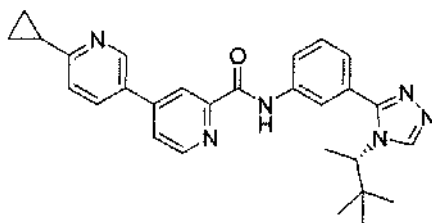
30 $C_{27}H_{28}N_6O$. 453,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (m, 4H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H).



(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(2,6-dimetilfenoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{33}H_{32}N_6O_2$. 545,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 9,01 (s, 1 H), 8,92 (s, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,98 (s, 6H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (m, 4H).

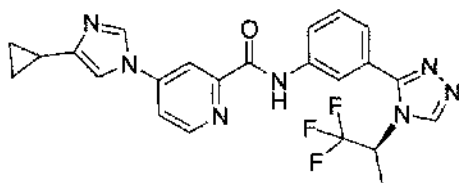
10



(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(3,3-dimetilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 15 $C_{28}H_{30}N_6O$. 467,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,25 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (m, 4H), 0,80 (s, 9H).

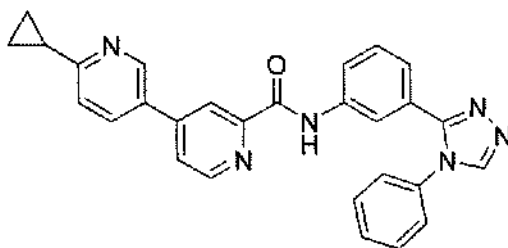
20



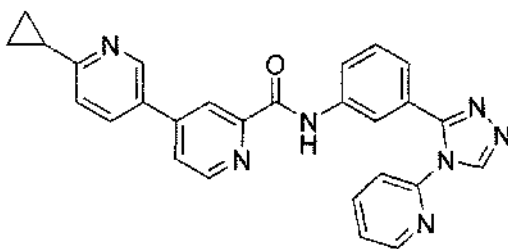
(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

- 25 $C_{23}H_{20}F_3N_7O$. 468,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -75,13 (d, J = 7,2 Hz, 3F).

- 30 C. De forma análoga, reemplazando opcionalmente N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida con otros compuestos de fórmula (4), y reemplazando opcionalmente (R)-2-amino-1-propanol con otras aminas de fórmula R^1NH_2 , y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16A, se prepararon otros compuestos de Fórmula (I):

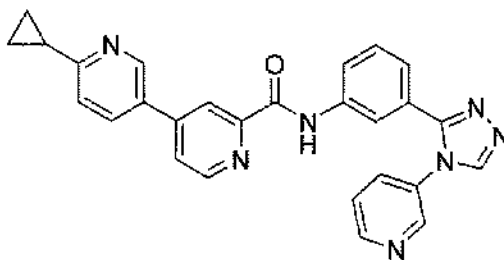


6-ciclopropil-N-(3-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;



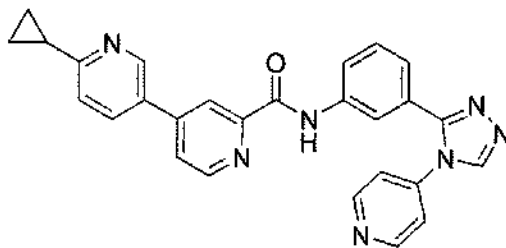
5

6-ciclopropil-N-(3-(4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;



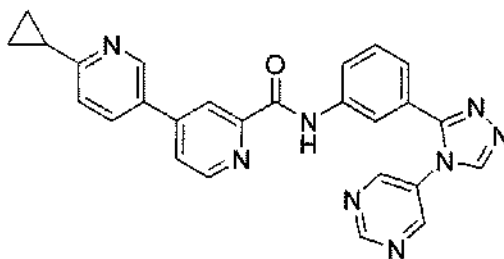
10

6-ciclopropil-N-(3-(4-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

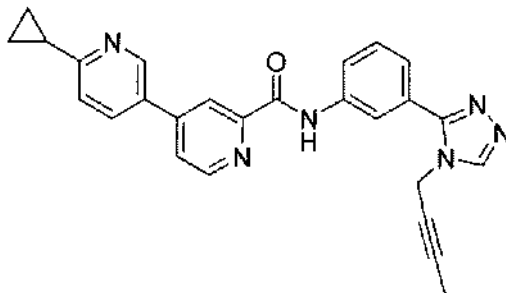


15

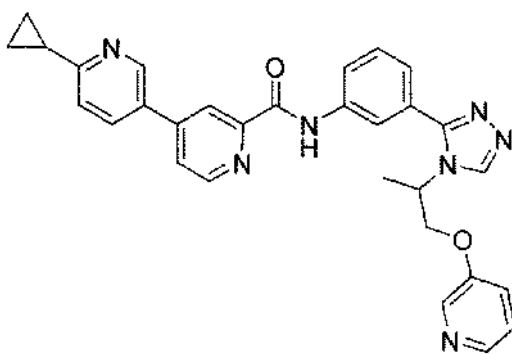
6-ciclopropil-N-(3-(4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;



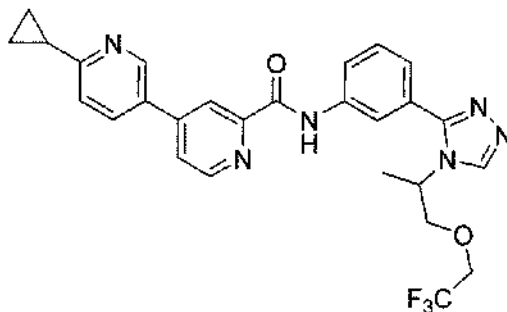
6-ciclopropil-N-(3-(4-(pirimidin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;



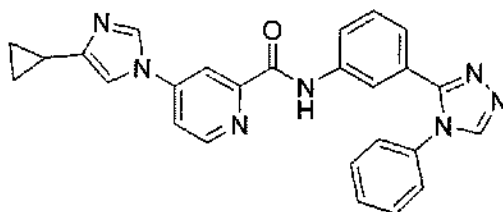
5 N-(3-(4-(but-2-inil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;



10 6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(piridin-3-iloxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

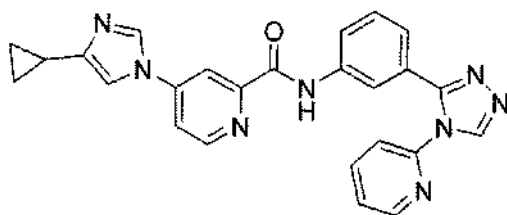


6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

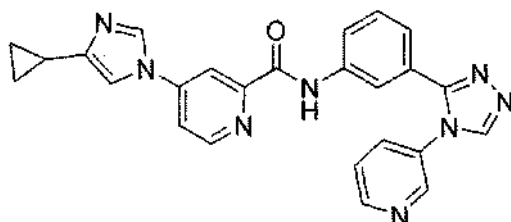


15

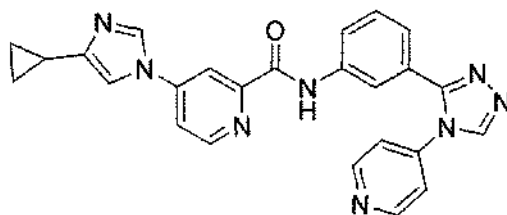
4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;



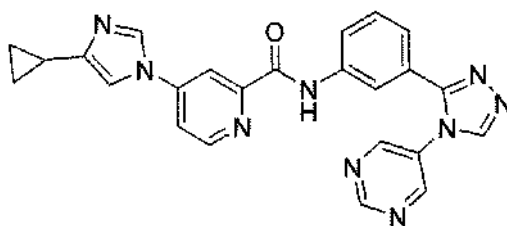
5 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;



10 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

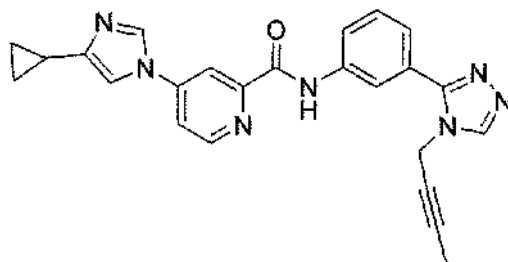


4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;



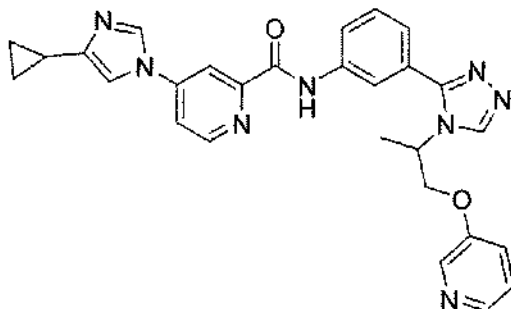
15

4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(pirimidin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

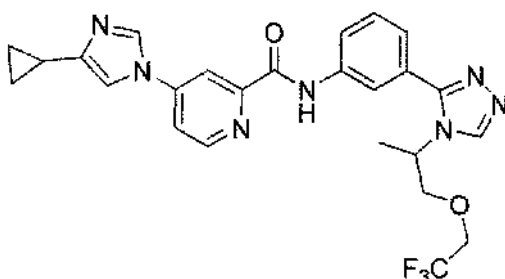


20

N-(3-(4-(but-2-iril)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;



5 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1-(piridin-3-iloxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida y



10 4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida

Ejemplo 17

Preparación de compuestos de Fórmula (I)

15 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X², X³, X⁴, X⁶, X⁷ y X⁸ son C(R⁴), X¹ y X⁵ son N, R¹ es ciclopropilo, R² es hidrógeno, y R³ es 2-ciclobutoxipiridin-3-ilo

A. Preparación de 6-ciclobutoxi-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida



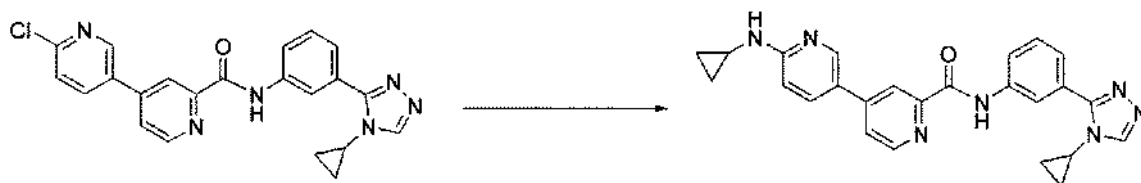
20 Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 15 mg, 0,38 mmol) a 0,5 ml de ciclobutanol y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió (N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida) (24 mg, 0,06 mmol) en ciclobutanol (0,2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con HCl 1 M y se purificó por HPLC en fase inversa para dar el producto en forma de un polvo de color blanco (15 mg, 55 % de rendimiento). C₂₆H₂₄N₆O₂. 453,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 10,92 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 4,8, 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,22 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

Ejemplo 18

Preparación de compuestos de Fórmula (I)

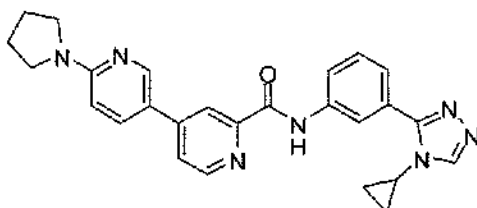
35 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X², X³, X⁴, X⁶, X⁷ y X⁸ son C(R⁴), X¹ y X⁵ son N, R¹ es ciclopropilo, R² es hidrógeno, y R³ es N-ciclopropilpiridin-2-ilamina

A. Preparación de N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(ciclopropilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida



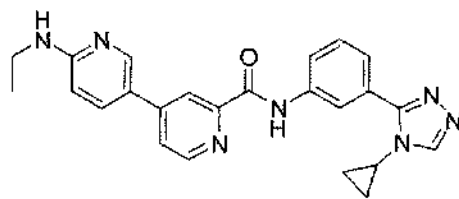
- 5 Se disolvió 6-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida (60,0 mg, 0,144 mmol) en ciclopropilamina (250 ml), y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 días. La amina se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa. El producto (N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(ciclopropilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida, 31,2 mg, 50 % de rendimiento) se aisló en forma de un sólido de color blanco. C₂₅H₂₃N₇O. 438,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 10,88 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,60-8,64 (m, 2H),
 10 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 1H), 1,09 (c, J = 6 Hz, 2H), 0,91-0,96 (m, 2H), 0,72-0,77 (m, 2H) 0,46-0,49 (m, 2H).

- B. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18A, reemplazando opcionalmente 6-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida con otros compuestos de fórmula (5), y reemplazando opcionalmente ciclopropilamina con otras aminas R¹NH₂, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I):



- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(pirrolidin-1-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

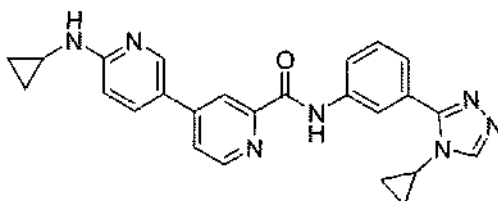
C₂₆H₂₅N₇O. 452,2 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 10,88 (s, 1H), 8,68-8,71 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 4H), 1,92-2,04 (m, 4H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,91-0,97 (m, 2H).



- 30 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(etilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

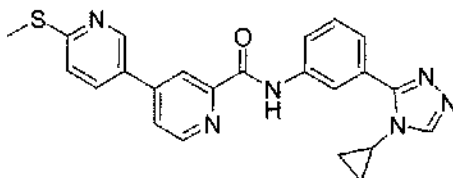
C₂₄H₂₃N₇O. 426,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 10,88 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,66 (dddd, J = 4, 8, 12, 16 Hz, 1H), 3,35 (c, J = 7 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,08 (c ap, J = 8 Hz, 2H), 0,93-0,97 (m, 2H).

35



N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(ciclopropilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

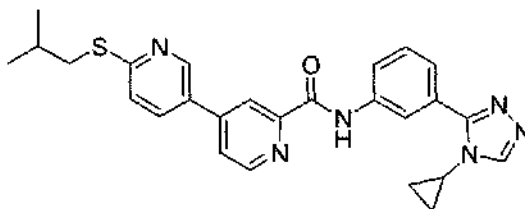
C₂₅H₂₃N₇O. 438,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 10,88 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,60-8,64 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 1H), 1,09 (c, J = 6 Hz, 2H), 0,91-0,96 (m, 2H), 0,72-0,77 (m, 2H) 0,46-0,49 (m, 2H).



10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(metiltio)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

C₂₃H₂₀N₆OS. 429,3 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H), 8,05-8,09 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,65-3,68 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,08-1,12 (m, 2H) 0,93-0,96 (m, 2H).

15



N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(isobutiltio)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

20 C₂₆H₂₆N₆OS. 472,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,14 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,94 (sept, J = 6 Hz, 1H), 1,07-1,10 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6 Hz, 6H), 0,92-0,97 (m, 2H).

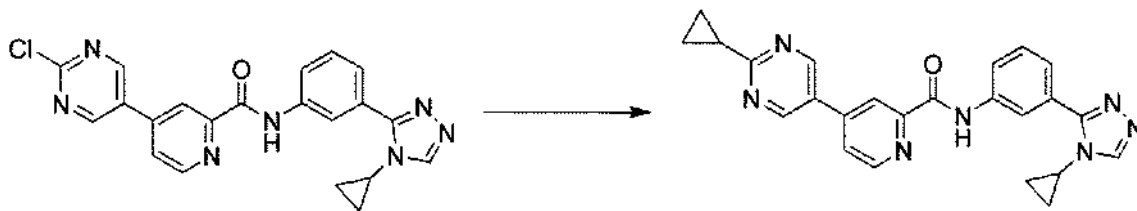
25 C. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18A, reemplazando opcionalmente 6-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida con otros compuestos de fórmula (5), y reemplazando opcionalmente ciclopropilamina con otras aminas de fórmula R¹NH₂, se prepararon otros compuestos de Fórmula (I).

30 Ejemplo 19

Preparación de compuestos de Fórmula (I) utilizando acoplamiento cruzado de alquil-Grignard catalizado con hierro

35 Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X², X³, X⁴, X⁶, X⁷ y X⁸ son C(R⁴), X¹ y X⁵ son N, R¹ es ciclopropilo, R² es hidrógeno, y R³ es N-ciclopropilpirimidina

A. Preparación de N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)picolinamida



40

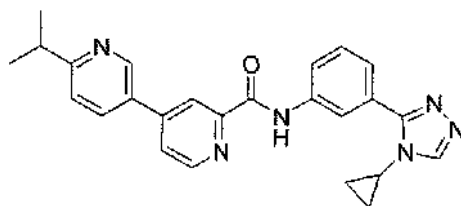
Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 6,3 ml, 3 eq.) a una solución de 4-(2-cloropirimidin-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida (440 mg, 1,06 mmol) y Fe(acac)₃ (37 mg, 10 % en moles) en N-metilpiridina (20 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 5 minutos, la solución de color pardo se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (6 ml) y se concentró a presión reducida a 70 °C. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa para dar N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)picolinamida.

45

il)picolinamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (200 mg, 45 % de rendimiento). $C_{24}H_{21}N_7O$. 424,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,10 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).

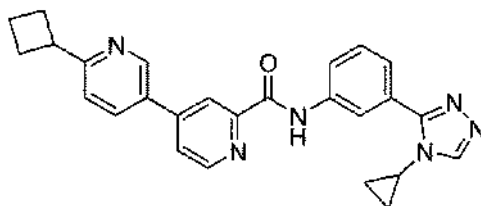
5 B. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19A, reemplazando opcionalmente 4-(2-cloropirimidin-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida con otros compuestos de fórmula (5), y reemplazando opcionalmente bromuro de ciclopropilmagnesio con otros reactivos de Grignard, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I):

10



N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-isopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

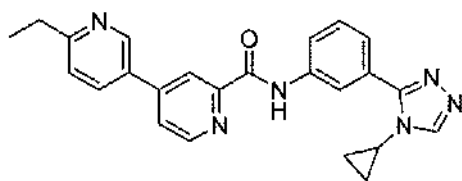
15 $C_{25}H_{24}N_6O$. 425,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,12 (sept, J = 7,2 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



20

6-ciclobutil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

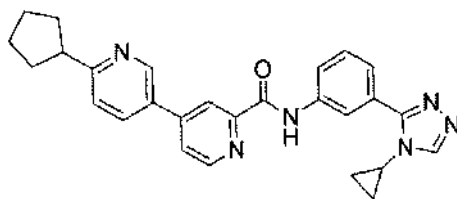
25 $C_{26}H_{24}N_6O$. 437,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,72 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,33 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



30

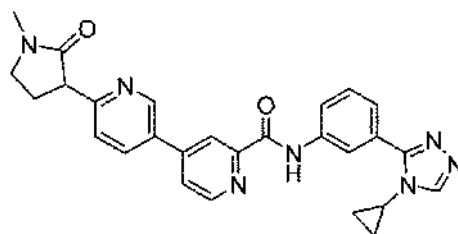
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

35 $C_{24}H_{22}N_6O$. 411,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,69 (d, 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,85 (c, 7,2 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



6-ciclopentil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

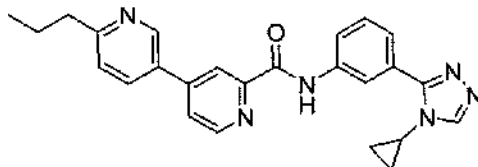
- 5 $C_{27}H_{26}N_6O$. 451,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



10

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

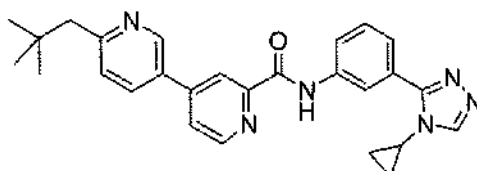
- 15 $C_{27}H_{25}N_7O_2$. 480,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 3,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,42 (c, 8,8 Hz, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



20

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-propil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

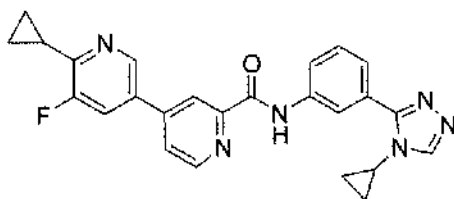
- 25 $C_{25}H_{24}N_6O$. 425,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,80 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,75 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,96 (m, 5H).



30

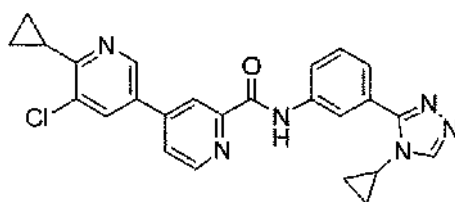
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-neopentil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 35 $C_{27}H_{28}N_6O$. 453,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,08 (m, 2H), 1,00 (m, 11H).



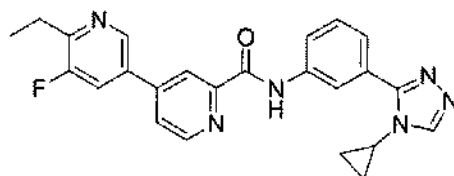
6-ciclopopil-N-(3-(4-ciclopopil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{25}H_{21}FN_6O$. 441,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,08 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).



- 10 5-cloro-6-ciclopopil-N-(3-(4-ciclopopil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

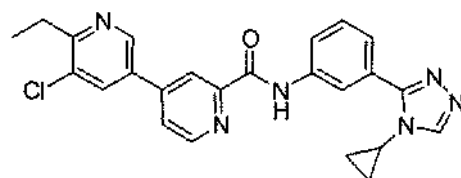
- 15 $C_{25}H_{21}ClN_6O$. 457,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,08 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).



N-(3-(4-ciclopopil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

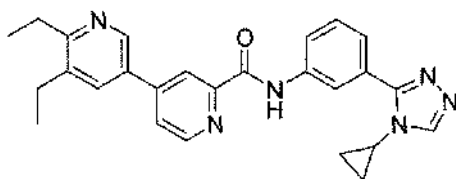
- 20 $C_{24}H_{21}FN_6O$. 429,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,89 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -126,5 (d, J = 10,8 Hz, 1F).

25



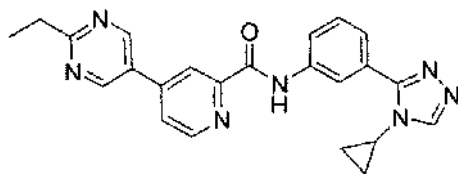
5-cloro-N-(3-(4-ciclopopil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 30 $C_{24}H_{21}ClN_6O$. 445,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,97 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



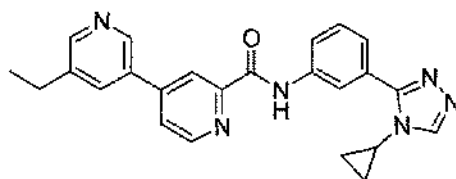
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dietil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 5 $C_{26}H_{26}N_6O$. 439,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,85 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,75 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,26 (m, 6H), 1,09 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).



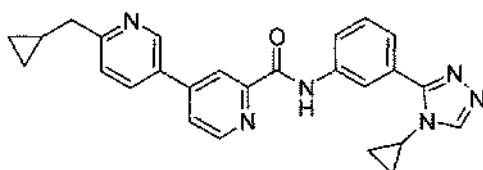
- 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-etilpirimidin-5-il)picolinamida;

- 15 $C_{23}H_{21}N_7O$. 412,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,00 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{24}H_{22}N_6O$. 411,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,75 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



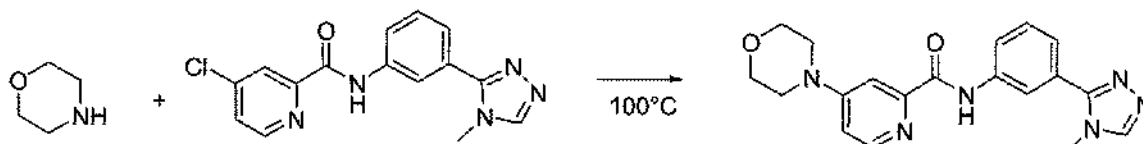
- 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(ciclopropilmetil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 30 $C_{26}H_{24}N_6O$. 437,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,97 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 2,73 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,94 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 0,26 (m, 2H).

- 35 C. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19A, reemplazando opcionalmente 4-(2-cloropirimidin-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida con otros compuestos de fórmula (5), y reemplazando opcionalmente bromuro de ciclopropilmagnesio con otros reactivos de Grignard, se prepararon otros compuestos de Fórmula (I).

Ejemplo 20Preparación de compuestos de Fórmula (I)

- 5 Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X^2 , X^3 , X^4 , X^6 , X^7 y X^8 son $C(R^4)$, X^1 y X^5 son N, R^1 es ciclopropilo, R^2 es hidrógeno, y R^3 es morfolinilo

A. Preparación de N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-morfolinopicolinamida

10

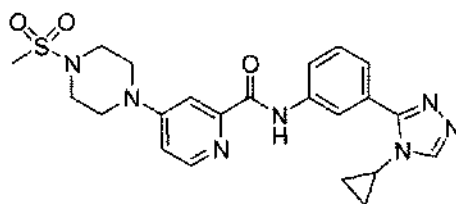
Se trató 4-cloro-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida (0,112 mmol, 35,0 mg) con un exceso (400 ml) de morfolina y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 ml) y se purificó por RP-HPLC para proporcionar 37,0 (91 % de rendimiento) de N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-morfolinopicolinamida.

15

$C_{19}H_{20}N_6O_2$. 365,2 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 10,81 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,05-8,09 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 2,4, 6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 3,40 (t, J = 8,8 Hz, 4H).

20

B. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20A, pero reemplazando opcionalmente 4-cloro-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida con otros compuestos de fórmula (5), y reemplazando opcionalmente morfolina con otras aminas, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I):

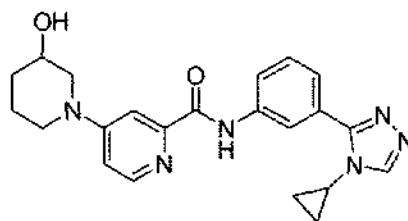


25

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)picolinamida;

$C_{22}H_{25}N_7O_3S$. 468,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 10,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 3,6 Hz, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,59 (t, J = 4 Hz, 4H), 3,25 (t, J = 5 Hz, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,06 (dd, J = 6, 9 Hz, 2H), 0,91-0,95 (m, 2H).

30

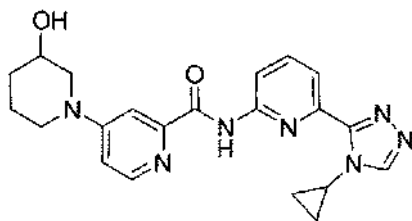


N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-hidroxipiperidin-1-il)picolinamida;

35

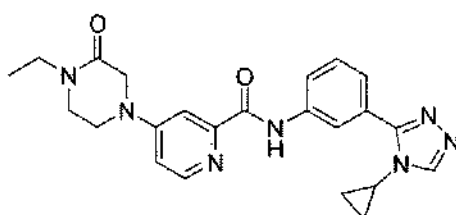
$C_{22}H_{24}N_6O_2$. 405,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) δ 10,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 3, 6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,32-3,81 (m, 4H), 3,02-3,11 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 8,12 Hz, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,07 (dd, J = 7, 13 Hz, 2H), 0,90-0,95 (m, 2H).

40



N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(3-hidroxipiperidin-1-il)picolinamida;

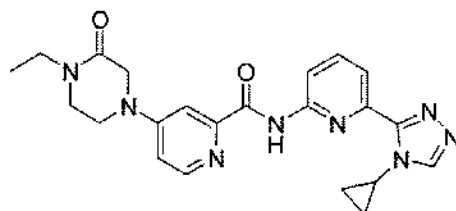
- 5 $C_{21}H_{23}N_7O_2 \times HCO_2H$. 406,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,64 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 3, 6 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 3, 13 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,56-3,59 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 8,13 Hz, 1H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,42-1,48 (m, 2H), 0,95-1,07 (m, 4H).



10

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)picolinamida;

- 15 $C_{23}H_{25}N_7O_2 \times HCO_2H$. 432,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,50 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,41 (c, J = 8 Hz, 2H), 1,03-1,10 (m, 5H), 0,90-0,95 (m, 2H).



20

N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)picolinamida;

- 25 $C_{22}H_{24}N_8O_2$. 433,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (t, J = 7 Hz, 2H), 8,09 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 4,01-4,12 (m, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,51 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,41 (c, J = 7 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,95-1,06 (m, 4H).

C. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20A, pero reemplazando opcionalmente 4-cloro-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida con otros compuestos de fórmula (5), y reemplazando opcionalmente morfolina con otras aminas, otros compuestos de Fórmula (I) se prepararon.

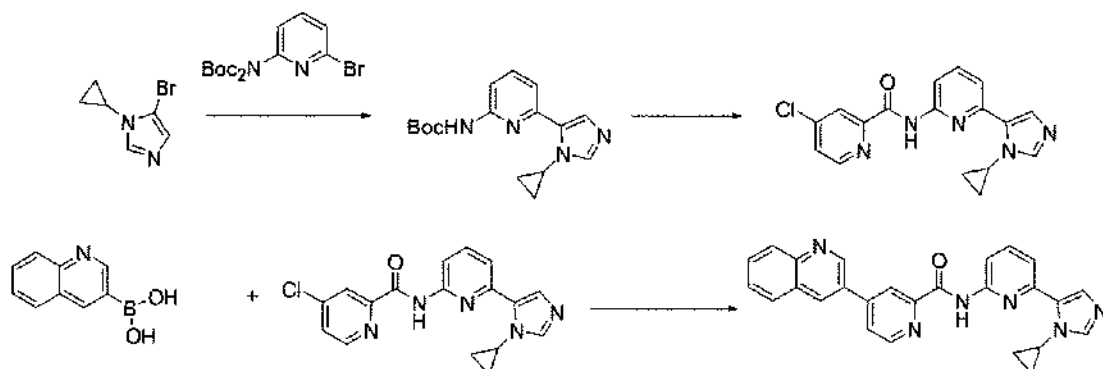
30

Ejemplo 21

Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que X^1 es $C(R^4)$

- 35 Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X^1 , X^3 , X^4 , X^6 , X^7 y X^8 son $C(R^4)$, X^2 y X^5 son N, R^1 es ciclopropilo, R^2 es hidrógeno, y R^3 es quinolin-3-ilo

A. Preparación de N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida



5 Etapas 1 y 2: a una solución agitada de 5-bromo-1-ciclopropil-1H-imidazol (780 mg, 1,90 mmol), en tetrahidrofurano (3 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió n-butilitio (911 μl de solución 2,5 M, 2,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución de bromuro de cinc (ZnBr_2 , 641 mg, 2,85 mmol, secada al vacío a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas) en tetrahidrofurano (3 ml), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó un periodo adicional de 2,5 horas. Se añadió una solución de 6-(di-Boc-amino)-2-bromopiridina y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en 3 ml de tetrahidrofurano a la reacción mediante una cánula y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 % de metanol en cloruro de metileno, gradiente ultrarrápido: 4 % \rightarrow 10 % de metanol en cloruro de metileno). El producto se aisló en forma de una mezcla de la 6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-amina mono y bis-Boc protegida. Esta mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

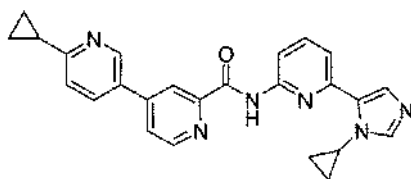
15 Etapa 3: el material de la secuencia anterior se disolvió en dicloroetano (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético, y la mezcla se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 hora. El material se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar 150 mg (40 % de rendimiento) de 6-(3-ciclopropil-3H-imidazol-4-il)-piridin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco. $M+1 = 201,2$.

20 Etapa 4: una solución de ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico (141 mg, 0,895 mmol), 6-(3-ciclopropil-3H-imidazol-4-il)-piridin-2-ilamina (150 mg, 0,750 mmol), hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (342 g, 0,899 mmol), y N-metilmorfolina (250 μl , 2,70 mmol) en N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se suspendió en acetonitrilo, y el sólido se aisló por filtración, se lavó con agua (80 ml), acetonitrilo (80 ml) y éter dietílico (80 ml), y se secó a presión reducida para proporcionar 4-cloro-N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)picolinamida en forma de un polvo de color blanco (120 mg, 47 % de rendimiento). $M+1 = 340,1$.

30 Etapa 5: una suspensión de 4-cloro-N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)picolinamida (38,9 mg, 0,115 mmol), ácido borónico (29 mg, 0,138 mmol), $\text{dppf}(\text{Pd})\text{Cl}_2$ (4,2 mg, 0,00575), y carbonato potásico (47,7 mg, 0,345 mmol) en tolueno desgasificado (1 ml), agua desgasificada (0,5 ml) e isopropanol desgasificado (0,5 ml) se calentó a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La fase acuosa se descartó y el disolvente se retiró de la parte orgánica a presión reducida. La purificación por HPLC en fase inversa proporcionó N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida (10,1 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O} \times \text{HCO}_2\text{H}$. 433,1 ($M+1$). RMN ^1H (DMSO) δ 10,64 (s, 1 H), 9,45 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 9,05 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,93 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 8,72 (d, $J = \text{Hz}$, 1H), 8,30-8,33 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8,12 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8,04 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,73 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,23-4,27 (m, 1H), 1,04-1,09 (m, 2H), 0,91-0,95 (m, 2H).

40 B. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21A, se preparó el siguiente compuesto de Fórmula (I):



6-ciclopropil-N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$C_{25}H_{22}N_6O$. 423,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,61 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 1H), 0,95-1,10 (m, 8H).

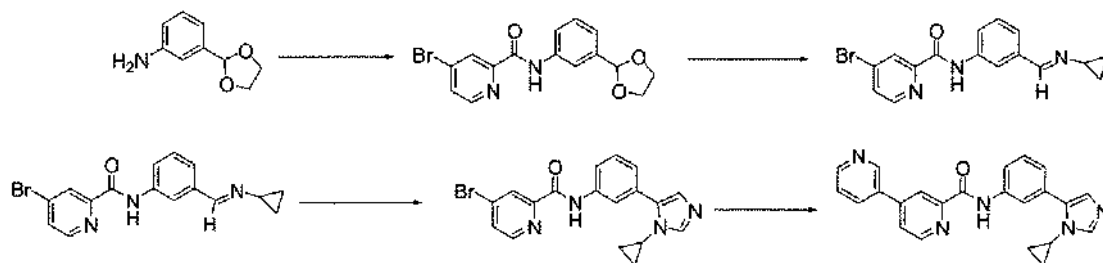
C. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21A, se prepararon otros compuestos de Fórmula (I).

Ejemplo 22

Preparación de compuestos de Fórmula en la que X^1 es C(R^4)

Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^6 , X^7 y X^8 son C(R^4), X^5 es N, R^1 es ciclopropilo, R^2 es hidrógeno, y R^3 es piridin-3-ilo

A. Preparación de N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida



20 Etapa 1: una solución de 3-(1,3-dioxolan-2-il)anilina (3,26 g, 19,7 mmol), ácido 4-bromopicolínico (4,38 g, 21,7 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (8,99 g, 23,6 mmol), y N-metilmorfolina (2,6 ml, 23,6 mmol) en N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar una mezcla de acetal de N-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-4-bromopicolinamida y el correspondiente aldehído (5,56 g, ~81 % de rendimiento, contiene ~ 15 % de aldehído). M+1 = 349,1.

30 Etapa 2/3: a una solución del producto de la Etapa (1,12 g, 3,23 mmol) en acetona/agua (4:1, 0,2 M), se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (61 mg, 0,323 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con salmuera (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró del filtrado a presión reducida, para proporcionar un sólido de color blanco. Este material se disolvió en cloruro de metileno, (0,1 M), se añadieron tamices moleculares en polvo 4A (3,2 g, 1 g/mmol) y ciclopropilamina (1,12 ml, 12,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Los tamices moleculares se retiraron por filtración, se lavaron con cloruro de metileno, y el disolvente se retiró del filtrado a presión reducida, para proporcionar 1,1 g (rendimiento cuantitativo) de 4-bromo-N-(3-((ciclopropilimino)metil)fenil)-picolinamida en forma de un sólido de color blanco. M+1 = 343,1.

40 Etapa 4: a una solución de 4-bromo-N-(3-((ciclopropilimino)metil)fenil)-picolinamida (970 mg, 2,83 mmol) en dimetoxietano/metanol (2:1, 0,1 M) se añadieron isocianuro de toluenosulfonilmetilo (1,10 g, 5,65 mmol) y ciclopropilamina (392 μ l, 5,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a 52 $^{\circ}C$, y se añadió una cantidad adicional de isocianuro de toluenosulfonilmetilo (550 mg, 2,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó un periodo adicional de 6 horas, el disolvente se retiró a presión reducida, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (2-8 % de metanol en cloruro de metileno) para proporcionar 110 mg de 4-bromo-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)picolinamida. M+1 = 383,1.

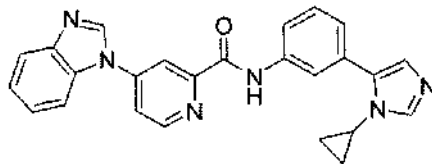
45 Etapa 5: una suspensión de 4-bromo-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)picolinamida (75,0 mg, 0,196 mmol), ácido borónico (33,8 mg, 0,274 mmol), dppf(Pd)Cl₂ (14,3 mg, 0,0196), y carbonato potásico (81,3 mg, 0,588 mmol) en tolueno desgasificado (1 ml), agua desgasificada (0,5 ml) e isopropanol desgasificado (0,5 ml) se calentó a 95 $^{\circ}C$ durante 2 horas. La fase acuosa se descartó y el disolvente se retiró a presión reducida de la parte orgánica. La purificación por HPLC en fase inversa proporcionó N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida; (17,3 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco.

50 $C_{23}H_{19}N_5O \times HCO_2H$. 382,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,83 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8 Hz), 3,57-3,61 (m, 1H), 0,99-1,04 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H).

55

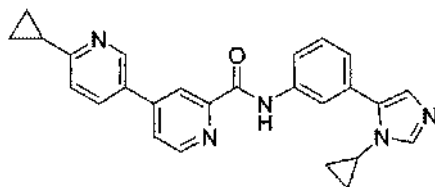
B. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22A, pero reemplazando opcionalmente 3-(1,3-dioxolan-2-il)anilina con otras aminas aromáticas, reemplazando opcionalmente ácido 4-bromopicolínico con otros ácidos, y reemplazando opcionalmente ciclopropilamina con otras aminas, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I):

5



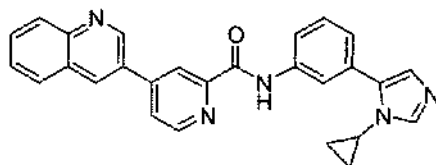
4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)picolinamida;

- 10 $C_{25}H_{20}N_6O$. 421,0 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,90 (s, 1H), 8,95 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 2, 5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 0,98-1,04 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H).



- 15 6-ciclopropil-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

- 20 $C_{26}H_{23}N_5O$. 422,1 (M+1). RMN 1H (CDCl₃) d 10,19 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,31-8,33 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2, 7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 3H), 3,48-3,58 (m, 1H), 2,09-2,16 (m, 1H), 1,03-1,27 (m, 8H).



N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;

- 25 $C_{27}H_{21}N_5O$. 432,1 (M+1). RMN 1H (CDCl₃) d 10,19 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H), 8,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,80 (dt, J = 3, 7, 8 Hz, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 1,07-1,11 (m, 2H), 0,95-1,01 (m, 2H).

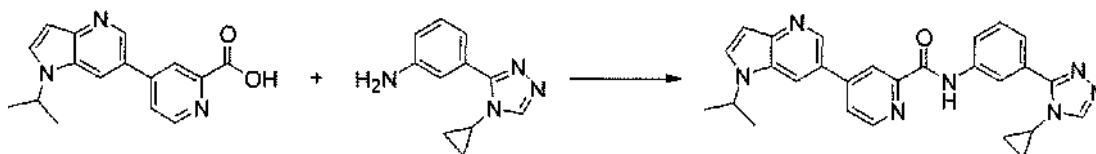
30 C. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22A, pero reemplazando opcionalmente 3-(1,3-dioxolan-2-il)anilina con otras aminas aromáticas, reemplazando opcionalmente ácido 4-bromopicolínico con otros ácidos, y reemplazando opcionalmente ciclopropilamina con otras aminas, se prepararon otros compuestos de Fórmula (I).

35

Ejemplo 23

Preparación de compuestos de Fórmula I

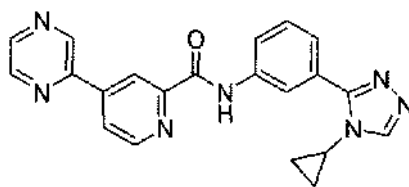
- 40 A. Preparación de N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida



Una suspensión de ácido 4-(1-isopropil-1H-pirrol-3,2-b)piridin-6-il)picolinico (50 mg, 0,178 mmol), 3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (40 mg, 0,20 mmol), HATU (75 mg, 0,20 mmol) y diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió y se sonicó en agua:acetonitrilo 2:1. El sólido se aisló por filtración para dar N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirrol-3,2-b)piridin-6-il)picolinamida en forma de un polvo de color blanco (sal de HPF_6 , 75 mg, 90 % de rendimiento).

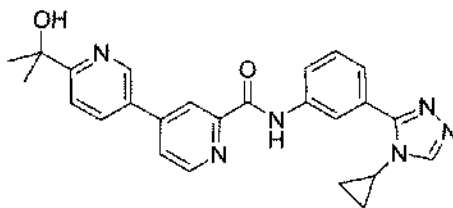
$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O} \times \text{HPF}_6$. 464,1 (M+1). RMN ^1H (DMSO) d 11,01 (s, 1H), 9,22 (m, 2H), 8,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,23 (sept, J = 6,4 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,12 (m, 2H), 0,98 (m, 2H).

B. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23A, pero reemplazando opcionalmente ácido 4-(1-isopropil-1H-pirrol-3,2-b)piridin-6-il)picolinico con otros compuestos de fórmula (1), y reemplazando opcionalmente 3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina con otros compuestos de fórmula (2), se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula (I):



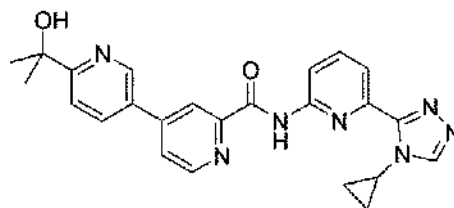
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(pirazin-2-il) picolinamida;

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}$. 384,1 (M+1). RMN ^1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 9,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,88 (m, 2H), 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



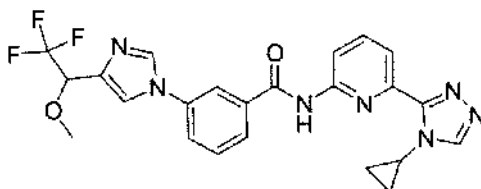
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$. 441,1 (M+1). RMN ^1H (DMSO) d 10,95 (s, 1H), 9,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,38 (a, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).



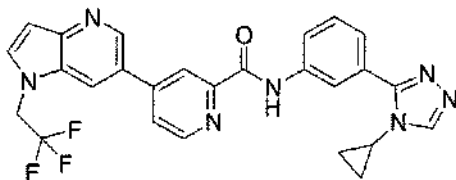
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

5 $C_{24}H_{23}N_7O_2$. 442,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,70 (s, 1H), 9,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,04 (m, 4H).



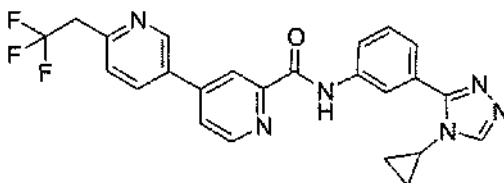
10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)benzamida;

$C_{23}H_{20}F_3N_7O_2 \times HPF_6$. 484,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,93 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,02 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 0,99 (m, 4H). RMN ^{19}F (DMSO) d -70,20 (d, J = 710 Hz, HPF_6), -74,79 (d, J = 7,2 Hz, 3F).



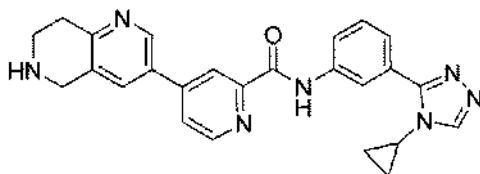
15 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;

20 $C_{26}H_{20}F_3N_7O \times HPF_6$. 504,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,02 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,49 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,99 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -70,20 (d, J = 710 Hz, HPF_6), -70,38 (t, J = 8,8 Hz, 3F).



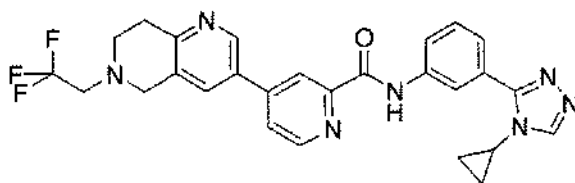
25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;

30 $C_{24}H_{19}F_3N_6O$. 465,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,98 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 4,4, 2,4 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,95 (c, J = 11,6 Hz, 2H), 3,67 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,94 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -62,91 (t, J = 11,6 Hz, 3F).



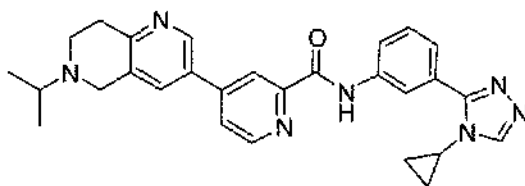
35 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;

$C_{25}H_{23}N_7O \times HCl$. 438,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 11,11 (s, 1H), 9,97 (a, 2H), 9,56 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,12 (m, 4H).



N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;

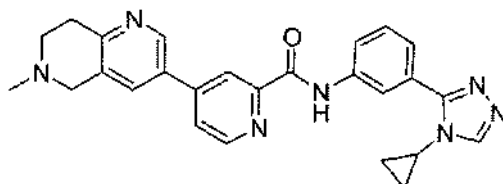
- 5 $C_{27}H_{24}F_3N_7O$. 520,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,94 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,44 (c, J = 10,4 Hz, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H). RMN ^{19}F (DMSO) d -68,2 (t, J = 10,4 Hz, 3F).



10

N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;

- 15 $C_{28}H_{29}N_7O$. 480,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 1,09 (m, 8H), 0,95 (m, 2H).



- 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;

$C_{26}H_{25}N_7O$. 452,1 (M+1). RMN 1H (DMSO) d 10,96 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (m, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

25

C. De forma análoga, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23A, pero reemplazando opcionalmente ácido 4-(1-isopropil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinámico con otros compuestos de fórmula (1), y reemplazando opcionalmente 3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina con otros compuestos de fórmula (2), se prepararon otros compuestos de Fórmula (I).

30

Ejemplo 24

Ensayos biológicos

- 35 Ensayo de quinasa TR-FRET de ASK1 (quinasa reguladora de la señal de apoptosis 1) (Cl₅₀ bioquímica)

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de quinasa de ASK1 se determinó usando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia en tiempo resuelto [TR-FRET] utilizando proteína básica de mielina biotinilada [biotina-MBP] como sustrato proteico. Se utilizó un robot manipulador de líquidos Beckman Biomek FX para dispensar 2 μ l/pocillo de compuestos en DMSO acuoso al 2,44 % en placas de polipropileno de 384 pocillos de bajo volumen [Nunc, N^o 267460] para dar una concentración final de compuesto entre 100 μ M y 0,5 nM en el ensayo de quinasa. Se usó un aparato Deerac Fluidics Equator para dispensar 3 μ l/pocillo de 0,667 ng/ μ l [Upstate Biotechnologies, N^o 14-606, o la proteína equivalente preparada en el laboratorio] y 0,1665 ng/ml de biotina-MBP [Upstate Biotechnologies, N^o 13-111] en tampón (MOPS 85 mM, pH 7,0, acetato de Mg 8,5 mM, glicerol al 5 %, NP-40 al 0,085 %, DTT 1,7 mM y BSA 1,7 mg/ml) en las placas que contenían los compuestos dispensados. Se dejó que se preincubara la enzima con el compuesto durante 20 minutos antes del inicio de la reacción de quinasa con la

45

adición de 5 µl/pocillo de ATP 300 µM en tampón (MOPS 50 mM, pH 7,0, acetato de Mg 5 mM, DTT 1 mM, DMSO al 5 %) usando el aparato Deerac Fluidics Equator. Se dejó que transcurrieran las reacciones de quinasa durante 20 minutos a temperatura ambiente y se pararon posteriormente con la adición de 5 µl/pocillo de AEDT 25 mM usando el aparato Deerac Fluidics Equator. A continuación se usó el aparato Biomek FX para transferir 1 µl/pocillo de cada reacción de quinasa completa a los pocillos de una placa de poliestireno de color blanco OptiPlate-1536 [PerkinElmer, N° 6004299] que contenía 5 µl/pocillo de reactivos de detección (anticuerpo anti-fosforeonina marcado con Eu-W1024 1,11 nM [PerkinElmer, N° AD0094] y estreptavidina alofocianina 55,56 nM [PerkinElmer, N° CR130-100] en tampón de detección LANCE 1x [PerkinElmer, N° CR97-100]). A continuación se leyó la señal de TR-FRET en un lector de placas Perkin Elmer Envision después de incubar las placas a temperatura ambiente durante 2 horas. Los pocillos de control positivo de una inhibición del 100 % se generaron cambiando el orden de adición de las soluciones de AEDT y ATP descritas anteriormente. Se usaron estos pocillos y los pocillos de una inhibición del 0 % que contenían dispensación de DMSO al 2,44 % al principio del ensayo en el cálculo del % de inhibición para los compuestos de ensayo. Cuando se ensayaron mediante el método anterior, los compuestos de Fórmula (I) inhibieron ASK1. Por ejemplo;

Nº	Compuesto	Cl ₅₀
1	5-(2,5-difluorofenil)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)nicotinamida	39149
2	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fenilnicotinamida	5587
3	2-hidroxi-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fenilpirimidina-4-carboxamida	
4	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-fenilpicolinamida	701
5	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fenilpicolinamida	
6	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida	
7	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(quinolin-6-il)picolinamida	
8	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida	220.
9	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	42
10	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-fenilisonicotinamida	4821
11	5-metoxi-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	40
12	5-acetamido-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	101
13	4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	44
14	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-fenilpicolinamida	279
15	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	11
16	N-(3-(4-(3-amino-3-oxopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	114
17	N-(3-(4-(2-acetamidoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	73
18	4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	39
19	(R)-N-(3-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	9
20	(S)-N-(3-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	39
21	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	12
22	6-amino-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	9
23	2'-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3,4'-bipiridin-6-ilcarbamato de metilo	167
24	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(pirimidin-5-il)picolinamida	21
25	4-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	13
26	N-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	1967
27	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazol-1-il)picolinamida	11
28	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)picolinamida	110
29	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)picolinamida	443
30	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-morfolinopicolinamida	335

ES 2 533 796 T3

31	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-hidroxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	63
32	N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-oxopiperazin-1-il)picolinamida	569
33	4-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	3483
34	(R)-N-(3-(4-(2-hidroxipropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	195
35	(S)-N-(3-(4-(2-hidroxipropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	87
36	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)picolinamida	18
37	4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	8
38	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	17
39	N-(3-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	63
40	N-(3-(4-ciclopentil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	75
41	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	48
42	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	11
43	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	8
44	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida	27
45	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxipirimidin-5-il)picolinamida	9
46	6'-metil-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	212
47	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(pirrolidin-1-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	32
48	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fluoro-5-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	37
49	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinamida	8
50	6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	8
51	N ² -(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',6-dicarboxamida	8
52	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	12
53	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	11
54	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	5
55	N-(3-(4-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	24
56	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	69
57	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	244
58	N-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	290
59	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	44
60	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	23
61	N-(3-(4-((1-hidroxiciclopropil)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	174
62	(R)-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	1237
63	(S)-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	21
64	N ² -(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',5-dicarboxamida	17
65	5-ciano-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	30
66	2-amino-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	86
67	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	60
68	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida	39
69	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)picolinamida	11
70	[3-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-cloro-[3,2':5',4']terpiridina-2"-carboxílico	106

ES 2 533 796 T3

71	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	17
72	N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	36
73	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)picolinamida	11
74	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	79
75	N5-terc-butil-N2'-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',5-dicarboxamida	10
76	5-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	34
77	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)picolinamida	79
78	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(metilsulfonil)fenil)picolinamida	572
79	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)picolinamida	6
80	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(piridin-3-il)quinolina-2-carboxamida	36
81	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)picolinamida	16
82	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)picolinamida	20
83	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida	53
84	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)picolinamida	13
85	4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	141
86	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida	9
87	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(pirazin-2-il)picolinamida	69
88	4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)picolinamida	35
89	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(isoquinolin-4-il)picolinamida	26
90	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)picolinamida	38
91	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(dimetilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	18
92	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida	13
93	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	43
94	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-isopropoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	61
95	6-ciclobutoxi-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	31
96	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)picolinamida	13
97	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-sulfamoilfenil)picolinamida	81
98	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)picolinamida	7
99	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-isopropilsulfamoil)fenil)picolinamida	17
100	6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	6
101	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)picolinamida	7
102	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-isopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	9
103	6-ciclobutil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	11
104	6-ciclopropoxi-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	12
105	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)picolinamida	15
106	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	8
107	6-ciclopropil-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	31
108	N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)picolinamida	41
109	6-ciclopentil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	21

ES 2 533 796 T3

110	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	8
111	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)picolinamida	9
112	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida	14
113	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	10
114	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-propil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	5
115	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-neopentil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	15
116	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)picolinamida	23
117	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(etilsulfonil)fenil)picolinamida	12
118	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(isopropilsulfonil)fenil)picolinamida	9
119	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(etilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	9
120	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(ciclopropilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	6
121	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)picolinamida	47
122	4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	17
123	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)picolinamida	10
124	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6'-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	422
125	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)-6-(trifluorometil)picolinamida	1453
126	N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida	1038
127	6-ciclopropil-N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	211
128	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida	6
129	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-ciclopropilfenil)picolinamida	22
130	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(piridin-3-il)benzamida	12
131	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(metiltio)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	11
132	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(isobutiltio)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	150
133	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-ciclopropilpirazin-2-il)picolinamida	10
134	6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	34
135	5-cloro-6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	131
136	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2-metoxietilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	7
137	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)picolinamida	31
138	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	8
139	5-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	16
140	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	9
141	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dietil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	13
142	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(furo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida	11
143	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida	15
144	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidina-4-carboxamida	14
145	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-etilpirimidin-5-il)picolinamida	7
146	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	8
147	6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	400
148	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fluorofenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	56
149	6-terc-butil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	25

ES 2 533 796 T3

150	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(quinolin-3-il)benzamida	17
151	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)benzamida	8
152	6-ciclopropil-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	286
153	N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida	409
154	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida	34
155	6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	10
156	5-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	11
157	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	38
158	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-etil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	5
159	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	3
160	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	4
161	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida	9
162	6-ciclopropil-N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	
163	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	4
164	N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	18
165	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	5
166	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	5
167	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida	7
168	6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	143
169	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	157
170	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida	7
171	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	7
172	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida	17
173	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida	21
174	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-hidroxipiperidin-1-il)picolinamida	93
175	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(3-hidroxipiperidin-1-il)picolinamida	10
176	6-ciclopropil-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	13
177	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)picolinamida	47
178	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)picolinamida	7
179	(S)-6-ciclopropil-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	19
180	N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	27
181	N-(3-(4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	131
182	4-(4-ciclopropil-2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	15
183	4-(4-ciclopropil-2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida	8
184	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	20
185	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	34
186	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	30

ES 2 533 796 T3

187	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida	4
188	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida	6
189	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	9
190	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,5-naftiridin-3-il)picolinamida	13
191	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1,5-naftiridin-3-il)benzamida	18
192	3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida	7
193	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)benzamida	5
194	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida	12
195	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida	8
196	3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metilbenzamida	1257
197	5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metilbenzamida	47
198	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(perfluoroetil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida	19
199	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(perfluoroetil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida	9
200	3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metilbenzamida	11
201	4-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida	14
202	4-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	17
203	4-(5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	538
204	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)benzamida	17
205	3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-fluorobenzamida	9
206	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida	9
207	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida	11
208	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)benzamida	5
209	3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-metilbenzamida	7
210	3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-metilbenzamida	7
211	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)benzamida	9
212	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzamida	9
213	ácido 1-(3-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	11
214	(S)-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1-fenietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida	159
215	6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	30
216	(S)-3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida	8

ES 2 533 796 T3

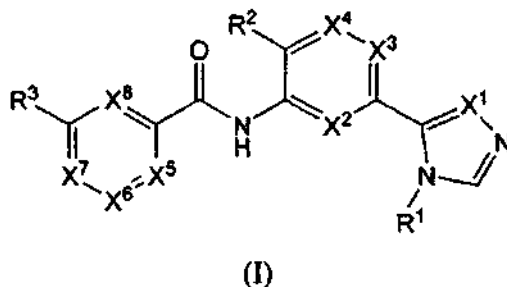
217	(S)-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida	14
218	3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida	5
219	6-ciclopropil-N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	16
220	(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	61
221	N-(3-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	31
222	(S)-2-(3-(3-(6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)propanoato de terc-butilo	79
223	(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	45
224	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida	13
225	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)quinolina-2-carboxamida	103
226	4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)quinolina-2-carboxamida	16
227	4-cloro-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida	8
228	3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metoxibenzamida	7
229	N-(3-(4-sec-butil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	101
230	(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-ciclopropiletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	58
231	6-ciclopropil-N-(3-(4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	1423
232	(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-metoxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	17
233	6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	14
234	(S)-6-ciclopropil-N-(6-(4-(1-metoxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	8
235	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)benzamida	15
236	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-7,8-dimetilquinolina-2-carboxamida	139
237	(S)-N-(3-(4-sec-butil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	38
238	(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	6
239	(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(2,6-dimetilfenoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	10929
240	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-7,8-dimetilquinolina-2-carboxamida	222
241	6-ciclopropil-N-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	616
242	(S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(3,3-dimetilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	1129
243	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida	15
244	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida	25
245	6-ciclopropil-N-(6-(4-(1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	36

ES 2 533 796 T3

246	6-ciclopropil-N-(6-(4-((2S,3S)-3-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	6
247	6-ciclopropil-N-(6-(4-((2S,3R)-3-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	10
248	6-ciclopropil-N-(6-(4-((2R)-3-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	7
249	6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	71
250	6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	8
251	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-metoxiquinolin-3-il)picolinamida	7
252	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-(1-hidroxietyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il)picolinamida	3412
253	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolinamida	3489
254	4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	1269.
255	4-(5-ciclopropil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	685
256	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida	4
257	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida	6
258	6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida	852
259	6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida	8
260	6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-4-carboxamida	30
261	N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-difluorobenzamida	
262	6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-4-carboxamida	
263	6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida	3600
264	(S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	23
265	4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida	27
266	6-ciclopropil-N-(3-(4-(3-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	
267	6-ciclopropil-N-(3-(4-(2-fenilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	425
268	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(ciclopropilmetil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida	13
269	3-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida	23
270	4-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida	107
271	N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-metoxibenzamida	24
272	5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-metoxibenzamida	11

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

en la que:

10 R^1 es alquilo de 1-10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de hasta 10 átomos de carbono, alquino de hasta 10 átomos de carbono, arilo, heteroarilo o heterociclilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, oxo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, heterociclilo, fenilo, fenoxi, halo, -CN, -O- R^6 , -C(O)- R^6 , -OC(O)- R^6 , -C(O)-O- R^6 , -N(R^6)-C(O)-O- R^7 , -N(R^6)-C(O)- R^7 , -N(R^6)-C(O)-N(R^6)(R^7) y -C(O)-N(R^6)(R^7), en los que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, y fenoxi están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo y halo;

15 con la condición de que R^1 no es metilo cuando R^3 es morfolinilo o furilo; en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono; o R^6 y R^7 cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo;

20 R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi o alquilo opcionalmente sustituido con halo;

25 R^3 es arilo, heteroarilo o heterociclilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, haloalcoxi, oxo, -CN, -O- R^6 , -O-C(O)- R^6 , -O-C(O)-N(R^6)(R^7), -S- R^6 , -N(R^6)(R^7), -S(=O)- R^6 , -S(=O) $_2$ - R^6 , -S(=O) $_2$ -N(R^6)(R^7), -S(=O) $_2$ -O- R^6 , -N(R^6)-C(O)- R^7 , -N(R^6)-C(O)-O- R^7 , -N(R^6)-C(O)-N(R^6)(R^7), -C(O)- R^6 , -C(O)-O- R^6 , -C(O)-N(R^6)(R^7) y -N(R^6)-S(=O) $_2$ - R^7 , en los que el alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, oxo, -CN y -O- R^6 ;

30 con la condición de que el resto heteroarilo o heterociclilo incluye al menos un átomo de nitrógeno en el anillo; X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^8 son independientemente C(R^4) o N, en el que cada R^4 es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en donde el alquilo o el cicloalquilo están además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, oxo, -CF $_3$, -O-CF $_3$, -N(R^6)(R^7), -C(O)- R^6 , -C(O)-O- R^7 , -C(O)-N(R^6)(R^7), -CN, -O- R^6 ; o

35 X^5 y X^6 o X^6 y X^7 se unen para proporcionar cicloalquilo condensado, arilo condensado o heteroarilo condensado, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con alquilo de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo o halo; y

40 con la condición de que al menos uno de X^2 , X^3 y X^4 es C(R^4);

al menos dos de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 son C(R^4); y

al menos uno de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^8 es N.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X^1 es N.

45 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que (i) X^2 y X^5 son N, (ii) X^2 es C(R^4) y X^5 es N, o (iii) X^2 es N y X^5 es C(R^4).

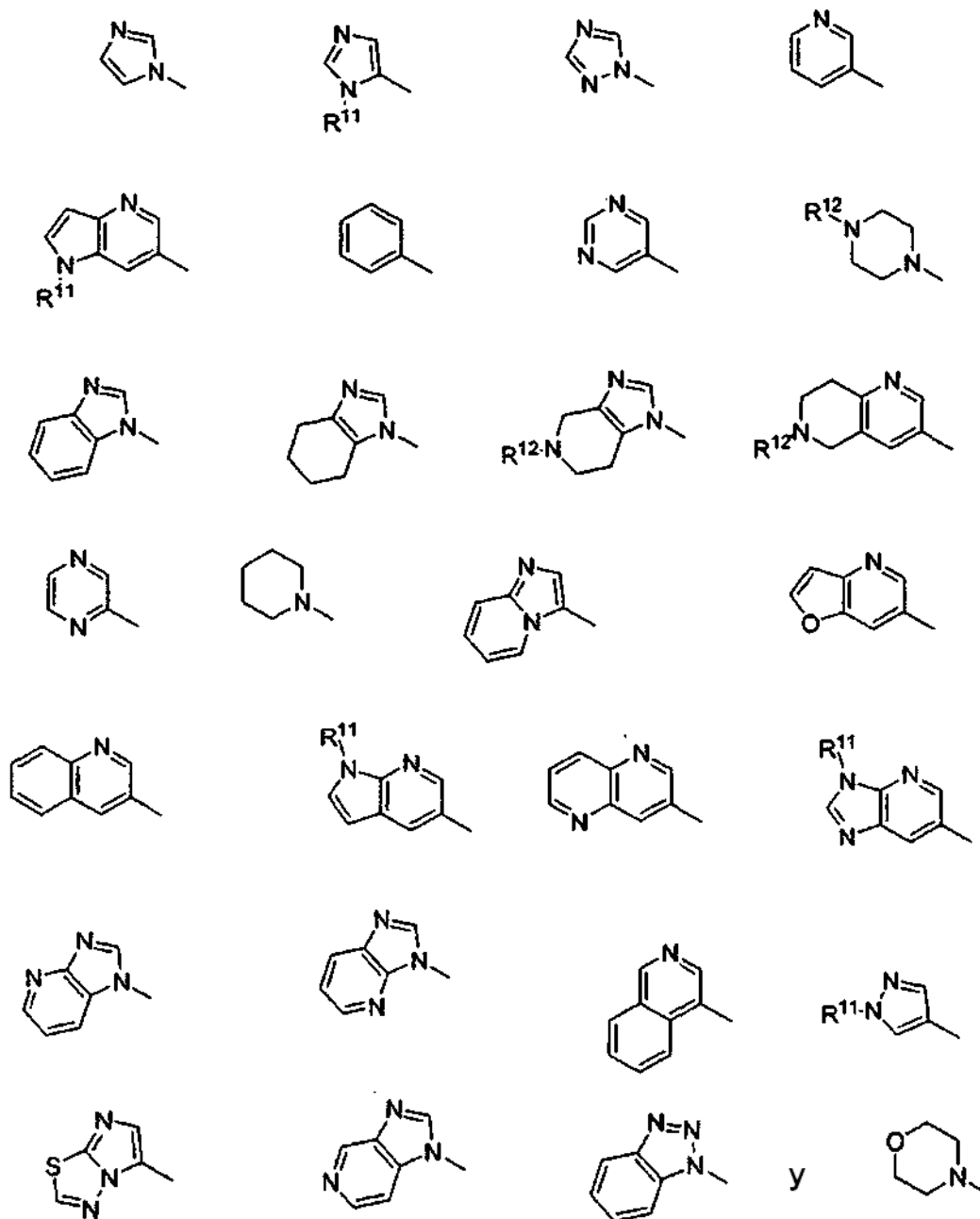
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que X^3 , X^4 , X^6 , X^7 y X^8 son C(R^4).

50 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^1 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que alquilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halo o cicloalquilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R³ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que los restos heteroarilo o heterociclilo contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo.

5 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R³ se selecciona entre



10 en los que:

R¹¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo;

15 R¹² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, -S(=O)-R⁶ o -S(=O)₂R⁶, en donde alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo; y

en donde los restos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R³ están opcionalmente sustituidos con alquilo, cicloalquilo, halo, ciano -OR⁶, en los que alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o halo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R² es hidrógeno o halo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, elegido entre:

- 5 6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-
10 c]piridin-1-il)picolinamida;
6-ciclopropil-N-(6-(4-((2R)-3-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(6-(4-((2S,3R)-3-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(6-(4-((2S,3S)-3-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(6-(4-(1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
15 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-7,8-dimetilquinolina-2-carboxamida;
4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)quinolina-2-carboxamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)quinolina-2-carboxamida;
4-((4-ciclopropil-2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
20 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-
il)picolinamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(perfluoroetil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
4-((3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida;
25 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
6-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
N-(2-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
30 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)picolinamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(3-hidroxipiperidin-1-il)picolinamida;
6-ciclopropil-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)picolinamida;
35 (R)-6-ciclopropil-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)picolinamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)picolinamida;
40 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(3-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(3-(4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(3-(4-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(3-(4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
45 6-ciclopropil-N-(3-(4-(pirimidin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
N-(3-(4-(but-2-inil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,41-bipiridina-21-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(piridin-3-iloxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
50 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(pirimidin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
N-(3-(4-(but-2-inil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
55 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1-(piridin-3-iloxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida y
4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-
il)fenil)picolinamida.

11. El compuesto de la reivindicación 9, elegido entre:

- 60 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)picolinamida;
N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
65 4-((imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
4-((2-aminopirrolidin-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

- N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-fenilpicolinamida;
 N-(3-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 5 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-fenilpicolinamida;
 N-(3-(4-(3-amino-3-oxopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fenilpicolinamida;
 N-(3-(4-(2-acetamidoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 10 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;
 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-morfolinopicolinamida;
 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(quinolin-6-il)picolinamida;
 (R)-N-(3-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 15 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-hidroxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-N-(3-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-oxopiperazin-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 20 4-((3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 6-amino-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (R)-N-(3-(4-(2-hidroxiopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 5-metoxi-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 2'-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3,4'-bipiridin-6-ilcarbamato de metilo;
 25 (S)-N-(3-(4-(2-hidroxiopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)picolinamida;
 4-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinamida;
 30 N-(3-(4-((1-hidroxiciclopropil)metil)=4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N^{2'}-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',6-dicarboxamida;
 (S)-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 35 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N^{2'}-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',5-dicarboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 40 5-ciano-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 2-amino-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 45 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-metoxipirimidin-5-il)picolinamida;
 50 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)picolinamida;
 6'-metil-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 [3-(4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]amida del ácido 6-cloro-[3,2',5',4"]terpiridina-2"-carboxílico;
 55 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(pirrolidin-1-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)picolinamida;
 4-((1H-benzo[d]1,2,3]triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-sulfamoilfenil)picolinamida;
 60 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fluoro-5-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 65 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)picolinamida;
 N5-terc-butil-N^{2'}-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2',5-dicarboxamida;

- N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(pirazin-2-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-isopropilsulfamoil)fenil)picolinamida;
 5-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)picolinamida;
 5 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(isoquinolin-4-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-(metilsulfonyl)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)picolinamida;
 6-ciclobutil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-isopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonyl)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(dimetilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)picolinamida;
 6-ciclopropoxi-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)picolinamida;
 15 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-isopropoxi-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 20 6-ciclobutoxi-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)picolinamida;
 6-ciclopentil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)picolinamida;
 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-ciclopropilpirazin-2-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((4-cloro-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 30 6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-metil-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 4-(5-ciclopropil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 35 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(3-hidroxi-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5-(1-hidroxi-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-metoxiquinolin-3-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 40 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6'-metil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(3,3-dimetilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-sec-butil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 45 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-ciclopropiletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-metoxipropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-N-(3-(4-sec-butil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 50 (R)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-(2,6-dimetilfenoxi)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-ciclopropil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(3-(4-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 55 N-(3-(4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((4-ciclopropil-2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 60 (R)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1,5-naftiridin-3-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(perfluoroetil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 65 4-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 4-((5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;

- N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-etilpirimidin-5-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 5 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fluorofenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-terc-butil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 5-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 10 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-etil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 15 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)picolinamida;
 20 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-hidroxipiperidin-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-propil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-neopentil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(etilsulfonil)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(isopropilsulfonil)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6(etilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6(ciclopropilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 30 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6¹-(trifluorometil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)-6-(trifluorometil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-ciclopropilfenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(metiltio)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 35 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(isobutiltio)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 5-cloro-6-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(2-metoxietilamino)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-5-fluoro-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 40 5-cloro-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-etil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5,6-dietil-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(furo[3,2-b]piridin-6-il)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(4-(2-fenilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 45 (S)-4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(4-(1,1,-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(ciclopropilmetil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida; y
 4-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)picolinamida.
12. El compuesto de la reivindicación 9, elegido entre:
- 50 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(quinolin-3-il)benzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-difluorobenzamida;
 4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)benzamida;
 55 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metoxibenzamida;
 4-cloro-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 (S)-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 60 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1,5-naftiridin-3-il)benzamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)benzamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metilbenzamida;
 5-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metilbenzamida;
 65 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-4-metilbenzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)benzamida;

- 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-fluorobenzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)benzamida;
 3-((4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-metilbenzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)benzamida;
 5 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzamida;
 ácido 1-((3-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico;
 (S)-3-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1-feniletíl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 (S)-3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)benzamida;
 10 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-(piridin-3-il)benzamida;
 N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2,4-difluorobenzamida;
 4-cloro-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida; y
 3-((4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzamida.
- 15 13. El compuesto de la reivindicación 1, elegido entre:
- N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-7,8-dimetilquinolina-2-carboxamida;
 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(piridin-3-il)quinolina-2-carboxamida;
 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida;
 20 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-fenilnicotinamida;
 N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-fenilisonicotinamida;
 6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-6-carboxamida;
 6'-ciclopropil-N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3'-bipiridina-4-carboxamida;
 5-((2,5-difluorofenil)-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)nicotinamida;
 25 N-(3-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)pirimidina-4-carboxamida;
 6'-ciclopropil-N-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2,3'-bipiridina-4-carboxamida; y
 2-hidroxi-N-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-fenilpirimidina-4-carboxamida.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X¹ es C.
- 30 15. El compuesto de la reivindicación 14, elegido entre:
- N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)picolinamida;
 N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 35 N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-4-(quinolin-3-il)picolinamida;
 6-ciclopropil-N-(6-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-3,4'-bipiridina-2'-carboxamida;
 4-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)picolinamida; y
 40 N-(3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-(quinolin-3-il)picolinamida.
16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.